

Revisión

Hipertensión arterial pulmonar

Ernesto A. Dalmau B., MV, MSc.*

* Magister en Fisiopatología, U.N., Bogotá. - Docente de Fisiología, Universidad de La Salle.

Víctor H Arcila MVZ, Esp.**

** Estudiante de Máster en Bioinformática, UNIA. (España). Docente de Patología General Universidad Cooperativa de Colombia seccional Bucaramanga. victor.arcila@correoucc.edu.co

Resumen. El sistema cardiovascular es importante para la dinámica fisiológica de los procesos bioquímicos como los realizados a nivel pulmonar. Los cambios patológicos asociados a la presión arterial han sido motivo de estudio e investigación en diferentes especies animales incluyendo los humanos. En muchos casos se han manipulado biomodelos para obtener información relevante respecto a los mecanismos fisiopatológicos y moleculares que conllevan al desarrollo de estados hipertensivos, considerando los grupos celulares que participan de estos eventos. El presente documento hace una revisión sobre los posibles mecanismos involucrados en los cambios de la presión arterial (estados hipertensivos) y sus valores de referencia considerando diversas especies animales.

Palabras Clave: células endoteliales, molecular, vascular.

Summary. The cardiovascular system is important for the physiologic dynamics of biochemical processes as those carried out at lung level. The pathological changes associated to the arterial pressure have been studied and researched in different animal species including the humans. In many cases biomodels have been manipulated to obtain outstanding information regarding the physiopathologic and molecular mechanisms that bear the development of hypertensive states considering the cellular groups that participate of these events. The present document make a review on the possible mechanisms involved in the changes of the arterial pressure (hypertensive states) and its reference values considering diverse animal species.

Key words: endothelial Cell, molecular, vascular.

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) se define como un incremento sostenido en la Presión Arterial Pulmonar (PAP) por encima de los valores normales. Puede ser atribuible a cambios estructurales y/o funcionales de la vasculatura pulmonar (Pringle, et al 1991; Smith y Thier, 1988); se presenta tanto en humanos como en ciertos animales domésticos. La HAP frecuentemente no es reconocida y los signos pasan desapercibidos ya que la PAP no es medida de manera rutinaria en las especies (Perry, et al 1991).

Desde el punto de vista fisiopatológico la HAP se caracteriza por: vasoconstricción arterial pulmonar, remodelación de la pared vascular (proliferación de fibroblastos y células de músculo liso) e incremento en la cantidad de tejido conectivo en los vasos pulmonares (Hampl, et al 1993). Los mecanismos que determinan los cambios anteriormente citados, están relacionados con la síntesis y liberación de autacoides y factores de crecimiento que tienen como blanco las células endoteliales (CEVs) y musculares lisas vasculares (CMLVs), mecanismos que aún son objeto de investigación (Inagami, et al 1995; Wohrley, et al 1995). Una consecuencia frecuente de la HAP es la hipertrofia ventricular derecha, la cual bajo condiciones crónicas no compensadas puede llevar a la muerte (Pringle, et al 1991).

La hipertensión se ha clasificado como primaria y secundaria. Esta última se da como respuesta secundaria a diferentes estados clínicos que afectan órganos específicos vinculados con la regulación de la presión sanguínea, mientras que en la hipertensión primaria o esencial la etiología es desconocida (Brobeck, 1982.; Fox, et al 1999).

En las especies animales son múltiples los desórdenes que llevan a HAP, entre ellas tenemos: vasoconstricción pulmonar, hipertensión atrial izquierda prolongada, enfermedad obstructiva vascular pulmonar (HAP obliterativa) e hipertensión pulmonar primaria idiopática (Perry, et al 1991). En caninos es más común la HAP secundaria, aunque también existen alteraciones de tipo primario (Perry, et al 1991). Ahora bien, Pringle y col. (1991) encontraron que el ganado que pasta a gran altitud puede desarrollar HAP primaria; ésta anomalía es llamada "enfermedad de la alta montaña" (enfermedad de pecho o mal de alturas) (Bisgard, 1977; Will, et al 1975; Alexander y Jensen, 1959); se ha

involucrado un factor genético en la HAP en el bovino (Weir, et al 1974; Will, et al 1975; Swenson and Reece, 1993). En pollos de engorde se presenta un cuadro clínico-patológico similar conocido como síndrome ascítico de origen hipóxico (Burton y col. 1968; Cueva, et al 1974; Hernández, 1987; Julian, 1993; Swenson and Reece, 1993). En humanos se presenta la HAP secundaria frecuentemente, aunque la HAP primaria de hecho ocurre (Perry, et al 1991).

Fisiología circulatoria

El sistema cardiovascular es el encargado de distribuir y recolectar la sangre de los sitios de difusión de todo el organismo. Para hacerlo, mantiene la presión sanguínea y el caudal de sangre necesarios para la adecuada perfusión de los diversos órganos y tejidos. Tanto la presión como el caudal son gobernados por complejos mecanismos de control que responden a los requerimientos metabólicos de diferentes partes del cuerpo y a sus interrelaciones funcionales (Brobeck, 1982). El ventrículo izquierdo bombea la sangre a través de los vasos sanguíneos arteriales de la circulación sistémica o mayor hacia los capilares periféricos. La sangre retorna al corazón derecho a través de las venas de la circulación mayor y es bombeada por el ventrículo derecho hacia los vasos pulmonares, desde donde pasa al lado izquierdo del corazón (circulación pulmonar o menor) (Despopoulos y Silbernagl, 1994). La circulación sistémica es un sistema de alta presión, alta resistencia y alta capacitancia (Guyton, 1997), mientras que la circulación pulmonar normal es un sistema de baja presión, baja resistencia y alta capacitancia (Perry, et al 1991; Smith y Thier, 1988; Ganong, 1994; García 1996).

La presión sanguínea es la fuerza ejercida por la sangre contra cualquier área de la pared vascular (Guyton, 1997), la cual debe ser lo suficientemente alta, no sólo para vencer la fricción interna de roce entre la sangre y la pared de los vasos, sino también para asegurar la adecuada perfusión de la microcirculación (Brobeck, 1982).

La presión arterial está determinada por el rendimiento cardíaco y la resistencia periférica (Presión = Flujo Sanguíneo X Resistencia). La resistencia periférica está determinada por la viscosidad de la sangre y, aún más importante, por el calibre de los vasos de resistencia, es decir, las arteriolas (Ganong, 1998).

Causas de hipertensión arterial pulmonar

De acuerdo con Perry et al (1991), las principales causas de HAP se clasifican dentro de los siguientes grupos:

1. Incremento del flujo sanguíneo pulmonar (Hipertensión Arterial Pulmonar Hipercinética).
 - Defecto septal atrial o ventricular.
 - Shunts de izquierda a derecha.
2. Hipertensión atrial izquierda prolongada.
 - Insuficiencia o estenosis mitral.
 - Falla ventricular izquierda.
3. Enfermedad obstructiva vascular pulmonar (Hipertensión Arterial Pulmonar Obliterativa).
 - Embolismo pulmonar: hiperadrenocorticismo, anemia hemolítica de origen inmune, sepsis, neoplasias, síndrome nefrótico, complicaciones postquirúrgicas, infestación parasitaria, hipotiroidismo, pancreatitis, injuria endotelial crónica, embolismo graso y embolismo pulmonar idiopático.
 - Fibrosis pulmonar.
 - Enfermedad parenquimal severa.
4. Vasoconstricción pulmonar.
 - Vasoconstricción de origen hipóxico: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad de la altitud, enfermedad neuromuscular, apnea del sueño, tráquea colapsada, deformidad de la pared del pecho y síndrome de hipoventilación por obesidad.
5. Hipertensión pulmonar primaria idiopática.
 - No ha sido documentada en animales.

Las especies animales tienen distintos niveles de Presión Sanguínea Arterial Pulmonar (PAP), los cuales les son característicos. Durante estados de HAP estos valores aumentan (ver Tabla 1).

Tabla 1. Valores normales de PAP y valores de HAP en diferentes especies (mm Hg)

Especie	PAP Media (mm Hg)	HAP (mm Hg)
Aves	20,5 (2,43)*	43,66 (5,23)*
Bovinos	20-30 nivel del mar 35-41 altitud	87 (8)*
Caninos	13,1 (2,1)*	>25
Ovinos	15	>21
Porcinos	15	>24
Humanos	12-15	>25

Fuentes: Hernández, 1991; Bisgard, 1977; Pringle et al 1991; Perry, et al 1991; Charan, et al 1994; Serraf, et al 1995; Brobeck, 1982.

(*): Desviación estándar.

Los valores de Presión Arterial Pulmonar en gatos no han sido establecidos con precisión, pero se ha evaluado los valores de la Presión Arterial Sistémica utilizando métodos no invasivos como la técnica oscilométrica, mediante valoración de la arteria femoral como referente de lectura con los siguientes valores como normales entre 90 – 120 mmHg y el criterio establece como cuadros de hipertensión a valores iguales o superiores a 180 mmHg, y se propuso que valores inferiores a 60 mmHg (sistólicos) son considerados como hipotensos (Tibaduiza y Benavides, 2006.)

Fisiología vascular pulmonar

Las arterias pulmonares de gran diámetro tienen una pared elástica muy distensible, y poseen una capa media muscular más delgada con relación a las arterias pulmonares musculares de menos de 1 milímetro de diámetro. Las arterias musculares pulmonares se ramifican en vasos más pequeños (arteriolas y metarteriolas) antes de alcanzar la zona de intercambio (Perry, et al 1991).

La regulación nerviosa de la vasculatura está dada por la acción de los sistemas simpático y parasimpático. Los vasos sanguíneos se dilatan por la acción de ciertos neurotransmisores, como la acetilcolina, que provocan una relajación de las CMLVs, mientras la norepinefrina origina vasoconstricción (Snyder y Bret, 1992).

La vasoconstricción de las pequeñas arterias pulmonares es el principal mecanismo fisiológico que incrementa la resistencia vascular pulmonar (RVP) (Demiryurek, et al 1991). Si se eleva la RVP disminuye la perfusión pulmonar y disminuye el intercambio de gases (Perry, et al 1991).

La deformabilidad de los glóbulos rojos (GR) y la microvasculatura son factores importantes en el mantenimiento del flujo sanguíneo normal en la circulación. Los GR normales tienen marcada deformabilidad; esto permite su tránsito a través de los vasos más pequeños, los cuales son más estrechos que el diámetro de la célula (Mirsalimi y Julian, 1991). De acuerdo con Uyesaca y col. (1992), los principales determinantes de la deformabilidad del GR son: la geometría celular, la viscosidad del fluido intracelular y las propiedades viscoelásticas de la membrana celular.

Fisiopatología de la hipertensión Arterial Pulmonar causada por vasoconstricción

La baja presión parcial de O₂ del aire inspirado conduce a vasoconstricción de las arteriolas pulmonares como una respuesta a la hipoxia (Demiryurek, et al 1991). Tal vasoconstricción dificulta la perfusión y la captación de oxígeno a nivel alveolar (capilares aéreos de las aves); la constricción de las arteriolas pulmonares determina un aumento de la presión arterial pulmonar (Frisancho, 1975; Ganong, 1994; Huchzermeyer y col. 1988; Meyrick y Reid. 1978).

De acuerdo a la duración en el tiempo la hipoxia puede ser aguda o crónica. El efecto de la hipoxia aguda ha sido claramente diferenciado de las condiciones de la hipoxia crónica, puesto que probablemente causa vasoconstricción pulmonar a través de un efecto directo sobre el músculo liso vascular. Esto incrementa la liberación de óxido nítrico (NO), el cual actúa como un mecanismo protector contra la excesiva vasoconstricción hipóxica pulmonar; pero el efecto metabólico de la hipoxia podría por sí mismo resultar en una síntesis alterada del NO. Durante la hipoxia prolongada (crónica) el daño en la liberación del NO parece resultar en la síntesis reducida privando a la circulación pulmonar de un mecanismo fisiológico protector. Es posible plantear la hipótesis que el daño en la producción del NO puede predisponer al lecho vascular pulmonar a una excesiva y prolongada vasoconstricción, lo cual conduce al desarrollo de HAP (Dinh-Xuan, 1993).

La magnitud de la respuesta hipertensiva pulmonar a la hipoxia crónica varía marcadamente entre las diferentes especies de aves y mamíferos siendo la severidad de la respuesta decreciente en este orden: pollos de engorde de crecimiento rápido (Burton, et al 1968; Hung y col. 1973; Useche, et al 1981; Sandino de, 1984), bovinos y cerdos (severa); caballo, rata y conejo (moderada); oveja, cobayo y perro (leve) (Burton y col. 1968; Hung y col. 1973). Se considera que es mínima en la llama (Cunningham, 1994) y el yak (Durkmowitz, et al 1993) adaptados a condiciones de hipoxia en grandes altitudes.

Consecuencias de la Hipertensión Arterial Pulmonar

La patogénesis conocida comprende una secuencia de eventos adaptativos que se inician con la vasoconstricción de los vasos arteriales pulmonares (Lloyd, 1965),

ocasionada por la hipoxia crónica en alvéolos respiratorios de mamíferos y en capilares aéreos de las aves, lo cual desvía el flujo sanguíneo pulmonar hacia áreas mejor ventiladas, incrementando así el intercambio gaseoso (Smith y Thier, 1988; Ogawa, et al 1993), generando un mayor trabajo cardíaco (por aumento en la resistencia al flujo sanguíneo), sobre el ventrículo derecho. Las fibras de éste, como mecanismo compensatorio, experimentan inicialmente hipertrofia e hiperplasia, lo cual conlleva en fases tardías a dilatación ventricular (insuficiencia valvular) y a éstasis en la circulación de retorno que en algunos casos ocasiona la muerte del animal por falla cardíaca congestiva (Julian, 1993; Hernández, 1991; Banchemo, 1987; Ayon, et al 1979; Bisgard, 1977).

Uno de los primeros y constantes hallazgos en la falla cardíaca congestiva, es una congestión pasiva visceral general y muy notoria en el hígado, donde macroscópicamente se observa el aspecto conocido como de «nuez moscada» o hígado cardíaco. Microscópicamente es marcada la dilatación de los capilares sinusoidales, fibrosis e inversión de la lobulillación normal. Los cambios congestivos en todas las vísceras son consecuencia del éstasis venoso (de las grandes venas que llegan a la aurícula derecha) debido a la insuficiencia valvular tricuspídana que resulta como lógica consecuencia de la dilatación ventricular derecha (Cheville, 1991).

La congestión pasiva hepática ocasiona resistencia al flujo sanguíneo de la vena porta, determinando la salida de líquido hacia la cavidad abdominal (ascitis) (Julian, 1993); sin embargo, tal vez el mecanismo más importante por el cual se produce la salida de líquido hacia los tejidos y las cavidades corporales durante la falla congestiva cardíaca es la retención anormal de sodio y de agua que resulta como un efecto final de una serie de modificaciones que ocurren en la falla cardíaca, tales como la disminución del volumen sanguíneo arterial y el aumento de la presión venosa; así mismo, sobre el riñón la falla cardíaca disminuye la presión efectiva de filtración, lo cual tiende a compensarse con el aumento de la actividad nerviosa simpática, junto con el aumento de la liberación de renina; estos dos mecanismos mantienen la presión sanguínea normal, pero actúan a nivel renal produciendo vasoconstricción, la cual va a disminuir la tasa de filtración glomerular y a aumentar

la reabsorción tubular de sodio y de agua, reabsorción que también es favorecida por la mayor producción de aldosterona en la corteza adrenal (como resultado del aumento de la angiotensina II). La mayor reabsorción tubular de sodio y de agua disminuye lógicamente la excreción urinaria de estas sustancias y esto, aunado a la disminución de la filtración glomerular, conduce al aumento de la concentración corporal de sodio y la retención de agua produciendo así acúmulo de líquidos en los tejidos (edemas) y en las cavidades corporales (ascitis, hidrotórax) (Palmer, et al 1992).

Junto con la retención de sodio y agua, ocurre una redistribución del caudal sanguíneo hacia los órganos vitales y un aumento de la viscosidad hemática, al igual que un aumento de la presión hidrostática del sistema venoso; el mayor diámetro de las venas desencadena una circulación lenta por los capilares y facilita el paso de líquido hacia los tejidos (Burton y col. 1968; Olander et al 1967; Sturkie, 1967).

Otros factores involucrados en Hipertensión Arterial Pulmonar

Como también cabe la posibilidad que los receptores nerviosos intrapulmonares, diferentes de las células APUD (Amine Peptide Uptake Decarboxylation) puedan actuar directamente en la captación de diversas tensiones de O_2 y CO_2 (Huchzermeyer et al 1988; Hung et al 1973; Maxwell et al 1990), igualmente la influencia del cuerpo carotídeo actuando por acción simpática sobre *alpha* 2-adrenoceptores bajo estados hipóxicos (Prabhakar y Kou, 1994), así mismo cabría la actuación de factores reguladores (secretados por el endotelio) del tono vascular como son la endotelina, el factor hiperpolarizante y el óxido nítrico, controlados por la inervación adrenérgica, la cual a su vez estaría influenciada por secreciones del endotelio como la angiotensina y la endotelina (Miller, 1991).

La participación de los mecanismos intrapulmonares esbozados no excluye la injerencia conocida del cuerpo aórtico y de la médula oblongada. Estos actúan por cambios en las tensiones de O_2 y H_2CO_3 y el pH sanguíneo provocando hiperventilación, con la posibilidad de generación de alcalosis y su efecto negativo en la captación de O_2 por parte de la hemoglobina (Hernández, 1991).

La hipoxia resulta en hipoxemia, la cual estimula la producción de eritropoyetina y en consecuencia aumenta el hematocrito. La policitemia incrementa la viscosidad de la sangre y es la causa más importante del aumento en la resistencia al flujo sanguíneo (Burton, 1967; Maxwell et al 1990; Hernández, 1991; Alippi et al 1992). Este mecanismo se presenta en la mayoría de las especies, pero no en los bovinos que padecen mal de alturas (Bisgard, 1977).

La hipoxia disminuye la deformabilidad de los GR, factor que influye en la reducción de la velocidad del flujo en la microcirculación pulmonar (Burton et al 1967), y a su vez, el incremento en la concentración de hemoglobina corpuscular reduce la deformabilidad de los GR. Aunado a lo anterior, un incremento de cloruro de sodio en la dieta aumenta la rigidez de los GR y puede ser el mecanismo más importante en la Hipertensión Pulmonar inducida por sales (Mirsalimi y Julian, 1991). Vasoespasmo pulmonar en respuesta a desafíos presores administrados de manera central o periférica es poco probable que contribuya a la persistencia de hipertensión de la arteria pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica (Mukerjee y col 2004).

Mecanismos moleculares de vasoconstricción y remodelación vascular en hipoxia

Se ha demostrado que la baja tensión de O_2 afecta la formación de un complejo de propiedades celulares incluyendo: receptores de superficie celular, actividad enzimática, dirección de la síntesis de proteína, y la producción celular de mitógenos e inhibidores de la mitogénesis (Benitz, 1990); aumentando unos y disminuyendo otros, según la vía metabólica involucrada. Se cree que el sitio primario de vasoconstricción pulmonar hipóxica son las arteriolas menores de 300 micras de diámetro, esto con base en los hallazgos de Montalvo, et al (1979); Mehan, et al (1987); Durmowicz, et al (1993); Stenmark, et al (1991) y Enkvetchakul, et al (1995), realizadas en diversas especies. Los cambios estructurales y/o funcionales en la vasculatura pulmonar se presentan principalmente en las células endoteliales y en las de músculo liso (Durmowicz et al 1993; Dinh-Xuan, 1993), las cuales poseen varias propiedades con las que participan de manera importante en la regulación dinámica del flujo sanguíneo pulmonar y la RVP.

Las CEVs pueden regular la permeabilidad de los vasos y la motilidad de las células sanguíneas, elaborar sustancias en respuesta a estímulos físicos y químicos que controlan el tono del músculo liso vascular, modular la propensión de la sangre a la coagulación y liberar factores de crecimiento y citoquinas que pueden inducir a las CMLVs a migrar y a replicarse (Loscalzo, 1995a). Las CEVs tienen la habilidad única de determinar cambios en el flujo sanguíneo, presión y presumiblemente tensión de O_2 por mecanismos aún desconocidos y los cuales están sujetos a la acción de una variedad de hormonas (Inagami et al 1995).

Peng y col. (1997) reportaron que la hipoxia puede despolarizar la membrana de las CMLVs al inducir un incremento en la concentración de sodio tisular y una disminución de potasio. La hipoxia crónica altera el potencial de membrana de las CMLVs de pequeñas arteriolas pulmonares, mientras la aguda causa una despolarización de la membrana y estimula el influjo de iones de calcio a través de los canales con compuertas operados por voltaje.

Las CMLVs pueden producir sustancias que modulan su propio tono e inducir su replicación, sintetizando macromoléculas intersticiales que soportan la hipertrofia vascular y, además, elaboran sustancias protrombóticas. Muchas de estas propiedades pueden ser moduladas por factores bioquímicos o hemodinámicos, tales como: el flujo sanguíneo pulmonar, la presión o estiramiento, la hipoxia y la acidosis (Loscalzo, 1995a). Rothman y col. (1994) encontraron que los procesos predominantes en las pequeñas arterias pulmonares distales parecen ser la proliferación y diferenciación de células precursoras, en contraste con la hipertrofia que se presenta en vasos pulmonares centrales de mayor tamaño.

La exposición a la hipoxia crónica resulta en hipertensión pulmonar hipóxica caracterizada por remodelamiento estructural de la vasculatura pulmonar. Una parte importante de esta remodelación es el incremento del depósito y el recambio del colágeno de las nuevas fibras formadas en la pared vascular. La actividad colagenolítica de las metaloproteinasas en el tejido pulmonar es notablemente incrementada en los primeros momentos de exposición a la hipoxia. El incremento en la actividad colagenolítica resulta en aparente clivaje del colágeno, lo cual puede estar implicado en el inicio de

la proliferación mesenquimal en las arterias pulmonares periféricas. Por lo tanto se plantea la hipótesis que la injuria radiacal a la pared vascular pulmonar está involucrada en la activación colagenolítica de las metaloproteinasas (Novotna J; Herget J. 2002).

La remodelación en la pared vascular en la hipertensión Pulmonar es contribuida por ser una aberración en el balance normal entre la proliferación y la apoptosis del músculo liso. Se ha observado que la endotelina -1 (ET-1) es un mediador crítico de la remodelación vascular en ratas neonatas crónicamente expuestas a 60% O_2 , pero no hubo un efecto de proliferación directo sobre cultivos de células de músculo liso de arterias pulmonares de ratas neonatas. Estos hallazgos permiten plantear la hipótesis que la ET-1 puede modular la remodelación al inhibir la apoptosis del músculo liso (Jankov et al 2006).

La generación de la Angiotensina II induce la formación de especies reactivas de oxígeno, las cuales juegan un papel clave en la fisiopatología de la disfunción endotelial reduciendo la biodisponibilidad de NO. La disfunción endotelial es asociada con varias condiciones patológicas severas, incluyendo hipertensión y diabetes, y es caracterizado por tono vascular alterado, inflamación y trombosis en la pared vascular. La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona ha inducido efectos benéficos sobre la función endotelial en animales y humanos. Los inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, los bloqueadores de los receptores de angiotensina, y los antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides, han mejorado la función endotelial en la hipertensión y en la diabetes, haciendo lenta la progresión de la aterosclerosis y reduciendo en riesgo asociado la enfermedad cardiovascular (Savoia C y Schiffrin EL, 2006).

Las diferentes sustancias vasoactivas relacionadas con la patogénesis de la HAP que han sido objeto de estudio, incluyen:

1. Óxido nítrico. También conocido como factor relajante derivado del endotelio, sintetizado a partir de la L-Arginina por medio de una enzima óxido nítrico sintasa (NOS), perteneciente a la familia de las oxidoreductasas, de la cual se han reportado tres isoformas y sólo una de ellas se ha relacionado con el endotelio vascular. Una vez sintetizado el NO difunde desde la célula

endotelial hacia las CMLVs donde induce su relajación al activar la Guanilato ciclasa (Loscalzo, 1995b; Furgott y Zawadzki, 1987; Palmer et al 1987; Moncada et al 1991; Moncada y López-Jaramillo, 1992; Snyder y Brecht, 1992 e Inagami et al 1995).

En condiciones normales el NO inhibe la proliferación y crecimiento de las CMLVs. Durante la HAP primaria o secundaria se ha demostrado una reducida inmunoreactividad por parte de la NOS y de su RNAm, por lo tanto, disminuye la síntesis de NO originando un desbalance en favor de los mecanismos de remodelación vascular (Giaid y Saleh, 1995). Fouty y col. (1998) sugieren que la modulación del tono vascular de la circulación pulmonar dependiente del NO el cual es mediado por el GMP cíclico no depende en forma primaria de la activación de una proteincinasa G.

Según Dinh-Xuan (1993), la hipoxia aguda probablemente causa vasoconstricción pulmonar por efecto directo sobre el músculo liso vascular (aumentando la síntesis de NO para reducir la vasoconstricción pulmonar hipóxica), mientras que bajo condiciones de hipoxia crónica se altera la síntesis de NO, predisponiendo el lecho vascular a una excesiva vasoconstricción. Otra posible explicación es que una baja tensión crónica de O₂ podría afectar la expresión de un gen para la enzima constitutiva endotelial, la NOS (Fanburg et al 1992).

Ogawa y col. (1993) sugieren que la contracción de la arteria pulmonar aislada en la rata está parcialmente inducida por la inhibición de la liberación del NO, en estados de hipoxia.

Busse y col. (1993) por su parte plantean que en condiciones de hipoxia las CEVs liberan autacoides vasoactivos tales como el NO y las prostaciclina, debido probablemente a un incremento en las concentraciones de calcio intracelular, el cual participaría en la vías biosintéticas de las mencionadas sustancias.

Se ha demostrado que el NO sintetizado en el cerebro atenúa los mecanismos presores involucrando a las prostaglandinas, sistema nervioso simpático y la endotelina, pero no la Angiotensina II, para modular la presión sanguínea arterial en reposo (Salas y col. 2003).

2. Prostaglandinas (PGs). Dentro de este grupo existen varios autacoides que tienen funciones vasoactivas. Todas ellas se originan del ácido araquidónico (AA) liberado por la acción de una fosfolipasa A₂ a partir de los

fosfolípidos de membrana. El AA es a su vez procesado por una prostaglandina sintasa endoperóxido (actividad ciclooxigenasa), produciendo endoperóxidos conocidos como PGG₂, y una actividad peroxidasa que genera el PGH₂, precursor de todos los prostanoides (Littner y Lott, 1988, el principal de ellos, producido por el endotelio es la prostaciclina o PGI₂ (acción vasodilatadora). La acción vasomotora y hemostática de la prostaciclina, de las prostaglandinas PGD₂, o de la PGE₂, es mediada por receptores específicos de la membrana plasmática presentes en algunas CMLVs, elementos sanguíneos y CEVs; por consiguiente, los prostanoides no pueden ejercer su actividad vasomotora en lechos vasculares donde las CMLVs no poseen receptores (Mombouli y Vanhoutte, 1995; Thiemermann, 1991).

Wasdsworth y col. (1990), reportaron que una disminución en la prostaciclina incrementó la contracción hipóxica de la arteria coronaria de la oveja.

3. Tromboxanos. Son sintetizados a partir de la vía anteriormente citada para las prostaglandinas. La principal molécula es el Tromboxano A₂, un agente vasoconstrictor, el cual no es producido por las CEVs, pero podría provenir de las células que se adhieren a la superficie luminal de éstas, tales como: plaquetas o macrófagos, de esta manera ejercerían su acción vasoconstrictora en condiciones de hipoxia (Buzzard et al 1993).

4. Endotelinas. Son producidas en diferentes grupos celulares como preproendotelinas (gran endotelina), y por acción de la enzima convertidora de endotelinas generando péptidos como la Endotelina-1 (ET-1), principal molécula vasoconstrictora, la cual parece estar íntimamente involucrada en la patogénesis de la HAP crónica (Goerre et al 1995; Takuwa et al 1991). La ET-1 es liberada preferencialmente en el lado basal de las CEVs y actúa sobre éstas y sobre las CMLVs como modulador del tono de una manera autocrina y paracrina, induciendo a la liberación del NO. El hecho que se produzca relajación o constricción por el efecto de la ET-1 endógena, depende de la concentración de ésta en el lecho vascular, además de la densidad y distribución de los subtipos de receptores a Endotelina (ET_A y ET_B) localizados sobre las CEVs y las CMLVs dependientes del recambio de receptores y de las condiciones existentes en cada lecho vascular. Cuando la ET-1 es producida por la célula endotelial en condiciones pato-

lógicas, la ET-1 endógena actúa como vasoconstrictor (Masaki, 1995).

5. Factor Hiperpolarizante Derivado del Endotelio (FHDE). Aunque su naturaleza permanece desconocida, se sabe que tiene efectos vasodilatadores al obrar sobre las CMLVs. Se considera que la hiperpolarización de la membrana plasmática del músculo liso inactiva los canales de calcio operados por voltaje, y de esta manera inhibe el flujo de calcio extracelular que media la contracción (Bolton, 1979). La hiperpolarización inducida por el FHDE involucra canales de potasio (Beny, 1990; Vanhoutte, 1993; Li et al 1994). En arteriolas (vasos de resistencia) el FHDE parece ser determinante del calibre vascular bajo condiciones normales y por consiguiente ser de importancia primaria en la regulación de la resistencia vascular. En grandes arterias (vasos de conducción) el FHDE puede proveer un sistema secundario al NO, el cual asume importancia primaria en algunas condiciones de enfermedad como en la hipertensión arterial pulmonar (Garland et al 1995).

6. Péptidos Natriuréticos (PNs). La familia de los PNs consiste en el producto de la expresión de tres genes diferentes: el PN-A sintetizado en el atrio cardíaco y secretado a la circulación, el PN-B producido en el ventrículo cardíaco, es una hormona circulante, y el PN-C sintetizado por células endoteliales y macrófagos (permanece en investigación) (Nakao et al 1992; Suga et al 1992). El PN-A es una hormona de 28 aminoácidos, la cual exhibe propiedades vasoactivas (vasodilatación), natriuréticas y diuréticas (Adams, 1987), liberada como respuesta al incremento en la presión arterial pulmonar debido a distensión atrial y ventricular derecha, como ocurre en el curso de la hipertensión pulmonar primaria (Morice et al 1990), incrementando los niveles plasmáticos del PN-A (Thompson et al 1994). La remodelación vascular que ocurre como respuesta a la HAP se ha controlado en modelos animales manipulados genéticamente para inducir la sobreexpresión del gen para el PN-A (Klinger et al 1993). Los dos mecanismos identificados para suprimir el efecto del PN-A son: 1) La acción metabólica de la enzima endopeptidasa neutra (EPN) y 2) la separación del receptor al cual se encuentra ligado (Hollister et al 1989). Bajo condiciones *in vivo* la vida media del PN-A es muy corta, por lo cual se han utilizado inhibidores de la EPN para prolongar sus

efectos (Thompson et al 1994). El PN-C tiene acciones vasorelajantes y antiproliferativas (Furuya et al 1991).

7. Otros factores. La serotonina, la trombina y la Angiotensina II se han involucrado en la patogénesis de la HAP: 1) La serotonina (5-Hidroxitriptamina) es una amina biogénica sintetizada por hidroxilación del aminoácido triptófano en plaquetas, células APUD pulmonares (Cutz and Sonstegar, 1978; Cutz et al 1985) y células de Mast (Tucker et al 1978). Se ha propuesto que puede originar vasoconstricción debido a hipoxia (Al-Tinawi et al 1994). También se ha demostrado su efecto vasoconstrictor en modelos animales que desarrollan HAP, inducidos por monocrotalina (Kanai et al 1993). 2) La trombina causa contracción y relajación de las CMLVs dependiendo del tipo de receptor en los vasos sanguíneos y de la especie, sugiriendo algún papel en el desarrollo de la HAP inducida por hipoxia (Hamp et al 1993; Tesfamariam, 1994). 3) El papel de la Angiotensina II en la remodelación del lecho vascular es bien conocido: induce la migración y la proliferación de las CMLVs durante la HAP, actuando sobre receptores tipo-1 (Morrell et al 1995; Dubey et al 1995). Sin embargo, el rol que éste octapéptido desempeña como vasoconstrictor pulmonar no está bien definido.

En estudios previos, se ha encontrado que cultivos de células de músculo liso de arteria pulmonar de pacientes con Hipertensión Arterial Idiopática (HAI) tienen una respuesta proliferativa anormalmente fuerte a la serotonina o al suero (el cual contiene altos niveles de serotonina). Esta respuesta anormal es debida a la sobreexpresión de los transportadores de serotonina (5-HTT) los cuales median la activación mitogénica de la misma. Estos 5-HTT juegan un papel clave en la remodelación vascular, la cual es soportada por estudios experimentales mostrando que la sobreexpresión de 5-HTT en el músculo liso de animales transgénicos (en un nivel más estrecho para ser visto en la Hipertensión Pulmonar) espontáneamente desarrolló remodelación vascular pulmonar e hipotensión:

Conversely, mice with targeted S-HTT gene disruption are protected against hypoxic PH, and selective 5-HTT inhibitors reverse or prevent experimental PH. In patients with chronic lung disease, a close association has been found between a 5-HTT gene polymorphism and the severity of pulmonary hypertension. Agents capable of selectively in-

hibiting 5-HTT-mediated PA-SMC proliferation deserve to be investigated as potential treatments for pulmonary hypertension (Eddahibi S, Adnot S, 2006).

8. Factores de crecimiento y citoquinas. Las CEVs producen factores promotores e inhibidores del crecimiento endotelial y de las CMLVs y de la composición de la matriz extracelular. Podemos considerar los Heparinoides y el Factor de Crecimiento Transformante-*beta* (FCT-b), los cuales inhiben el crecimiento de las CMLVs (Castellot et al 1981), mientras que el Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (FCDP) y el Factor de Crecimiento Básico de los Fibroblastos (FCBF) estimulan la proliferación de las CEVs y de las CMLVs. La inducción de la NOS por citoquinas en las CMLVs es inhibida por el FCDP y es facilitada por otros factores de crecimiento incluyendo el FCBF, el FCT-b y el Factor de Crecimiento Epidermal (Mantovani et al 1992; Scott-Burden et al 1992).

Botney et al (1995) involucran tres isoformas del FCT-*b* en la remodelación del lecho vascular. La expresión de las diferentes isoformas podría depender de la especie, edad del paciente, del tipo de HAP: aguda o crónica, y de la naturaleza de la injuria que inicia el proceso patológico.

Se han establecido dos tipos de mitógenos para las CMLVs, clasificados como: factores de competencia y factores de progresión. Los factores de competencia están relacionados con FCDP y FCBF; dentro de los factores de progresión están el Factor de Crecimiento Parecido a la Insulina-1 (FCPI-1), siendo ambos factores (el de competencia y el de progresión) requeridos de una manera ordenada para iniciar apropiadamente la división celular. Pasricha y col. (1992), en estudios *in vitro* demostraron que el FCPI-1 y el FCBF por sí mismos tienen poco o ningún efecto sobre el crecimiento de células de músculo liso vascular, pero cuando son adicionados juntos causan un incremento significativo en la síntesis de DNA. Cuando la prostaglandina E_1 es usada junto con el FCBF en lugar del FCPI-1, ocurre una estimulación similar (Pasricha y col. 1992). Las prostaglandinas E_1 y E_2 se han identificado como mitógenos para las CMLVs pulmonares, lo mismo que los factores I y II ligados a la heparina (Vender et al 1987). Sin embargo, la combinación de prostaglandina E_1 y FCPI-1 no tiene efecto sobre el crecimiento celular.

9. Factor Elastogénico Derivado de las Células de Músculo Liso (FEMLV). La elastina es la proteína de la matriz extracelular responsable del retroceso elástico de las arterias, y es sintetizada durante el desarrollo vascular por las CMLVs. Ella se localiza principalmente en la capa media del vaso, pero en arterias pulmonares hipertensivas, el incremento de la elastina puede ser observado en la adventicia. Realmente no es claro si las CMLVs producen el FEMLV directamente o si ellas procesan o alteran factores séricos o plasmáticos para producir el FEMLV. El FEMLV estimula o induce la síntesis de elastina y quizá la síntesis de otras macromoléculas de tejido conectivo. La característica bioquímica de la actividad elastogénica liberada por las CMLVs de la arteria pulmonar hipertensiva no es aun bien conocida; se plantea por lo tanto la incógnita de si las CMLVs asumen funciones como órganos endocrinos cuando son sometidas a estados hipertensivos (Mechan et al 1987).

Las leptinas sistémicas incrementan el consumo de energía a través de mecanismos simpáticos, disminuyendo el apetito e incrementando la presión arterial. La acción presora de las leptinas es mediada por el sistema nervioso central. La interacción de las sales dietéticas con las leptinas también ha sido motivo de estudio. Se ha demostrado que altas dosis de leptinas incrementan la presión arterial y la frecuencia cardiaca a través de mecanismos neurales centrales, pero las leptinas no incrementaron la sensibilidad frente a las sales para la presión arterial.

Referencias

- Adams SP. Structure and biologic properties of the atrial natriuretic peptides. *Endocrinol. Metab. Clin.* 1987; N. Am. 16: 1-17.
- Alexander AF, Jensen R. Gross cardiac changes in cattle with high mountain (Brisket) disease and in experimental cattle maintained at high altitudes. *Am. J. Vet. Res.* 1959; 20 (10): 680.
- Alippi RM., Boyer P, LT., Barcelo, AC., Martinez M.P., Bozzini C.E. Higher Erythropoietin Secretion in response to Cobaltous Chloride in Post-hypoxic than in Hypertransfused Polycythemic Mice. *Haematologica.* 1992; 77 (6): 446-449.
- Al-Tinawi A., Krenz GS., Rickaby DA, Linehan JH and Dawson C. Influence of hypoxia and serotonin on small pulmonary vessels. *J. Appl. Physiol.* 1994; 76: 56-64.

- Ayon M., Valenzuela A., Sillau AH. Insuficiencia cardíaca congestiva en aves criadas en la altura (mal de altura) y su relación con la hipertensión arterial pulmonar por hipoxia. En congreso latinoamericano de avicultura, 6, Lima, Ana-les. 1979, p. 130.
- Banchero N. Cardiovascular response to chronic hypoxia. *Am. Rev. Physiol.* 1987; 49: 465-476.
- Beny JL., Von der weid, PY.. Hyperpolarizing factors. *Coron. Artery Dis.* 1990; 2:300-306.
- Benitz WE. Inhibition of proliferation of vascular smooth muscle cells by heparin. In: *The pulmonary circulation: Normal y abnormal*, edited by A.P Fishman. Philadelphia: Univ. of Pennsylvania Press. 1990; Chap. 14, p 187-200.
- Bentley J, Rickaby D, Haworth ST, Hanger CC, Dawson CA. Pulmonary arterial dilation by inhaled NO: arterial diameter, NO concentration relationship. *J Appl Physiol* 2001 Nov;91(5):1948-54.
- Bisgard GE. Pulmonary Hypertension in cattle. 1977.
- Bolton TB. Mechanism of action of transmitters and others substances on smooth muscle. *Physiol. Rev.* 1979; 59:606 - 718.
- Botney MD, Bahadori L and Gold L. Vascular remodeling in primary pulmonary hypertension. Potential role for transforming growth factor-beta. *Am. J. Pathol.* 1995; 144:286-295.
- Brobeck JR, Best y Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. Editorial Williams & Wilkins. 10a edición. 1982.
- Burton R and Smith A. Effect of polycythemia and chronic hypoxia on heart mass in the chicken. *J. Appl. Physiol.* 1967; 22: 782-785.
- Burton R, Besch L and Smith AH. Effect of chronic hypoxia of the pulmonary arterial blood pressure on the chicken. *Am. J. Physiol.* 1968; 214: 1438-1442.
- Busse R, Mulsch A, Fleming I, Hecker M. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Supplement v circulation.* 1993; 87 (5).
- Buzzard CJ, Pfister SL, Campbell WB. Endothelium-dependent contractions in rabbit pulmonary artery are mediated by thromboxane A2 *Circulation Research.* 1993; 72 (5).
- Castellot JJ, Addonizio ML, Rosenberg R and Karnovsky MJ. Cultured endothelial cells produce a heparin-like inhibitor of smooth muscle cell growth. *J. Cell Biol.* 1981; 90:372-379.
- Charan NB, Mudunbi RV, Hawk P, Vestal RE and Carvalho P. Streptococcus pneumoniae-induced pulmonary hypertension and systemic hypotension in anesthetized sheep. *J. Appl. Physiol.* 1994; 77 (5): 2071-2078.
- Cheville NF. *Cell Pathology.* Second Edition. The Iowa State University Press, 1991; 680.
- Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension* 2001 Mar;37(3):936-42.
- Cueva S, Sillau H, V A, Ploog H. High altitude induced pulmonary hypertension and right heart failure in broiler chickens. *Res. vet. Sci.* 1974; 16 (6):370-374.
- Cunningham J. *Fisiología Veterinaria.* Edit. Interamericana. 1994.
- Cutz E, Sonstegard D. Identification of neuroepithelial bodies in rabbit fetal lung by scanning electron microscopy. *Am. J. Anat.* 1978; 186: 173-185.
- Cutz E, Wong R, Cohen M. Ultrastructure and fluorescence histochemistry of endocrine (Apud type) cells in trachea mucosa of human and various animal species. *Cell Tiss. Res.* 1985; 186: 173-185.
- Demiryurek AT, Wadworth RM, Kane KA. Effects of hypoxia on isolate intrapulmonary arteries from the sheep. *Pulmonary Pharmacology.* 1991; 158-164.
- Despopoulos A y Silbernagl S. *Texto y atlas de fisiología.* Editorial Doyma libros, S.A. 1994, p 154.
- Dinh-Xuan TA. Disorders of endothelium-dependent relaxation in pulmonary disease. *Supplement V Circulation.* 1993; 87 (5): V-81 - V-87.
- Dubey R, Jackson EK and Luscher TF. Nitric oxide inhibits angiotensin II-induced migration of rat aortic smooth muscle cell. *J. Clin. Invest.* 1995; 96:141-149.
- Durmowicz A, Hofmeister S, Kadyraliev T, Aldashev A, Stenmark RK. Functional and structural adaptation of the YAK pulmonary circulation to residence at high altitude. *Journal apply. physiol.* 1993.
- Eddahibi S, Adnot S, The serotonin pathway in pulmonary hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2006 Jun;99(6):621-5.
- Enkvetchakul B, Beasley J and Bottje W. Pulmonary arteriole hypertrophy in broilers with pulmonary hypertension syndrome (ascites). *Poultry Science* 1995; 74: 1676-1682.
- Fanburg BL, Massaro DJ, Cerutti PA, Gail DB and Berberich MA. Regulation of gene expression by O₂ tension. *Am. J. Physiol.* 1992; 262:L235-L241.

- Fouty B, Komalavilas P, Muramatsu M, Cohen A, Mc Murtry IF, Lincoln TM and Rodman DM. Protein kinase G is not essential to NO-cGMP modulation of basal tone in rat pulmonary circulation. *Am. J. Physiol.* 1998; 274:H672-H678.
- Fox PR, Sisson D and Moise NS. *Textbook of canine and feline Cardiology (Principles and clinical practice)*. Second edition. Saunders Company. 1999
- Frisancho R. Functional adaptation to high altitude hypoxia science (E.U.A.) V. 187 1975; No 50, p 313-319.
- Furgott RD and Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine nature. 1987; 28: 373-376.
- Furuya M, Yoshida M, Hayashi Y, Ohnuma N, Minamino N, Kangawa K and Matsuo H. C-type natriuretic peptide is a growth inhibitor of vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991;177: 927-931.
- Ganong WF. *Fisiología médica* 16 ed. Edit. Manual moderno. 1998.
- Garland CJ, Plane F, Kemp DK and Cocks TM. Endothelium-dependent hyperpolarization: A role in the control of vascular tone. *Trends. Pharmacol. Sci.* 1995; 16(1):23-30.
- Giaid A and Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *The New Journal England of Medicine.* 1995; 333: 214-221.
- Goerre S, Wenk M, Bartsch P, Luscher T, Niroomand F, Hohenhaus E, Oelz O and Reinhart W. Endothelin-1 in pulmonary hypertension associate with high-altitude exposure. *Circul.* 1995; 90: 359-364.
- Guyton AC. *Tratado de fisiología médica*. Novena edición. Edit. Interamericana McGraw Hill. México D.F., 1997.
- Hampl V, Archer SL, Bach R, Nelson DP and Kenneth W. Chronic hypoxic pulmonary hypertension (is thrombin involved?) *Am. rev. resp. dis.* 1993; 148:1043-1048.
- Hernández A. Hypoxic Ascites in Broilers: a review of several studies done in Colombia. *Avian diseases.* 1987; 31:658-661.
- Hernández A. Ascitis aviar hipóxica (hipertensión pulmonar) patogenia y control. *Memorias de investigación. Universidad Nacional de Colombia. Fac. MVZ.* 1991.
- Hollister AS, Roedeheffer RJ, White FJ, Potts JR, Imada T and Inagami T. Clearance of atrial natriuretic factor by lung, liver and kidney in humans subjects and the dog. *J. Clin. Invest.* 1989; 83: 623-628.
- Huchzermeyer FW, De Ruyck An MC and Van Ark H. Broiler pulmonary hypertension syndrome III. Commercial broiler strains differ in their susceptibility. *Ond. J. Veterin. Res.* 1988; 55:5-9.
- Hung A, Cueva S y Sillau H. Observaciones sobre el peso de las porciones cardiacas y la hematología de la gallina de guinea en la altura y a nivel del mar. *Rev. Invest. Pec. Perú.* 1973; 2(1): 49.
- Inagami T, Naruse M and Hoover R. Endothelium as an endocrine organ. *Annu. Rev. Physiol.* 1995; 57: 171-189.
- Jankov RP, Kantores C, Belcastro R, Yi M and Tanswell A. Endothelin-1 Inhibits Apoptosis of Pulmonary Arterial Smooth Muscle in the Neonatal Rat. *Pediatric Res.* Jul. 2006.
- Julian JR. Ascites in poultry. *Avian pathology.* 1993; 22: 419-454.
- Kanai Y, Hori S, Tanaka T, Yasuoka M, Watanabe K, Aikawa N, Hosoda Y. Role of 5-hydroxytryptamine in the progression of monocrotaline induced pulmonary hypertension in rats. *Cardiovascular research.* 1993; 27: 1619-1623.
- Klinger JR, Petit RD, Curtin LA, Warburton R, Wrenn DS, Steinhilber ME, Field LJ and Hill NS. Cardiopulmonary response to chronic hypoxia in transgenic mice that overexpress ANP. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75: 198-205.
- Li J, Bian K and Bukoski R. A non-cyclo-oxygenase, non-nitric oxide relaxing factor is present in resistance arteries of normotensive but not spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Med. Sci.* 1994; 307(1):7-14.
- Littner MR and Lott FD. Cyclooxygenase products from endogenous arachidonic acid in isolated dog and rabbit lungs. *Am. Rev. Dis.* 1988; 138: 383-388.
- Lloyd TC. Pulmonary vasoconstriction during histotoxic hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 1965; 120(10):488.
- Loscalzo J. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine.* 1995; 327: 117-119.
- Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *The New England Journal of Medicine.* 1995; 333: 214-221.
- Mantovani A, Bussolino F and Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function. *FASEB J.* 1992; 6:2591-2599.
- Masaki T. Possible role of endothelin in endothelial regulation of vascular tone. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995; 35:235-255.
- Maxwell, MH, Spence S, Robertson GW and Mitchell MA. Haematological and Morphological responses

- of broiler chicks to hypoxia. *Avian Pathology*. 1990; 19: 23-40,
- Mechan RP, Whitehouse LA, Wren DS, Parks WC, Griffin GL, Senior RW, Crouch EC, Voelkel NF and Stenmark KR. Smooth muscle-mediated connective tissue remodeling in pulmonary hypertension. *Science Wash. D.C* 1987; 237: 423-426.
- Meyrick B and Reid L. The effect of continued hypoxia on rat pulmonary arterial circulation. *Lab. Invest.* 1978; 38:188-200.
- Miller VM. Interactions between neural and endothelial mechanisms in control of vascular tone. *News in Physiol Sci*. 1991; 6:60.
- Mirsalimi SM and Julian RJ. Reduced Erythrocyte deformability as a possible contributing factor to pulmonary hypertension and ascites in broiler chickens. *Avian Diseases*. 1991; 35: 374-379,
- Mombouli JV and Vanhoutte P. Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 1995; 35:679-705.
- Moncada S, Palmer RMJ and Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 43 (2).
- Moncada S y López Jaramillo P. La actividad biológica del endotelio vascular. *Invest. y Cienc*. 1992.
- Montalvo C, Ayon M, Sillau A. Histología de las arteriolas pulmonares en aves a nivel del mar y en la altura (3.300) en: Congreso latinoamericano de avicultura, Lima 3-10 de Julio, anales. Lima INVITA, 1979; 146-155.
- Morice AH, Pepke-Zaba J, Brown MJ, Thomas PS and Higenbottam TW. Atrial natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *Eur. Resp. J.* 1990; 3: 910-913.
- Morrell NW, Morris KG and Stenmark KR. Role of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II in development of hypoxic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol.* 1995; 269 (4 pt. 2):H1186-H1194.
- Mukerjee D, Yap LB, Ong V, Denton CP, Howells K, Black CM, Coghlan JG. The myth of pulmonary Raynaud's phenomenon: the contribution of pulmonary arterial vasospasm in patients with systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2004 Dec;63(12):1627-31.
- Nakao K, Ogawa Y, Suga S and Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system natriuretic peptides. *J. Hypertens*. 1992; 10: 907-912.
- Novotna J, Herget J. Possible role of matrix metalloproteinases in reconstruction of peripheral pulmonary arteries induced by hypoxia. *Physiol Res* 2002;51(4):323-34.
- Olander HJ, Burton RR, Adler HE. The pathophysiology of chronic hypoxia in chickens. *Avian Diseases*. 1967; 11:609-620.
- Ogawa Y, Kawabe J, Onodera S, Tobise K, Morita K, Harada T, Hirayama T, Takeda A. Role of endothelium biphasic hypoxic response of the isolated pulmonary artery in the rats. *Japanese Circulation Journal*. 1993; 57: 228-236.
- Palmer BF, Acpern RJ and Seldin DW. Pathophysiology of edema formation. The kidney physiology and pathophysiology. 2nd edition. Edited by D.W. Seldin and Seibish. Raven Press, 1st. New York. 1992, pp 2099 -2141.
- Palmer RMJ, Ferrige AG and Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987; 327: 524-526.
- Pasricha PJ, Hassoun PM, Toufel E, Landman MJ, Fanburg BL. Prostaglandins E1 and E2 stimulate the proliferation of pulmonary artery smooth cells. *Prostaglandins*. 1992; 43 (1): 5-16.
- Peng W, Hoidal JR, Karwande SV and Farrukh I. Effect of chronic hypoxia on K channels: regulation in human pulmonary vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 : C1271-C1278,
- Perry L, Dillon A and Bowers T. Pulmonary hypertension. *Cont. Educ*. 1991; 226 Vol 13 (2): 226-233.
- Prabhakar NR and Kou YR. Inhibitory sympathetic action on the carotid body responses to sustained hypoxia. *Res. Physiol.* 1994; 95: 67-79.
- Pringle JK, Bright JM, Duncan RB, Kerr L, Linnabary RD and Tarrier MP. Pulmonary hypertension in a group of dairy calves. *JAVMA* 198. 1991.
- Rothman A, Wolner B, Button D and Taylor P. Immediate-early gene expression in response to hypertrophic and proliferative stimuli in pulmonary arterial smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(9):6399-6404.
- Salas N, Terrell ML, Summy-Long JY, Kadekaro M. Role of prostaglandin, endothelin and sympathetic nervous system on the L-NAME-induced pressor responses in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res*. 2003 Sep 5;983(1-2):162-73.
- Sandino de M. Variación cardiopulmonar en los valores de hemoglobina y hematocrito durante la hipoxia en pollos comerciales y criollos. Tesis Magister, Scientiae Universidad Nacional de Colombia, I.C.A, 1984.

- Savoia C y Schiffrin EL, Inhibition of the Renin Angiotensin-System: Implications for the Endothelium *Curr Diab Rep.* 2006 Jul;6(4):274-8.
- Scott-Burden T, Schini VB and Vanhoutte PM. Induction by interleukin-1 beta of nitric oxide synthase leads to inhibition of mitogen-stimulate DNA synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Biologic of nitric oxide.* London: Portland. 1992, pp 48-52.
- Serraf A, Herve P, Labat C, Mazmanian GM, Montpreville V, Planche C and Brink C. Endothelial dysfunction in venous pulmonary hypertension in the neonatal piglet. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59 (5): 1155-1161.
- Smith y Thier, *Fisiopatología.* Edit. Medica panamericana. 2da edic. 1988.
- Snyder HS, Bredt DS. Funciones biológicas del óxido nítrico. *Investigación y Ciencia*, julio 1992, p. 12-20.
- Stenmark KR, Aldashev AA, Orton EC, Durmowicz AG, Badesch DB, Parks WC, Mechan RP, Voelken NF and Reeves JT. Cellular adaptation during chronic neonatal hypoxic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Suppl.* 1991; Oct. 97-104.
- Sturkie PD. *Avian physiology.* 3 ed. Springer-Verlag. 400 pág. 1967.
- Suga S, Nakao K, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y y col. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of "vascular natriuretic peptide system". *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 1145-1149.
- Swenson MJ and Reece WO. *Dukes Physiology of Domestic Animals.* 11th edition. Cornell University Press, 1993.
- Takuwa Y, Masaki T and Yamashita K. The mechanisms of Endothelium action in vascular smooth muscle cell. *Contrib. Nephrol.* 1991; Vol. 90 P.p. 99-104.
- Tesfamariam, B. Distinct receptors and signaling pathways in alpha-thrombin-and thrombin receptor peptide-induced vascular contractions. *Circul. Research.* 1994; 74 (5).
- Thiemermann, C. Biosynthesis and interaction of endothelium-derived vasoactive mediators 5th. international symposium on prostaglandins. Vienna, Austria. *Eicosanoid.* 1991; 4:187-202.
- Thompson U, Sheedy W and Morice A. Neutral endopeptidase (NEP) inhibition in rats with established pulmonary hypertension secondary to chronic hypoxia. *British J. Pharm.* 1994; 113 (4): 1121-1126.
- Tibaduiza S y Benavides, O. Valores normales de la Presión Arterial en Gatos Adultos. *Visión Veterinaria.* ISSN 0123-2630. Año X Volumen 25: 29 – 32. 2006.
- Tucker A, Mcmurtry IF, Alexander AF, Reeves J, Grover RF. Lung mast cell density and distribution in cronically hypoxic animals. *J. apply. physiol.* 1978; 42 :174-178.
- Useche J, Hernández A y Herrán W. Morfometría cardiopulmonar en pollos de engorde ascíticos. *Rev. Col. Cien. Pec. Colombia.* 1981; 3(4): 213-223.
- Uyesaka N, Hasegawa S, Imai H, Nakamura T and Furuham K. Possible role of red cell deformability and microvasculature in microcirculation. *Japanese Journal of Physiology.* 1992; 42, 891-904.
- Vanhoutte PM. Other endothelium-derived vasoactive factors. *Circulation.* 1993; 87(Suppl. V): V9-V17.
- Vender RL, Clemmons DR, Kwock L and Friedman M. Reduced oxygen tension induces pulmonary endothelium to release a pulmonary smooth muscle cell mitogen(s). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 622-627.
- Wadsworth RM, Amatyc MP, Kwan YW, Kane KA and Zeitlin IJ. (1990) Modulation by hypoxia of the release of endothelium-derived mediators from sheep coronary artery rings. In.: Rubanyi GM and Vanhoutte PM. eds. *Endothelium-derived contracting factors.* Basel: Karger, 32-38: 1990.
- Weir EK, Tucker A, Reeves JT, Will, DH, Grover RF. The genetic factor influencing pulmonary hypertension in cattle at high altitude. *Cardiovascular Resp.* 1974; 8: 745.
- Wideman RF. The physiology of edema and Ascitis in poultry. VII ciclo internacional de conferencias sobre avicultura. *Proceedings* 189-217. 1984.
- Will DH, Hicks JL, Card CS, Alexander AF. Inherited susceptibility of cattle to high altitude pulmonary hypertension. *J. Appl. Physiol.* 1975; 38: 491.
- Wohrley JD, Frid MG, Moiseeva EP, Orton EC, Belknap JK and Stenmark KR. Hypoxia selectively induces proliferation in a specific subpopulation of smooth muscle cells in the bovine neonatal pulmonary arterial media. *J. Clin. Invest.* 1995; 96:273-281.