

Hipertensión arterial pulmonar primaria o idiopática

Yazmín Ravelo-Calzado, Vivian Molina-Cuevas, María de Lourdes Arruzazabala-Valmaña y Daisy Carbajal-Quintana.

Departamento de Farmacología, Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Calle 198 entre Avenidas 19 y 21, Reparto Atabey, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: yazmin.ravelo@cnic.edu.cu

Recibido: 15 de abril de 2009.

Aceptado: 20 de octubre de 2009.

Palabras clave: hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia ventricular derecha, tratamiento farmacológico, modelos experimentales.
Key words: pulmonary arterial hypertension, right ventricular dysfunction, pharmacological treatments, experimental models.

RESUMEN. La hipertensión arterial pulmonar primaria (HAPP) es una enfermedad crónica de causa desconocida que se caracteriza por un incremento de la presión sanguínea media en la arteria pulmonar, mayor de 25 mmHg en reposo o más de 30 mmHg durante el ejercicio. Es una enfermedad que afecta a ambos sexos y no tiene predilección racial. La HAPP sin tratar puede conducir a una insuficiencia ventricular derecha y por consiguiente, a la muerte. La HAPP involucra varios mecanismos subyacentes, dentro de los cuales la vasoconstricción, el remodelado vascular y la trombosis *in situ* son los más importantes. Aunque hasta el presente la HAPP no tiene cura, se ha logrado mejorar la calidad de vida de los pacientes utilizando diversas estrategias terapéuticas, tanto farmacológicas como quirúrgicas. Por tanto, el conocimiento de los factores que predisponen al desarrollo de la HAPP, así como la búsqueda de alternativas para su tratamiento o una cura definitiva es de interés actual. El presente trabajo describe brevemente las características de la HAPP incluyendo datos de la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, causas y factores de riesgo. Además, describe las principales terapias farmacológicas empleadas en los pacientes con HAPP, así como algunos modelos experimentales que permiten evaluar nuevos fármacos potencialmente efectivos para tratar la hipertensión arterial pulmonar primaria.

ABSTRACT. Primary pulmonary arterial hypertension (PPAH), a chronic disease of unknown aetiology, is characterised by an increase of the mean blood pressure of the pulmonary artery, bigger than 25 or 30 mmHg in rest or during the exercise, respectively. It's a disease that affects both sexes and it doesn't have racial predilection. Untreated PPAH can produce right ventricular dysfunction and hence to cause death. PPAH involves several underlying mechanism, of which vasoconstriction, vascular- wall remodelling and thrombosis *in situ* are the most important. The life quality of the patients has been improved utilizing pharmacological and chirurgic therapeutic strategies, although up to now the PPAH does not have cure. Then, the knowledge of factors predisposing for developing PPAH and the search of treatment approaches or a definitive cure are matters of current interest. The present review briefly describes the characteristics of the PPAH including dates about its epidemiology, physiopathology, clinical manifestations, causes and risk factors. Moreover, the principal pharmacological therapies used in patients with PPAH, as well as some experimental models for the assessment of new drugs potentially effective to treat primary pulmonary arterial hypertension are described.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica e inhabilitante que afecta frecuentemente a personas jóvenes y adultas.¹ Se define como la existencia de una presión sanguínea media en la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg en reposo, o de más de 30 mmHg durante el ejercicio.²

Según la clasificación de la OMS,³ la HAP se divide en: HAP *idiopática o primaria* (HAPP) que no tiene causa conocida y la HAP *secundaria* (HAPS) que puede asociarse con otras enfermedades (cardiovasculares congénitas). Tradicionalmente, se han descrito una serie de factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar, sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto por el cual estos factores producen

este estado desempeñando un papel importante la susceptibilidad individual.⁴

Aunque la patofisiología de esta enfermedad no es totalmente comprendida, ha sido asociada a diferentes mecanismos. Así, la vasoconstricción de las arterias de pequeño y mediano calibre representa un papel importante en los estadios tempranos de esta enfermedad; luego aparece el remodelado vascular, con cambios estructurales determinados por la proliferación de músculo liso, lo que lleva a la oclusión vascular,⁵⁻⁷ y con ello a la consiguiente hipertensión pulmonar, insuficiencia ventricular derecha y la muerte.⁶

Aún cuando se conoce bastante acerca de los cambios anatómo-patológicos y moleculares, el tratamiento de la hipertensión pulmonar es casi empírico, pues

el mecanismo íntimo que lleva a la proliferación del músculo liso no ha sido del todo dilucidado. Es por ello que el conocimiento de factores relacionados con la enfermedad tales como la etiología, fisiopatología, tratamientos farmacológicos y quirúrgicos, así como los modelos experimentales utilizados en la evaluación de los fármacos con efectos sobre la HAP, pueden servir como base en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas más seguras y eficaces que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el objetivo del trabajo consistió en describir la HAPP, las estrategias farmacológicas utilizadas para su tratamiento y algunos modelos experimentales de hipertensión arterial pulmonar.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la hipertensión arterial pulmonar primaria se estima entre 1 a 2 casos por 1 000 000 de habitantes de la población general y por año.⁸⁻¹⁰ Por otra parte, se conoce que durante la infancia afecta a ambos sexos equitativamente aunque luego, en la pubertad, es más común en mujeres que en hombres. La HAPP tiene mayor incidencia en personas entre 20 y 40 años de edad y no tiene predilección racial.¹¹

FISIOPATOLOGÍA

Los vasos pulmonares detectan cambios o estímulos que pueden ser: hemodinámicos (tensión generada por flujo o presión), mediadores de la inflamación (citoquinas), participantes en la homeostasia (plaquetas o factores de la coagulación) e hipoxia. El sensor y transductor de esos cambios es la célula endotelial, capaz de modificar su estado funcional (activación de canales iónicos) o al ser lesionada, liberar mediadores de diversas funciones (vasodilatadores, antiagregantes plaquetarios e inhibidores del crecimiento celular).

De este modo, el endotelio pulmonar constituye el sitio diana de la HAPP y cualquier trastorno en su estructura o función puede conducir al desarrollo de la patología, destacándose el papel de tres procesos claves en la etiología de la HAPP: la vasoconstricción de las arterias de pequeño y mediano calibre, el remodelado vascular y la trombosis *in situ*.^{6,11}

Vasoconstricción arterial

La vasoconstricción arterial, componente importante en los estadios tempranos de la HAP, depende de aspectos estructurales y funcionales. En condiciones fisiológicas, las arterias de pequeño y mediano calibre presentan un mayor número de canales de potasio que las arterias grandes,¹² que favorecen su relajación, mientras que el bloqueo de estos canales produce vasoconstricción¹³ e hipertensión.¹⁴

Por otra parte, el tono local vascular pulmonar depende del equilibrio entre agentes vasodilatadores y vasoconstrictores, el cual se encuentra alterado en pacientes con HAPP y HAPS, con predominio de las concentraciones de tromboxano A₂ (potente vasoconstrictor y proagregante), sobre los de la prostaciclina (vasodilatador, antiplaquetario), desequilibrio que parece estar involucrado en la patogénesis de la arteriopatía subyacente,¹⁵ ya que se asocia a un aumento sostenido de la presión de la arteria pulmonar por la activación persistente de plaquetas¹⁶ y a la disfunción endotelial.¹⁷

Otros mediadores que intervienen en la vasoconstricción pulmonar asociados con la hipertensión pulmonar

son agentes vasorelajantes y vasoconstrictores derivados del endotelio como el óxido nítrico (NO) y la endotelina-1, respectivamente.^{18,19}

Remodelado vascular

En pacientes con HAP las arterias pulmonares se caracterizan por hipertrofia de la capa media, muscularización, fibrosis de la íntima, engrosamiento de la adventicia y obliteración de arterias pequeñas, componentes importantes del remodelado vascular.

La hipertrofia de la capa media es la lesión más común y se considera que sea la precursora de las alteraciones vasculares subsecuentes.^{16,20}

Trombosis

La trombosis *in situ* tiene lugar en los vasos pulmonares de pacientes con HAPP o HAPS.¹⁶ Este fenómeno se puede producir como resultado de lesiones del endotelio, de una fibrinólisis anormal, de un aumento en la actividad procoagulante y de trastornos plaquetarios.²¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO DE LA HAPP

El primer síntoma de HAPP es la disnea al esfuerzo físico. Otros síntomas incluyen: mareos, desmayos, edema en los tobillos, piernas y abdomen, opresión o dolor precordial, especialmente durante la actividad física y fatiga, entre otros.²²

En estados más avanzados presentan arritmias, pérdida del aliento durante el ejercicio y disnea en reposo. Estos síntomas afectan severamente la capacidad del paciente para llevar una vida normal y por no ser específicos al inicio de la enfermedad pueden ser atribuidos a otras condiciones médicas.

Las causas que dan lugar a la HAPP y al desarrollo de estos síntomas no se encuentran totalmente dilucidadas, si bien una serie de factores de riesgo se han relacionado con este proceso, tales como: 1) fármacos y toxinas (fenfluramina, L-triptófano, quimioterapéuticos), 2) condiciones médicas y demográficas (sexo, embarazo, hipertensión sistémica) y 3) enfermedades (infección por VIH, enfermedades del colágeno, etc.).⁴

TRATAMIENTO

Hasta 1990, no existía ningún tratamiento aceptado por la profesión médica para la HAP, solo podía ofrecerse oxígeno y el trasplante pulmonar parecía ser la única cura.²³ En los últimos 15 años, se han producido avances en el tratamiento farmacológico y quirúrgico de la HAP,²⁴ sin que exista cura para la enfermedad. Los tratamientos para la HAPP incluyen:

Tratamientos farmacológicos

Vasodilatadores

Prostaciclina (epoprostenol) y sus agonistas. La infusión endovenosa de epoprostenol ha mostrado mejorar las características hemodinámicas, la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y la supervivencia de pacientes con HAPP grave, si bien produce diversos efectos adversos tales como dolor mandibular, eritema cutáneo, diarrea y artralgias.^{25,26}

Bloqueadores de los canales de calcio. Los bloqueadores de los canales de calcio reducen la vasoconstricción pulmonar y pueden prolongar la vida de los pacientes con HAPP.²⁷ Los más utilizados en el tratamiento a largo plazo han sido la nifedipina y el diltiazem, los cuales producen una mejoría sostenida en un 25 a 30 % de los pacientes.

En cambio, el verapamilo es de uso muy limitado debido a sus efectos inotrópicos negativos⁴ por lo que se recomienda de forma concomitante con glucósidos cardiotónicos.

No obstante, las dosis requeridas de estos agentes para obtener efectos beneficiosos en la HAPP pueden variar considerablemente,²⁷ y cerca de un 10 % de pacientes con HP no responden al tratamiento.²⁸

Antagonistas de los receptores de la endotelina-1. En la HAP, el endotelio produce gran cantidad de endotelina-1,²⁸ lo que provoca constricción de vasos sanguíneos y aumento de la presión arterial pulmonar. Por tanto, los antagonistas de los receptores de endotelina-1 son una alternativa terapéutica importante en la terapia de la HAPP, ya que mejoran los síntomas, la calidad de la vida y la supervivencia en pacientes con HAP. El bosentan (Actelion Pharmaceuticals Ltd.) es el primer medicamento oral aprobado para dicho uso.²⁸

Anticoagulantes

Debido al flujo lento de la sangre pulmonar, a la dilatación coronaria derecha, al estasis venoso y a las limitaciones de la actividad física impuestas por la HP, el riesgo de trombosis y tromboembolias *in situ* en pacientes con HAP se encuentra aumentado.²⁶ Por ello, el tratamiento de la HAP incluye el uso de fármacos anticoagulantes, fundamentalmente la warfarina, los que prolongan el tiempo de supervivencia de los pacientes.^{27,29,30}

Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa

Ha sido descrito que la administración de estos agentes provoca una mejoría de los síntomas en pacientes con HAP.²⁸ En particular, se ha reportado que el sildenafil, inhibidor selectivo de la 5-fosfodiesterasa, beneficia a largo plazo el remodelado vascular pulmonar, la hipertrofia ventricular derecha y la supervivencia en modelos experimentales en ratas.³¹ La 5-fosfodiesterasa hidroliza nucleótidos cíclicos como el monofosfato de guanosa (cGMP) y de adenosina (cAMP), los cuales, se encuentran involucrados en la regulación del tono de la musculatura lisa pulmonar favoreciendo la vasodilatación. Así, la inhibición de la actividad de esta enzima produce un incremento intracelular de ambos compuestos con la consiguiente relajación de la musculatura lisa pulmonar.

Inhibidores de la HMG- CoA reductasa

La proliferación de las células del músculo liso y del endotelio constituye un componente importante del remodelado vascular. Teniendo en cuenta su efecto antiproliferativo, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) pueden prevenir el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar.

Ha sido reportado que la simvastatina atenúa el remodelado vascular, la HAP, la hipertrofia ventricular derecha y la proliferación de las células musculares lisas vasculares en modelos experimentales de hipertensión pulmonar en ratas.^{32,33} Por otra parte, ha logrado reducir el progreso de la enfermedad y mejorar la supervivencia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.³⁴

Otros tratamientos de soporte

Diuréticos. La HAP puede conducir a una insuficiencia ventricular derecha y a un cúmulo de fluido acuoso en las células y tejidos de las extremidades y del abdomen como consecuencia de las elevadas presiones en los vasos sanguíneos, lo que puede reforzarse por el edema causado por los bloqueadores de los canales de calcio.²⁸ Por ello, los diuréticos se emplean para ayudar a reducir el edema y la precarga en pacientes con fallo ventricular derecho.⁴

Terapia suplementaria de oxígeno. La hipoxia causa una potente vasoconstricción pulmonar que está estrechamente relacionada con la aparición de HAPP.^{35,36} Una concentración más elevada de oxígeno en el aire, proporciona mayor intercambio con el flujo sanguíneo y por ende, mayor oxigenación. De esta forma, la terapia suplementaria con oxígeno administrada a pacientes con hipoxia (en reposo o inducida por esfuerzo físico) mejora los síntomas y prolonga la supervivencia.^{37,38}

Glucósidos cardiotónicos. Un estudio a corto plazo en pacientes con insuficiencia ventricular derecha e HAPP mostró que la digoxina administrada por vía parenteral causa efectos hemodinámicos agudos beneficiosos.³⁹

Tratamientos quirúrgicos

Trasplantes

El trasplante de pulmón uni o bilateral y el trasplante combinado corazón-pulmón constituyen una alternativa terapéutica en algunos pacientes (< 65 años de edad) con HAPP que no responden a los tratamientos médicos disponibles²² y presentan similares tasas de supervivencia (65 a 70 %).⁴⁰ La bronquiolitis obliterativa es la principal complicación a largo plazo⁴¹ y aún no ha sido reportada una recidiva de HAPP luego del trasplante de pulmón.²⁶

MODELOS EXPERIMENTALES DE HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP)

Los modelos experimentales constituyen una herramienta clave en la búsqueda de nuevas opciones para el tratamiento y profilaxis de diversas patologías. A continuación, se resumen algunos de los utilizados en la hipertensión pulmonar.

Inducción de HP con monocrotalina

Uno de los modelos más utilizados para evaluar drogas efectivas en la HP es la causada por la inyección subcutánea de monocrotalina en ratas. La monocrotalina, alcaloide obtenido de plantas pertenecientes a la especie *Crotalaria* produce efectos tóxicos,⁴² que dañan las células endoteliales de las arterias pulmonares y producen subsecuente hipertrofia de la musculatura lisa arterial pulmonar, con HP persistente.⁴³

El modelo utiliza la inyección de una dosis única de monocrotalina (60 mg/kg. sc.) a ratas machos Sprague-Dawley (300 a 350 g de peso). Veinte ocho días más tarde, los animales se anestesian con pentobarbital (10 mg/kg. ip.) y se les realiza la traqueotomía para las mediciones hemodinámicas correspondientes (presión ventricular derecha y presión arterial sistémica).⁴⁴ Además, se realizan otras mediciones, como el índice de hipertrofia coronaria derecha (relación entre el peso del ventrículo derecho y el peso de ventrículo izquierdo + tabique intraventricular), el peso de los pulmones, la relación peso del pulmón/peso corporal y el porcentaje de supervivencia.⁴⁵

Inducción de HP por hipoxia

Los factores de crecimiento de los fibroblastos, plaquetas y del endotelio vascular (FCEV) inducen la proliferación de las células musculares lisas, lo que conduce a hiperplasia del músculo liso, característica de la HP.²³ La hipoxia aumenta la producción de factores de crecimiento y la sobre expresión de sus receptores endoteliales, por lo cual los modelos de HP inducidos por hipoxia (aguda o crónica) son útiles en la evaluación de los fármacos con efectos beneficiosos sobre la hipertensión pulmonar.

En este modelo se colocan ratas machos adultas Sprague-Dawley (350 a 375 g) en cajas ventiladas (23 cm x 16 cm x 11 cm, una rata por caja) y se exponen a un ambiente de hipoxia (10 % de oxígeno) durante varios períodos de tiempo (3, 9, 15, 48 h y 1; 2 y 3 semanas). Al final de cada tiempo, las ratas se sacrifican con pentobarbital (75 mg/kg. ip.), se extraen muestras de sangre para la determinación sérica de las concentraciones del FCEV y sus pulmones se extraen y se conservan para un posterior análisis (estudios morfológicos para medir el grado de muscularización de las arterias pulmonares, la permeabilidad pulmonar, inmunohistoquímica para cuantificar las concentraciones de los factores de crecimiento endoteliales vasculares).⁴⁶

Inducción de HP por inhalación del humo de cigarro

El humo del cigarro induce cambios estructurales en la vasculatura pulmonar que conducen al remodelado vascular y a una disfunción del endotelio pulmonar, factores estrechamente relacionados con el desarrollo de la HP. La hipercoagulación inducida por el humo de cigarro, es un factor adicional que también contribuye a este estado.

Este modelo utiliza ratas machos Sprague-Dawley que diariamente se exponen al humo de 10 cigarros comerciales durante 16 semanas. Al finalizar este tiempo, se les inserta un catéter a través de la vena yugular derecha y se mide la presión arterial pulmonar media. Posteriormente, las ratas se sacrifican y se extrae su pulmón derecho para el estudio histológico.⁴⁷

Inducción de HP con bleomicina

La bleomicina induce cambios morfológicos en las arterias pulmonares que conducen a la HP, por lo cual la inducción de HP por bleomicina constituye otro modelo experimental de hipertensión pulmonar.

Este modelo utiliza ratas hembras Wistar (peso corporal entre 160 y 270 g) que se anestesian con ketamina (100 mg/kg ip.) y a las que posteriormente, se les realiza una incisión longitudinal a nivel de la región cervical y se expone la tráquea, la cual se instila mediante una aguja de insulina con sulfato de bleomicina (1,5 U) y 0,2 mL de suero fisiológico.

Quince días después, las ratas se sacrifican con tiopental (100 mg/kg. ip.), se desangran, se abre su caja torácica y con 10 mL de disolución salina se perfunden sus pulmones por el ventrículo derecho. Se extrae el conjunto corazón-pulmones-tráquea, se inserta una cánula en la tráquea y se perfunden los pulmones con glutaraldehído (2 %) a presión constante (20 cm de agua).

El conjunto se conserva en formol para el análisis histológico de los pulmones. El peso de los animales se determina el día de la instilación de bleomicina y el día del sacrificio.⁴⁸ Puede cuantificarse también la presión sistólica, diastólica y la arterial pulmonar media.

Consideraciones finales

Aún cuando la hipertensión arterial pulmonar primaria tiene muy baja prevalencia a nivel mundial, es considerada una enfermedad inhabilitante y letal. Por tal razón, la investigación científica encaminada a dilucidar los diferentes factores etiológicos involucrados en el desarrollo de la enfermedad, así como hacia la búsqueda de nuevos tratamientos seguros y eficaces constituye una problemática actual. De hecho, en los últimos años, se ha avanzado en la caracterización de la enfermedad reportándose como mecanismos más relevantes a la vasoconstricción, el remodelado vascular y la

trombosis. Los tratamientos farmacológicos más usados hasta el presente incluyen agentes vasodilatadores como el epoprostenol y agentes antiproliferativos como las estatinas. Estos últimos han cobrado gran auge debido a que reducen el progreso de la enfermedad y mejoran la sobrevivencia. Sin embargo, hasta el presente no existe una cura definitiva de esta enfermedad y el trasplante pulmonar constituye la alternativa más adecuada cuando el paciente no responde a la terapia farmacológica.

Por otra parte, el adecuado uso y selección de los modelos experimentales constituye un importante aspecto en la evaluación de nuevas sustancias sobre una entidad patológica dada. Teniendo en cuenta que la HAPP es una enfermedad cuyas bases fisiológicas aún no han sido del todo dilucidadas, es necesario considerar que la evaluación farmacológica experimental de nuevas sustancias debe incluir la mayor cantidad de modelos experimentales posibles, máxime teniendo en cuenta que cada modelo por sí solo no reproduce la enfermedad en toda su complejidad fisiopatológica sino que se sustenta sobre uno o algunos de los factores etiológicos involucrados. Por ejemplo, las estatinas son muy eficaces en el modelo de hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina, debido a que sus propiedades antiproliferativas permiten contrarrestar el remodelado vascular característico en este modelo. Sin embargo, aquí otras clases terapéuticas como los vasodilatadores son menos eficaces. En consonancia con esto se puede considerar que para clasificar a una sustancia como potencialmente beneficiosa sobre esta enfermedad se deben haber obtenido previamente resultados positivos en su evaluación sobre diferentes modelos experimentales, mientras que para descartar sus efectos se deben haber constatado resultados negativos también en más de un modelo experimental.

CONCLUSIONES

A pesar de todos los procesos fisiopatológicos recientemente descubiertos y descritos sobre la HAPP quedan muchos otros por conocer. Por tal motivo, en la búsqueda de una solución para esta problemática son de gran importancia los estudios encaminados a dilucidar los mecanismos moleculares subyacentes a la HAP y a la obtención de nuevos medicamentos más seguros y eficaces para su tratamiento. Para lograr estos objetivos se utilizan diferentes modelos experimentales, dentro de los cuales, la HAP por monocrotalina es el más difundido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rabinovith M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest.* 2008;118(7):2372-2379.
2. Rubin L. ACCP consensus statement: primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1987;104:236-250.
3. Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium primary pulmonary hypertension. WHO. 1998. [Consultado: 27 de febrero de 2009]. Disponible en: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>.
4. Sánchez VS, Velázquez MTM, Tello de Meneses R, Escribano PS, Lázaro MS *et al.* La hipertensión pulmonar. *Cardiovascular Risk Factors.* 2001;10(6):333-339.
5. Peacock A. Treatment of Pulmonary hypertension. *BMJ.* 2003;326:835-836.
6. Fishman AP, Fishman MC, Freeman BA, Gimbrone MA, Rabinovitch M, Robinson D, Gail DB. Mechanisms of proliferative and obliterative vascular diseases: insights from the pulmonary and systemic circulations. NHLBI Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:670-674.
7. Barst RJ. PDGF Signaling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest.* 2005;115:2691-2694.
8. Gaine SP and Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension. *Lancet.* 1998;352:719-725.

9. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, *et al.* Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996;335:609-16.
10. Rubin LJ, Barst RJ, Kaiser LR, *et al.* Primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1993;104:236-50.
11. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1997;336:111-117.
12. Yuan X-J, Aldinger AM, Juhaszora, *et al.* Disfunctional voltage gated-potassium channels in the pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1998;98:1400-1406.
13. Stevens T. Molecular and Cellular determinants of lung endothelial cell heterogeneity. *Chest.* 2005;128:558S-563S.
14. Roncoroni AJ. El enigma de la hipertensión pulmonar de origen indeterminado. *Medicina (Buenos Aires).* 2002;62:349-57.
15. Kataoka M, Nagaya N, Satoh T, Itoh T, Murakami S, Iwase T, *et al.* A long-acting prostacyclin agonist with thromboxane inhibitory activity for pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med.* 2005;172:1575-1580.
16. Rivera RMR. Histopatología y fisiopatogenia de la hipertensión pulmonar. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2004;17(Suppl 1):17-27.
17. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in Pulmonary Vascular Resistance with Long Term Epoprostenol (Prostacyclin) Therapy in Primary Pulmonary. *N Engl J Med.* 1998;338:273-277.
18. Hasuda T, Satoh T, Shimouchi A, Sakamaki F, Kyotani S, Matsumoto T, Goto Y, Nakanishi N. Improvement in exercise capacity with nitric oxide inhalation in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;101:2066-2070.
19. Lüscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation* 2000;102:2434-2440.
20. Chazova I, Loyd JE, Zhdanov VS, Newman JH, Belenkow Y and Meyrick B. Pulmonary Artery Adventitial Changes and Venous Involvement in Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Pathol.* 1998;185:313-318.
21. Voelkel NE, Tuder RM, Weir EK. Pathophysiology of primary pulmonary hypertension: from physiology to molecular mechanisms. In: Rubin LJ, Rich S, eds. *Primary pulmonary hypertension.* New York: Marcel Dekker: 1997;p.83-133.
22. Trenton D, Nauser MD, Steven W and Stites MD. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *American Academy Family Physician,* 2001; 63(9).
23. Zygmunt Bauman. Hipertensión pulmonar: tratamiento a medida. *Medicina (Buenos Aires).* 2006;66(3).
24. Humbert M, Sitbon O, Simoneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351:5585-5645.
25. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term poprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1998;338:273-277.
26. Rubin LJ. Hipertensión pulmonar primaria. *Rev Cub Med.* 1997;36(3-4):185-97.
27. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327:76-81.
28. Pulmonary Hypertension Association UK. Pulmonary hypertension. *British Lung Foundation.* 2008. [Consultado: 27 de febrero de 2009]. Disponible en: <http://www.phassocia-tion.uk.com>.
29. Di Marco JP, Flaker G, Waldo AL. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patient with atrial fibrillation: observations from the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2005;149:650-656.
30. Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in Pulmonary Arterial Hypertension: a Qualitative Systematic Review. *Eur Respir J.* 2006;28:999-1004
31. Schermuly RT, Kreisselmeier KP, Ghofrani HA, Yilmaz H, Butrous G, Ermert L, *et al.* Chronic Sildenafil Treatment Inhibits Monocrotaline induced Pulmonary Hypertension in Rats. *Am J Resp and Crit Care Med.* 2004;169.(1):39-45
32. Nishimura T, Faul JL, Berry GJ, Vaszar LT, Qiu D, Pearl RG and Kao PN. Simvastatin attenuates smooth muscle neointimal proliferation and pulmonary hypertension in rats. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2002;166:1403-1408.
33. Carlin CM, Peacock AJ, Welsh DJ. Statins inhibit hypoxic proliferation of pulmonary artery fibroblasts: potencial for the treatment of pulmonary hypertension. *Thorax.* 2005;60(2):ii4
34. Kao PN. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension: an observational case series. *Chest.* 2005;127:1446-52.
35. Dumas JP, Bardou M, Goirand F, Dumas M. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Gen Pharmacol.* 1999;33:289-97.
36. Wikimedia Foundation, Inc. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Wikipedia* 2009. [Consultado: 13 de agosto de 2009]. Disponible en: <http://www.wikipedia.org/wiki/hypoxic-pulmonary-vasoconstriction>.
37. Humbert H, *et al.* Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351:1425-1436.
38. Nazzareno G, Seeger W, Naeije R, *et al.* Comparative analysis of trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(Supply S):S76-88.
39. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, *et al.* The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest.* 1998;114:787-92.
40. Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Daily OP. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirteenth official report- 1996. *J Heart Lung Transplant.* 1996;15:655-74.
41. Kshetry VR, Kroshus TJ, Savik K, Hertz MI, Bolman RM. Primary pulmonary hypertension as a risk factor for the development of obliterative bronchiolitis in lung allograft recipients. *Chest.* 1996;110:704-709.
42. Huxtable RJ. Activation and pulmonary toxicity of pyrrolizidine alkaloids. *Pharmacol Ther.* 1990;47:371-389.
43. Wilson DW, Segall HJ, Pan LC, Lame MW, Estep JE, Morin D. Mechanisms and pathology of monocrotaline pulmonary toxicity. *Crit Rev Toxicol.* 1992;22:307-325.
44. Noriyuki H, Yoshiteru M, Hideki T, Akihito Y, Tsutomu S, Koichi S, *et al.* Genistein, a phytoestrogen, attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Respiration.* 2006;73:105-112.
45. Molina V, Mas R, Noa M, Ravelo Y, Carvajal D, Valle M *et al.* Evaluación preliminar de los efectos del policosanol sobre manifestaciones del daño pulmonar inducido por monocrotalina en ratas. *Revista CENIC Ciencias Biológicas.* 2009; 40(1):19-23.
46. Christou H, Yoshida A, Arthur V, Morita T and Kourembanas S. Increased Vascular Endothelial Growth Factor Production in the Lungs of Rats with Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998;18(6):768-776.
47. Lee JH, Lee DS, Kim EK, Choe KH, Oh YM, Shim TS, *et al.* Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rats lungs. *Am J Respir Crit Care Medicine.* 2005;172:987-993.
48. Ferreira FAF. Fibrose pulmonar induzida por bleomicina intratraqueal em ratos Wistar. Descrição do modelo experimental de Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto e uso do Polissulfato de Pentosan. Tese de Doutorado do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia. UFRGS, 1996.