

FISIOPATOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP)

María Jesús Rodríguez Nieto, Felipe Villar Álvarez

RESUMEN

La circulación pulmonar es un circuito de alto flujo y baja resistencia. Una de las características diferenciales del sistema vascular pulmonar es su respuesta a la hipoxia. La vasoconstricción hipóxica es el mecanismo regulador más importante de la distribución del flujo pulmonar. Los vasos que confieren la resistencia al sistema son las arterias pulmonares musculares, que son pequeños vasos que discurren en el interior de los lóbulos y acompañan a los bronquiolos. Hay distintos factores que, activa o pasivamente, cambian el diámetro de estos vasos, aumentando la resistencia vascular pulmonar.

La fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar es compleja y multifactorial. Ésta se produce por una disfunción endotelial que conduce a un desequilibrio de agentes vasoactivos (endotelina-1, óxido nítrico, prostaciclina, etc.), con predominio de la vasoconstricción. La vasoconstricción crónica genera cambios morfológicos en la pared de las arterias pulmonares, con remodelado de la pared vascular. La lesión característica del remodelado de los vasos pulmonares es la hipertrofia de las células musculares lisas de la capa media. Este remodelado, finalmente termina con un aumento de la presión en la arteria pulmonar.

Por tanto, la hipertensión pulmonar tiene una fisiopatología compleja, con mecanismos implicados heterogéneos, que suponen un reto para encontrar un tratamiento eficaz.

CIRCULACIÓN PULMONAR

Anatomía de la circulación pulmonar

El pulmón dispone de un doble sistema arterial: el sistema de las arterias bronquia-

les (destinado a la nutrición de los tejidos de sostén), que se origina en la aorta descendente y drena al sistema venoso a través de las venas bronquiales (ácigos en el lado derecho, y hemiacigos y mediastínicas en el izquierdo), y el sistema de las arterias y venas pulmonares, destinadas al intercambio alveolocapilar de gases. Nos centraremos en este segundo sistema que constituye la irrigación funcional del pulmón.

El tronco arterial se origina en el ventrículo derecho. Los vasos se van ramificando en el interior de los pulmones, acompañando de forma paralela a los bronquios. Dentro de las unidades respiratorias, las arterias y arteriolas pulmonares se localizan en el centro y dan lugar a arteriolas precapilares, de las cuales surgen los capilares pulmonares como una red que cubre las paredes alveolares. Estos capilares alveolares se unen en la periferia de los acinos y drenan las vénulas localizadas en los septos interlobulares, que en este caso están alejadas de las ramificaciones bronquiales. Al final, convergen en dos grandes troncos venosos en cada pulmón que drenan directamente en la aurícula izquierda.

Arterias pulmonares

Se distinguen dos tipos básicos de arterias pulmonares en función de la estructura de su capa media: arterias elásticas y musculares. Las arterias elásticas tienen un diámetro superior a 1 mm y están formadas por distintas capas de tejido elástico, recubiertas por células musculares. Son vasos de conducción, altamente distensibles a bajas presiones. A medida que van disminuyendo de calibre, va desapare-

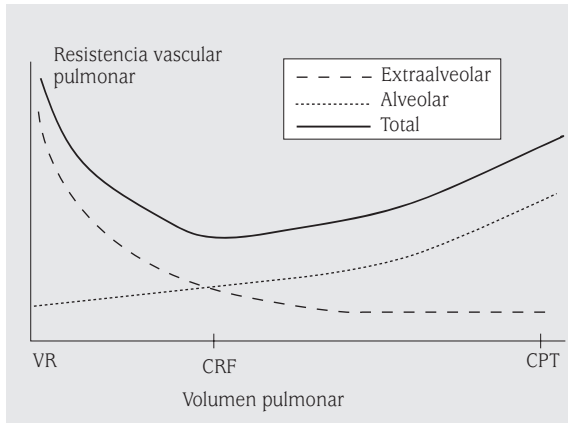


FIGURA 1. Cambios en la resistencia vascular pulmonar en función del volumen pulmonar. La línea roja muestra el efecto total de los vasos intra y extraalveolares sobre la resistencia vascular global, que es máxima a volumen residual y capacidad pulmonar total, y mínima a capacidad residual funcional.

ciendo la capa elástica y aumenta el músculo liso hasta que, en los vasos con diámetro de 100 a 500 mm, se pierde el tejido elástico de la capa media y las arterias se vuelven musculares. Son los vasos que discurren en el interior de los lóbulos y acompañan a los bronquiolos. Las arteriolas son vasos de menos de 100 mm que constituyen la parte distal del sistema arterial pulmonar y que se insertan en la red capilar pulmonar de la unidad respiratoria. La transición entre arterias musculares y arteriolas no es brusca sino que, a medida que se hacen más distales, pierden progresivamente la capa muscular y quedan constituidas por una fina capa íntima y una única lámina elástica. Los capilares pulmonares están revestidos por una capa continua de endotelio que descansa sobre la membrana basal y están conectados con los neumocitos, localizados por debajo de la membrana basal.

La circulación pulmonar es un sistema de alto flujo (todo el gasto cardiaco derecho), baja resistencia y gran capacidad de reserva. Sus amplios vasos de pared fina permiten estas características a diferencia de los vasos sistémicos. Los vasos que confieren resistencia al sistema son las arterias musculares.

Regulación del tono vascular y flujo sanguíneo pulmonar

El lecho vascular pulmonar tiene una resistencia al flujo 10 veces menor que el lecho vas-

cular sistémico. La resistencia vascular expresa la relación entre presión y flujo sanguíneo. La resistencia vascular pulmonar (RVP), que depende tanto del diámetro de los vasos como de la viscosidad de la sangre, es proporcional al gradiente de presión entre la arteria pulmonar y la aurícula izquierda e inversamente proporcional al flujo sanguíneo pulmonar, que en condiciones normales equivale prácticamente al gasto cardiaco. La RVP se modifica por todos aquellos factores que activa o pasivamente cambian el diámetro de los vasos, y de forma más limitada a las variaciones en el hematocrito.

Efecto de la insuflación pulmonar

En la figura 1 observamos de forma esquemática lo que ocurre considerando dos tipos de vasos: intraalveolares (sometidos a la presión alveolar) y extraalveolares (sometidos a las presiones pleurales negativas durante la inspiración). Así, durante la insuflación pulmonar, los vasos intraalveolares se colapsan mientras que los extraalveolares aumentan su diámetro. El efecto sobre la resistencia vascular global es que ésta es máxima en ambos extremos del volumen pulmonar (volumen residual y capacidad pulmonar total), y mínima a capacidad residual funcional.

Efecto de la gravedad

Debido al efecto de la gravedad, en un sujeto en posición erecto, la presión en el inte-

rior del vaso pulmonar es mayor en las bases que en el vértice y, en consecuencia, se incrementa el diámetro de los vasos con lo que la resistencia disminuye progresivamente en dirección caudal. Como la presión de perfusión es igual en todas las zonas, el flujo sanguíneo es mayor en las bases y va decreciendo hacia el vértice.

Efecto de los cambios en el flujo sanguíneo pulmonar

La circulación pulmonar es capaz de acomodar grandes aumentos de flujo con sólo ligeros incrementos en la presión arterial. Así, a medida que aumenta el flujo, disminuye la resistencia vascular pulmonar a través de dos mecanismos: la apertura o el reclutamiento de vasos que permanecían cerrados y el aumento en el diámetro de los vasos que ya estaban abiertos.

Efecto de los cambios de la composición del gas alveolar

El efecto del oxígeno sobre la vasculatura pulmonar es la diferencia más notable sobre la circulación sistémica. La hipoxia alveolar produce vasoconstricción pulmonar, que se caracteriza por ser proporcional al grado de hipoxia y estar estrictamente limitada al área pulmonar que padece la hipoxia.

Mecanismos que regulan la circulación pulmonar

El control de la circulación pulmonar se realiza por tres tipos de mecanismos:

- Control nervioso (adrenérgico): los vasos pulmonares expresan receptores adrenérgicos alfa y beta que ayudan a regular el tono vascular, produciendo vasoconstricción y vasodilatación, respectivamente. La estimulación excesiva de receptores alfa-1 adrenérgicos produce contracción, proliferación y crecimiento del músculo liso. Sustancias como la cocaína, anorexígenos o norepinefrina, incrementan los receptores alfa-1, aumentan la contracción y proliferación del músculo liso.
- Control humoral (mediadores vasculares): la secuencia de mecanismos de activación de los factores de crecimiento de las células musculares lisas de la vasculatura pulmonar, están involucrados como mediadores vasculares. Comprende las **prostaglandinas** (la prostaciclina – PGI₂, potente vasodilatador sintetizado por células endoteliales que, además, inhibe la agregación plaquetaria), el **óxido nítrico** (vasodilatador pulmonar sintetizado en el endotelio vascular con efecto antitrombótico al inhibir la activación plaquetaria y que inhibe el crecimiento de las células musculares lisas vasculares), la **serotonina** (liberada por las plaquetas, es un potente vasoconstrictor que, además, promueve la hipertrofia e hiperplasia de las células del músculo liso vascular), **angiotensina II** (generado a partir de la angiotensina I, potente vasoconstrictor pulmonar, que induce proliferación celular), **endotelina 1** (sintetizada también en el endotelio, es un potente vasoconstrictor y mitógeno).
- Control local (vasoconstricción hipóxica): La vasoconstricción hipóxica es el mecanismo regulador más importante de la distribución del flujo pulmonar. Desempeña un papel esencial en mantener una relación ventilación/perfusión adecuadas. Aunque los efectos agudos son beneficiosos (redistribuye el flujo sanguíneo a las zonas bien ventiladas), a la larga la hipoxia crónica puede producir una elevación sostenida de la presión arterial pulmonar, remodelado vascular y desarrollo de hipertensión pulmonar. El mecanismo de la vasoconstricción hipóxica está mediado por cambios en la permeabilidad de la membrana celular a distintos iones en las células de la musculatura lisa de los vasos pulmonares. Los canales de potasio, calcio y cloro tienen un papel importante en mantener el tono vascular pulmonar y están alterados por los cambios en la presión local de oxígeno en la circulación pulmonar⁽¹⁾. Los cambios agudos en el tono vascular pulmonar por la hipoxia son reversibles, pero la hipo-

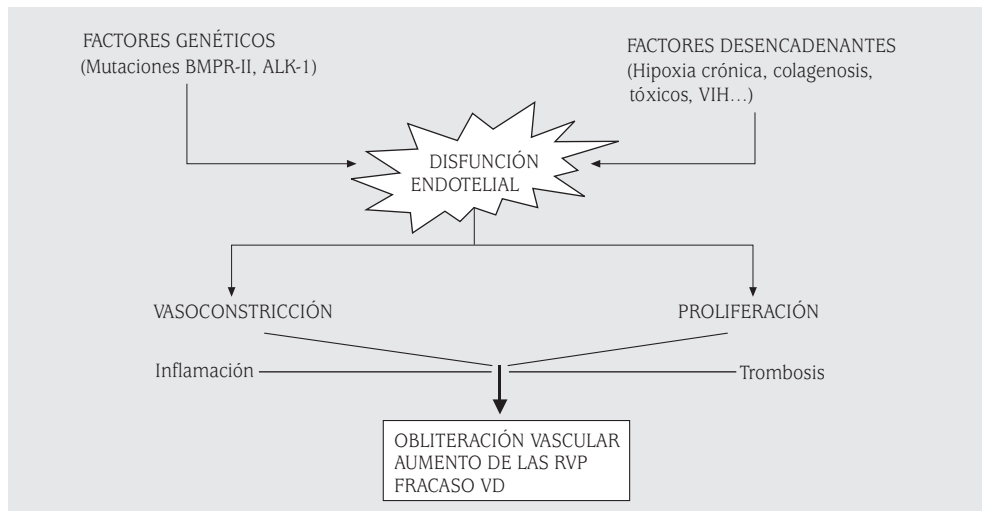


FIGURA 2. Esquema que muestra la fisiopatología de la hipertensión pulmonar.

xia crónica conduce a remodelado vascular. Los sujetos que viven a altas altitudes tienen distinto grado de hipertensión pulmonar, reflejo de la susceptibilidad personal a la vasoconstricción por la hipoxia crónica. Algunos grupos étnicos, como los tibetanos, están mejor adaptados a la vida y el trabajo en altitud, quizá por factores genéticos⁽²⁾.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar es compleja y multifactorial. Como se resume en la figura 2, la hipertensión pulmonar se produce por una alteración de la función endotelial, a veces relacionada con una susceptibilidad genética o con la exposición a distintos agentes desencadenantes (anorexígenos, aceite de colza, virus, hipoxia, etc.). Esta disfunción endotelial conduce a un desequilibrio de agentes vasoactivos con predominio de la vasoconstricción^(3,4). La vasoconstricción crónica genera cambios morfológicos en la pared de las arterias pulmonares, con remodelado de la pared vascular. Otros contribuyentes de la respuesta son la inflamación y trombosis *in situ*. Todos estos mecanismos

determinan los cambios obliterativos típicos observados en el árbol vascular pulmonar, que incrementan las resistencias vasculares pulmonares. Finalmente, este aumento de las resistencias produce una carga de trabajo excesiva sobre el ventrículo derecho, que termina fracasando y puede ocasionar la muerte del paciente.

Se ha estudiado la genética en la hipertensión pulmonar familiar y sigue un patrón de transmisión de herencia autonómica dominante, con expresión variable y penetrancia incompleta, es decir, que puede saltar generaciones y simular casos esporádicos⁽⁵⁾. Se ha identificado la mutación responsable de muchos casos, en el gen asociado a un tipo de receptor de la superfamilia de los TGF-beta, el BMPR2⁽⁶⁾. Los TGF-beta son factores de crecimiento que regulan la diferenciación y apoptosis de muchas líneas celulares, entre ellas el músculo liso vascular, fundamentalmente inhibiendo su crecimiento y proliferación. También se han descrito mutaciones en el gen ALK-1, el cual codifica el receptor tipo I del TGF-beta en pacientes con hipertensión pulmonar y telangiectasia hemorrágica hereditaria⁽⁷⁾.

La disfunción endotelial se expresa como un desequilibrio entre agentes vasodilatado-

res y vasoconstrictores. La endotelina 1, potente vasoconstrictor producido por el endotelio, está aumentada en pacientes con hipertensión pulmonar⁽⁸⁾ y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Además de su efecto vasoconstrictor, también se ha relacionado con la inducción del remodelado vascular, ya que aumenta la expresión de receptores para la serotonina en las células musculares lisas vasculares, un potente estimulador del crecimiento de estas células. El óxido nítrico, implicado en el mantenimiento de la baja resistencia del circuito vascular pulmonar por su efecto vasodilatador, está disminuido en pacientes con hipertensión pulmonar⁽⁹⁾. Otro vasomodulador afectado por la disfunción endotelial es la prostaciclina. Ésta tiene efectos vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios. Además, disminuye su síntesis en las arteriolas pulmonares y se produce vasoconstricción y tendencia a la coagulación dentro de estos vasos en pacientes con hipertensión pulmonar⁽¹⁰⁾. Otro campo que se ha estudiado es la alteración en los canales de potasio de la célula muscular lisa vascular. Esta alteración produciría una mayor respuesta a las señales vasoconstrictoras que llegan del endotelio, porque se genera un potencial de membrana más alto y una mayor concentración del calcio en las células, el cual tiene un papel central en la vasoconstricción y es, posiblemente, un estímulo para la hiperplasia e hipertrofia del músculo liso⁽¹¹⁾.

La inflamación puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de algunos tipos de hipertensión pulmonar⁽¹²⁾. Es conocida la asociación de hipertensión pulmonar en distintas enfermedades autoinmunes o con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Incluso en algunos casos de lupus sistémico con hipertensión pulmonar severa, se ha comunicado la mejoría de la hipertensión con el tratamiento inmunosupresor. También se han descrito infiltrados inflamatorios alrededor de las lesiones plexiformes de pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Por tanto, la fisiopatología de la hipertensión pulmonar es compleja, con mecanismos

implicados heterogéneos que suponen un reto para encontrar un tratamiento eficaz.

HISTOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Como hemos visto, la disfunción endotelial, producida por agentes conocidos o desconocidos, conduce a un remodelado de los vasos pulmonares cuya lesión característica es la hipertrofia de las células musculares lisas de la capa media. Este remodelado termina finalmente con un aumento de la presión en la arteria pulmonar. La clasificación clínica actual de la hipertensión arterial (Dana Point, 2008, Tabla 1), se basa en la etiología, datos funcionales y presentación clínica. Pero, además, los estudios histológicos muestran diferencias en la distribución y prevalencia de los cambios vasculares entre los distintos grupos clínicos⁽¹³⁾. Los avances en distintos mecanismos genéticos y moleculares, junto con las descripciones de los hallazgos histológicos en la hipertensión pulmonar de diferentes etiologías, pueden contribuir a un conocimiento mayor de las relaciones entre los distintos grupos, las implicaciones pronósticas y las posibles opciones terapéuticas. A continuación describiremos las distintas formas de enfermedad vascular hipertensiva pulmonar.

- *Arteriopatía plexogénica pulmonar*. Son las lesiones vasculares que aparecen en la mayoría de las enfermedades que forman parte del Grupo 1. Inicialmente hay hipertrofia de la capa media y fibrosis laminar concéntrica de la íntima y, cuando éstas progresan, aparecen las lesiones específicas y patognomónicas: las lesiones plexiformes. Su falta no excluye el diagnóstico, ya que la enfermedad podría estar en una fase incipiente⁽¹⁴⁾. La lesión plexiforme es una pequeña lesión arterial, similar a una dilatación, que consiste en un plexo de canalículos, intercalados con tejido conectivo que contiene fibras musculares y miofibroblastos, cuyas luces están tapizadas por células epiteliales. Además, es frecuente encontrar trombos en los

TABLA 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar (Dana Point, 2008)

1. Hipertensión arterial pulmonar
 - Idiopática
 - Hereditaria: BMPR2, ALK-1, desconocida
 - Inducida por fármacos o tóxicos
 - Asociada: enfermedades tejido conectivo, infección por VIH, hipertensión portal, cortocircuito sistémico-pulmonar, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica
 - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomas capilar pulmonar
2. Hipertensión pulmonar por cardiopatía del lado izquierdo
3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
5. Hipertensión pulmonar de mecanismo incierto o multifactorial
 - Trastornos hematológicos: mieloproliferativos, esplenectomía
 - Trastornos sistémicos: vasculitis, sarcoidosis, histiocitosis X, linfangioleiomatosis, neurofibromatosis
 - Trastornos metabólicos: enfermedad de Gaucher, enfermedades tiroideas, etc.
 - Cardiopatías congénitas distintas del *shunt* sistémico-pulmonar
 - Otras (obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, etc.)

espacios vasculares de la lesión plexiforme. La lesión avanza con una marcada proliferación miofibroblástica, conformando la fibrosis intimal laminar concéntrica. Al final, la fibrosis domina el proceso y las arterias afectadas se ocluyen casi por completo. En la figura 3 podemos ver una arteria pulmonar muscular ocluida, con unas intensas hipertrofia y proliferación de la capa media y fibrosis laminar concéntrica de la íntima.

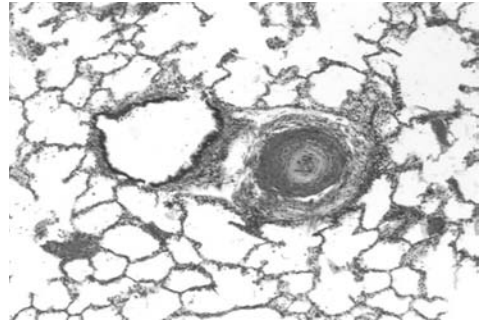


FIGURA 3. Imagen de una arteria pulmonar muscular obstruida completamente por unas intensas hipertrofia y proliferación de la capa media, y fibrosis laminar concéntrica de la íntima, en un paciente afecto de hipertensión pulmonar. Imagen cedida por la Dra. Renedo, del Departamento de Anatomía Patológica de la Fundación Jiménez Díaz.

- *Enfermedad venooclusiva pulmonar y hemangiomas capilar pulmonar.* Son las lesiones vasculares que aparecen en las enfermedades raras que forman el Grupo 1'. La enfermedad venooclusiva pulmonar se caracteriza por fibrosis obliterante de venas y vénulas pulmonares, acompañada de congestión del parénquima pulmonar circundante. Éstas son lesiones focales que alternan con zonas sanas⁽¹⁵⁾. La hemangiomas capilar pulmonar histológicamente corresponde a zonas de exuberante proliferación de las células endoteliales, que forman conglomerados de vasos de pared fina, similares a los capilares, que infiltran los septos alveolares y el tejido intersticial de los ejes broncovasculares. A menudo se asocian a hemosiderosis. Con marcadores de remodelado vascular se ha visto que las células endoteliales son diferentes a las lesiones plexiformes⁽¹⁶⁾. Ambas entidades comparten la distribución focal, la presencia de fibrosis y hemosiderosis, y la combinación de obliteración de las vénulas y proliferación capilar⁽¹⁴⁾.
- *Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.* Al nacer se ponen en marcha distintos mecanismos de adaptación para convertir el sistema pulmonar en un circuito

de baja resistencia. En esta rara enfermedad, estos mecanismos fallan y las paredes arteriales pulmonares presentan hiperplasia e hipertrofia de las células musculares lisas, así como un aumento de la matriz extracelular. Finalmente, el proceso acaba en fibrosis intensa. En estos niños se han detectado concentraciones bajas de óxido nítrico⁽¹⁷⁾, que podría explicar la patogenia de la enfermedad.

- *Vasculopatía congestiva pulmonar.* Aparece en las enfermedades del grupo 2 (insuficiencia cardiaca izquierda) y en aquellas enfermedades que producen obstrucción de venas centrales (adenopatías o tumores mediastínicos, mediastinitis fibrosante: Grupo 5). La obstrucción crónica del flujo venoso ocasiona cambios en las venas pulmonares que se asemejan a arterias pulmonares musculares (“arterialización”). Hay congestión pulmonar, edema intersticial y ensanchamiento de los vasos linfáticos. Al progresar aparecen la fibrosis y la hemosiderosis. Estas alteraciones a menudo desaparecen cuando se soluciona la enfermedad cardiológica de base.
- *Vasculopatía hipóxica pulmonar.* Como ya hemos visto, la respuesta a la hipoxia aguda alveolar es una vasoconstricción de los vasos pulmonares que intenta evitar el cortocircuito de las áreas mal ventiladas. Cuando se produce una exposición crónica a la hipoxia, aparecen cambios estructurales en las arterias pulmonares con remodelado y reducción de la cantidad total de arterias pulmonares periféricas⁽¹⁸⁾. La magnitud y las características de estos cambios dependen de la especie, el sexo y el estadio de desarrollo del pulmón en el momento de la exposición a la hipoxia. Además, los cambios que induce la hipoxia crónica son diferentes en función de si se producen en vasos grandes o periféricos. Por otra parte, la exposición a hipoxia crónica induce una respuesta inflamatoria en la pared del vaso⁽¹⁹⁾. Los hallazgos característicos de

la vasculopatía pulmonar hipóxica son la hiperplasia muscular de la capa media, sobre todo en las arterias periféricas, y la neomuscularización de las arteriolas pulmonares⁽²⁰⁾. En la EPOC, aproximadamente un 10-30% de los pacientes tienen hipertensión pulmonar, generalmente, leve⁽²¹⁾. La disfunción endotelial producida por el humo del cigarrillo o algunos elementos inflamatorios se consideran la alteración primaria que inicia la secuencia de la hipertensión pulmonar en esta enfermedad⁽²²⁾.

- *Arteriopatía pulmonar posttrombótica-tromboembólica.* Aproximadamente, el 4% de los pacientes que sufren un tromboembolismo pulmonar sintomático, desarrollan hipertensión pulmonar por la persistencia de una arteriopatía pulmonar posttrombótica⁽²³⁾. La oclusión trombótica de una arteria pulmonar puede ser el resultado de un tromboembolismo o de una trombosis *in situ*, siendo ambos histológicamente indistinguibles. La trombosis *in situ*, sobre todo de las arterias pequeñas, puede aparecer en cualquier enfermedad vascular hipertensiva y en los trastornos fibroinflamatorios del intersticio pulmonar. Histológicamente, los trombos se organizan, constituyendo una masa fibrótica que ocasiona un engrosamiento fibrótico excéntrico de la íntima. El trombo se recanaliza produciendo una o más *neoluces*, formando tabiques fibrosos finos en la luz vascular⁽²⁴⁾. Éstas son lesiones focales que pueden afectar a arterias de diferentes tamaños. La alteración de los pequeños vasos periféricos se considera la causa principal de la progresión de la hipertensión pulmonar en estos pacientes⁽²⁵⁾.
- *Otras formas de enfermedad vascular hipertensiva.* Éstas están formadas por diferentes trastornos vasculares desarrollados en función de la enfermedad de base, como la presencia de una vasculitis granulomatosa en casos de sarcoidosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weir EK, Aarcher SL. The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels. *Faseb J*. 1995; 9: 183-9.
2. Wu T, Kaiser B. High altitude adaptation in Tibetans. *High Alt Med Biol*. 2006; 7: 193-208.
3. Caraballo Fonseca JC, Martínez Balsano CD, Sánchez de León R. Disfunción endotelial en la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41: 389-92.
4. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004; 109: 159-65.
5. Loyd JE, Primm RK, Newman JH. Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129: 194-7.
6. Deng ZM, Morse JH, Slegler SL. Familial primary pulmonary hypertension (gen PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor II gene. *Am J Hum Genet*. 2000; 67: 637-44.
7. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2001; 345: 325-34.
8. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lung of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1732-39.
9. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995; 333: 214-21.
10. Tuder R, Cool C, Geraci M, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lung from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1925-32.
11. Yuan L, Aldinger A, Juhaszova M, et al. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1998; 98: 1400-06.
12. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2003; 22: 358-63.
13. Stewart S, Rassl D. Advances in the understanding and classification of pulmonary hypertension. *Histopathology*. 2009; 54: 104-16.
14. Mooi WJ, Grünberg K. Histopathology of pulmonary hypertensive diseases. *Curr Diagnost Pathol*. 2006; 12: 429-40.
15. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1964-73.
16. Sullivan A, Chmura K, Cool CD, et al. Pulmonary capillary hemangiomas: an immunohistochemical analysis of vascular remodeling. *Eur J Med Res*. 2006; 11: 187-93.
17. Dakshinamurti S. Pathophysiologic mechanisms of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39: 492-503.
18. Weir EK, López-Barneo J, Buckler KJ, et al. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2042-55.
19. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res*. 2006; 99: 675-91.
20. Mathai SC, Girgis RE. Pulmonary hypertension related to respiratory diseases. *Clin pulm Med*. 2007; 14: 286-95.
21. Elwing J, Panos RJ. Pulmonary hypertension associated to COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; 3: 55-70.
22. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*. 2008; 134: 808-14.
23. Pengo V, Lesing AW, Prins MH, et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2257-64.
24. Hoeper MM, Mayer E, Simmoneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 113: 2011-20.
25. Galiè N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3: 571-6.