

VALORES ERITROCÍTICOS, PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR Y PESO DEL VENTRÍCULO DERECHO EN POLLOS PARRILLEROS DE DOS LÍNEAS COMERCIALES BAJO CRIANZA INTENSIVA A NIVEL DEL MAR

ERYTHROCYTE VALUES, PULMONARY ARTERIAL PRESSURE AND RIGHT VENTRICLE WEIGHT IN BROILER CHICKEN OF TWO COMMERCIAL LINES UNDER INTENSIVE BREEDING AT SEA LEVEL

Jorge Ocampo R.¹, María Vásquez C.^{1,3}, Sergio Cueva M.¹, Milder Ayón S.¹, Boris Lira M.¹, José Rodríguez G.¹, Néstor Falcón P.²

RESUMEN

El estudio tuvo como objetivo determinar la asociación entre valores eritrocíticos, presión arterial pulmonar media y las relaciones cardíacas ventriculares en las líneas de aves Cobb-Vantres (CV) y Ross (R) bajo crianza intensiva a nivel del mar. Se utilizaron 61 aves de 35 días de edad por línea. Se determinó peso corporal (PC), hematocrito (Ht), hemoglobina (Hb), número de glóbulos rojos (GR), presión arterial pulmonar media (PaPm) y las relaciones ventrículo derecho/ventrículo total (VD/VT), ventrículo izquierdo/ventrículo total (VI/VT), ventrículo derecho/peso corporal (VD/PC), ventrículo izquierdo/peso corporal (VI/PC) y ventrículo total/peso corporal (VT/PC). Las aves de la línea CV presentaron un peso (2.201 kg) y VI/VT (0.822) mayor que la línea R (2.060 kg y 0.793, respectivamente) ($p < 0.05$), mientras que la línea R presentó mayores valores de Ht (29.39%), Hb (10.92 g/dl), VD/VT (0.207), VD/PC (0.753) y VT/PC (3.659) que CV (25.84%, 10.25 g/dl, 0.178, 0.615 y 3.462, respectivamente) ($p < 0.05$). La PaPm fue estadísticamente similar en ambas líneas (CV: 15.96; R: 17.34 mmHg). Los resultados indican que ambas líneas presentan un buen comportamiento cardiorespiratorio.

Palabras clave: síndrome ascítico, pollos, respuesta cardiopulmonar

ABSTRACT

The aim of the study was to determine the association between erythrocyte values, pulmonary arterial pressure and ventricular cardiac relationships in Cob-Vantress (CV) and Ross (R) lines under intensive breeding at sea level. It was used 61 birds of 35 days of age per line. Body weight (BW), hematocrit (Ht), hemoglobin (Hb), erythrocyte count (E), pulmonary arterial pressure (PaPm), and rates among weights of right ventricle/total

¹ Laboratorio de Fisiología Animal, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima

² Facultad de Veterinaria y Zootecnia, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima

³ E-mail: evasquezc@gmail.com

ventricle (RV/TV), left ventricle/total ventricle (LV/TV), right ventricle/body weight (RV/BW), left ventricle/body weight (LV/BW), and total ventricle/body weight (TV/BW). Birds of line CV showed that BW (2.201 kg) and LF/TV (0.822) were greater than in line R (2.060 kg and 0.793 respectively) ($p < 0.05$), whereas line R showed greater values of Ht (29.39%), Hb (10.92 g/dl), RV/TV (0.207), RV/BW (0.753), and TV/BW (3.659) than CV (25.84%, 10.25 g/dl, 0.178, 0.615, and 3.462, respectively) ($p < 0.05$). PaPm was statistically similar for both lines (CV: 15.96; R: 17.34 mmHg). The results showed that chickens of both lines had a good cardiopulmonary performance.

Key words: ascitic syndrome, chickens, cardiopulmonary response

INTRODUCCIÓN

Los pollos parrilleros son sometidos a crianza intensiva para obtener una mayor ganancia de peso en corto tiempo, lo que ocasiona una elevación en su metabolismo basal, haciendo que el animal requiera una mayor distribución de oxígeno a sus tejidos para producción de energía. Esto conlleva a desarrollar hipoxia tisular, lo cual desencadena en un cuadro de síndrome ascítico y en una predisposición del ave a presentar enfermedades (Butcher, 2006). Estudios actuales demuestran que existe, además, una predisposición genética en algunas líneas comerciales de carne a retener mayor cantidad de CO_2 en la sangre, lo cual los hace más susceptibles a padecer síndrome ascítico (Scheele *et al.*, 2003).

El síndrome ascítico en aves se puede observar a nivel de la costa peruana (Francia, 2006), cuando existen situaciones que generan una deficiencia de oxígeno en el interior de los galpones, como una mala ventilación o remplazo del oxígeno por dióxido de carbono y amoníaco (Hernández, 1986). Asimismo, las bajas temperaturas hacen que el ave incremente el consumo de alimento para satisfacer la demanda de energía, haciendo que se incremente la demanda de oxígeno, lo cual no puede ser abastecido por el sistema respiratorio (Arce *et al.*, 2002; Balog *et al.*, 2005; Pakdel *et al.*, 2005).

El pequeño tamaño del corazón y de los pulmones, el alto peso de la masa corporal, la presión que ejerce el contenido abdominal sobre los sacos aéreos y el pequeño volumen pulmonar comparado al peso corporal están involucrados en el incremento de la incidencia del síndrome ascítico (Rance *et al.*, 2002). Estas condiciones llevan a un cuadro de hipoxia, lo cual hace que las aves desarrollen una policitemia marcada (Córdova *et al.*, 1981), incrementando la viscosidad de la sangre y, por consiguiente, la resistencia al flujo, ocasionando una mayor carga de trabajo para el corazón (Moghadam *et al.*, 2005).

La policitemia es un mecanismo compensatorio para mantener el reparto de oxígeno durante cuadros de hipoxia. Después de la exposición a la hipoxia hay un aumento del promedio del hematocrito, lo que incrementa la viscosidad sanguínea, hasta que puede llegar a comprometerse el flujo de sangre a los tejidos (Ebert y Bunn, 1999), lo cual está frecuentemente asociado con hipertensión arterial, resultando en complicaciones cardiovasculares severas. Sin embargo, algunas especies animales expuestas a hipoxia en la altura compensan el incremento del hematocrito (Vogel *et al.*, 2003).

El síndrome ascítico se caracteriza por la presentación de hipertensión arterial pulmonar, hipertrofia ventricular cardiaca derecha y acumulación de líquido en cavidades y tejidos, lo cual surge de un desbalance entre la

liberación de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, así como de otras sustancias que influyen en la remodelación vascular (Jones, 2003). La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es el resultado del estrechamiento del lumen de las arterias pulmonares debido a la vasoconstricción, hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas de la arteria pulmonar (Fishman, 2000; Archer y Michelakis, 2002; Bradbury *et al.*, 2002; Stevens, 2005). Cuando la hipoxia es prolongada, la HAP no es solamente el resultado del incremento del tono del músculo liso y de la policitemia, sino principalmente de la remodelación estructural de las arterias pulmonares distales (Weissmann *et al.*, 2001; Yang *et al.*, 2002).

En el caso de aves expuestas a hipoxia crónica, hay una disminución en la liberación de óxido nítrico, lo cual está correlacionado a una remodelación en las tres capas musculares de las arteriolas pulmonares distales (Vásquez, 2009). Además, está relacionado al aumento de endotelina 1 (ET-1), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento fibroblástico-2 (FGF-2), factor de crecimiento insulínico-2 (IGF-2), factor de crecimiento transformante-1 β (TGF-1 β), factor de crecimiento del hepatocito (HGF), factor de necrosis tumoral-1 α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), angiotensina II y trombina (Richard *et al.*, 2000; Semenza, 2000; Thornton *et al.*, 2000; Yan *et al.*, 2000; Gorlach *et al.*, 2001; Tacchini *et al.*, 2001; Schultz *et al.*, 2005; Olsson *et al.*, 2006).

El mayor metabolismo del ave de carne para lograr un crecimiento rápido y elevado de la musculatura esquelética supera el desarrollo del sistema cardiovascular, que, con frecuencia, es incapaz de irrigar adecuadamente el tamaño de la masa corporal, lo cual lleva a estados de hipoxia tisular. Como consecuencia, se producen mecanismos compensatorios como policitemia, hipertensión arterial pulmonar e hipertrofia cardíaca

derecha, lo que frecuentemente puede desencadenar en síndrome ascítico y conducir a la muerte del ave. Por tal motivo, se planteó el presente estudio con el objetivo de determinar la interacción de los valores eritrocíticos, presión arterial pulmonar y las relaciones cardíacas ventriculares en las líneas de aves Cobb-Vantres y Ross de 35 días de edad, bajo crianza intensiva de granja a nivel del mar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar de Ejecución y Aves

El estudio se llevó a cabo en el Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina Veterinaria (FMV) de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), Lima, y en granjas de pollos parrilleros de la costa del departamento de Lima. La zona presenta altitudes menores de 500 msnm y se registró una presión barométrica de 750 mmHg (presión parcial de oxígeno: 157 mmHg) durante el mes del estudio, en junio de 2010.

Se utilizaron 122 aves de carne (parrilleros) seleccionados al azar de dos granjas de crianza intensiva, los cuales fueron divididos en dos grupos según la línea comercial, Cobb-Vantres (CV) y Ross (R). El tamaño muestral resultante (Celis, 2004) fue de 61 aves por línea.

Método Experimental

Las aves fueron criadas desde el nacimiento hasta los 34 días de edad, bajo las condiciones estándares de alimentación y manejo de cada línea en granjas tecnificadas de la costa de Lima, donde la edad de saca es los 42 días y los pesos corporales esperados son de 2.829 y 2.800 kg, para CV y R, respectivamente.

Al día 34 de edad, las aves fueron llevadas a la FMV-UNMSM. Al día siguiente, se les tomó el peso corporal (PC) y se colec-

Cuadro 1. Valores hematológicos de la serie roja y presión arterial pulmonar en pollos parrilleros de dos líneas comerciales bajo crianza intensiva a nivel del mar

Variable	Cobb-Vantres		Ross	
	Promedio	d.e.	Promedio	d.e.
Peso (kg)	2.201 ^a	0.11	2.060 ^b	0.17
Hematocrito (%)	25.84 ^a	2.48	29.39 ^b	2.58
Hemoglobina (g/dl)	10.25 ^a	0.56	10.92 ^b	0.83
Número de glóbulos rojos (x10 ³)	1,958.6 ^a	225.7	1,962.0 ^a	169.7
Presión arterial pulmonar (mmHg)	15.96 ^a	1.67	17.34 ^a	4.84

^{a,b} Superíndices diferentes indican diferencia estadística significativa ($p < 0.05$)

tó muestras de sangre (3 ml) por punción de la vena alar. Las muestras fueron colectadas en frascos heparinizados.

Se determinó el hematocrito por el método del microhematocrito, número de glóbulos rojos por conteo en cámara de Neubauer, y hemoglobina por el método de cianometahemoglobina (Benjamín, 1991). La presión arterial pulmonar media (PaPm) se determinó con la técnica descrita por Burton *et al.* (1968) mediante el cateterismo directo en la arteria pulmonar izquierda.

Después de la determinación de la PaPm, los animales fueron sacrificados por desarticulación occípito atloidea; luego se separó el corazón y se removió la grasa pericárdica, así como las aurículas, las válvulas y la sangre que pudo haber quedado en las cavidades cardíacas. Seguidamente, se procedió a pesar el ventrículo total (VT), para luego hacer la división del ventrículo derecho (VD) y ventrículo izquierdo (VI), siguiendo la técnica descrita por Burton *et al.* (1969), para finalmente pesar cada porción ventricular. Con los valores obtenidos se establecieron las relaciones VD/VT y VI/VT. Además, se obtuvieron las relaciones VD/PC, VI/PT y VT/PC.

Análisis Estadístico

Los valores obtenidos fueron analizados mediante análisis de varianza para encontrar diferencias entre grupos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las aves de la línea CV presentaron mayor peso ($p < 0.05$) que las aves de la línea R (Cuadro 1). Estos pesos estuvieron dentro del promedio obtenido por otros autores para estas líneas a nivel del mar, como Vásquez *et al.* (2012), quienes obtuvieron 1.503 kg a los 30 días de edad y 2.620 kg a los 40 días de edad en pollos de la línea CV, y Rodríguez (2007) que obtuvo pesos para CV y R de 1503 y 1645 g, respectivamente, a los 30 días, y de 2570 y 2778 g, respectivamente, a los 40 días, estando estos pesos dentro de los rangos establecidos para ambas líneas.

Los valores de hematocrito y hemoglobina fueron mayores en la línea R ($p < 0.05$), mientras que el número de glóbulos rojos fue similar en ambas líneas (Cuadro 1). Estos valores se encuentran dentro de los rangos esperados bajo condiciones experimentales a nivel del mar (Cueva *et al.*, 2004; Vásquez, 2009).

Cuadro 2. Relaciones de pesos ventriculares con peso del corazón y peso corporal de pollos parrilleros de dos líneas comerciales bajo crianza intensiva a nivel del mar

Relación	Cobb-Vantres		Ross	
	Promedio	d.e.	Promedio	d.e.
VD ¹ /VT ²	0.178 ^a	0.018	0.207 ^b	0.025
VI ³ /VT	0.822 ^a	0.018	0.793 ^b	0.025
VD/PC ⁴	0.615 ^a	0.087	0.753 ^b	0.097
VI/PC	2.847 ^a	0.307	2.906 ^b	0.329
VT/PC	3.462 ^a	0.357	3.659 ^b	0.360

^{a,b} Superíndices diferentes indican diferencia estadística significativa ($p < 0.05$)

¹ Ventrículo derecho, ² Ventrículo total, ³ Ventrículo izquierdo, ⁴ Peso corporal

La presión arterial pulmonar media fue ligeramente superior en la línea R (17.34 mmHg) que en la línea CV (15.96 mmHg), sin llegar a encontrarse diferencias estadísticas (Cuadro 1). No obstante, estos valores fueron inferiores a los reportados por Cueva *et al.* (2004) a nivel del mar donde encontraron una presión arterial de 21.53 mmHg en la línea CV. Por otro lado, se dispone de reportes a nivel del mar en la línea Arbor Acres con presiones de 21.89 mmHg (Guizado, 2000) y 21.53 mmHg (Fernández *et al.*, 2000).

Las relaciones cardiacas fueron diferentes entre las aves de las dos líneas comerciales (Cuadro 2). La relación VD/VT fue mayor en la línea R, mientras que VI/VT fue mayor en la línea CV, lo cual indica que el ventrículo derecho de las aves de la línea R desarrollan un mayor trabajo, lo cual estaría relacionado a un mayor hematocrito que podría predisponer o conllevar a fallas cardiopulmonares. Por otro lado, aves de la línea CV presentan un mayor desarrollo del VI, el cual está relacionado a una mayor demanda de oxígeno por su mayor peso.

Los resultados difieren de resultados de trabajos locales (Rodríguez, 2007; Salazar, 2009; Vásquez *et al.* (2012), donde se de-

muestra un mejor comportamiento cardiorespiratorio para la línea R; sin embargo, se debe enfatizar que estos resultados fueron bajo condiciones controladas de laboratorio, y no sometidas al manejo de galpones con una alta población de aves. La ligera PaPm superior encontrada en R podría indicar que estas aves han desarrollado una mayor resistencia pulmonar, favoreciendo el incremento en la relación VD/VT, aunque sin llegar a mostrar patrones de hipertrofia cardiaca como sucede en aves sometidas a hipoxia ambiental (Vásquez *et al.*, 2012). Los resultados encontrados indican una buena respuesta cardiorespiratoria de ambas líneas en condiciones de crianza intensiva a nivel del mar.

CONCLUSIONES

- A nivel del mar y a los 35 días de edad, las aves de la línea Cobb-Vantres presentan un mayor peso corporal y relación ventrículo izquierdo/ventrículo total ($p < 0.05$), mientras que la línea Ross presenta mayores valores de hematocrito, hemoglobina, relación ventrículo derecho/ventrículo total, relación ventrículo derecho/peso corporal y relación ventrículo total/peso corporal ($p < 0.05$).

- La presión arterial pulmonar media fue estadísticamente similar en ambas líneas comerciales.
- A nivel del mar y bajo las condiciones de crianza intensiva de granja, ambas líneas presentan un buen rendimiento cardiorespiratorio.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a las empresas Redondos y San Fernando S.A., que facilitaron los animales para el desarrollo del presente experimento. Asimismo, a la Srta. Blanca Acosta y al Sr. Ricardo Ibáñez por su aporte y colaboración en el estudio.

LITERATURA CITADA

1. **Arce J, Gutiérrez E, Ávila E, López C. 2002.** Temperatura ambiental en la crianza del pollo de engorda sobre los parámetros productivos y la mortalidad por el síndrome ascítico. *Tec Pec Méx* 40: 285-289.
2. **Archer S, Michelakis E. 2002.** The mechanism(s) of hypoxic pulmonary vasoconstriction: Potassium channels, redox O₂ sensors, and controversies. *News Physiol Sci* 17: 131-137.
3. **Balog JM, Kidd BD, Uhf WE, Rath NC. 2005.** Effect of cold stress on broilers selected for resistance or susceptibility to ascites syndrome. *Poult Sci* 84: 1092-1100.
4. **Benjamín MM. 1991.** Manual de patología clínica en Veterinaria. México DF: Limusa. 421 p.
5. **Bradbury DA, Newton R, Zhu YM, Stocks J, Corbett L, Holland ED, et al. 2002.** Effect of bradykinin, TGF-1 β , IL-1 β and hypoxia on COX-2 expression in pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol-Lung C* 283: L717-L725.
6. **Burton RR, Besch E, Smith AH. 1968.** Effect of hypoxia on the pulmonary arterial pressure of the chicken. *Amer J Physiol* 214: 1438-1442.
7. **Burton R, Smith A, Carlisle J, Sluka S. 1969.** Role of hematocrit, heart mass and high altitude exposure in acute hypoxia tolerance. *J Appl Physiol* 27: 49-60.
8. **Butcher GD. 2006.** Fisiología de la respiración del pollo e impacto del complejo de enfermedades respiratorias sobre la producción. *Ind Avic* 53(6): 20-26.
9. **Celis A. 2004.** Bioestadística. México DF: Ed. Manual El Moderno. 374 p.
10. **Córdova A, Díaz V, Blas C, Arauco F. 1981.** Estudio de la densidad óptima y sus costos en la crianza de pollos de carne a nivel del valle interandino (2450 msnm) Ayacucho. En: IV Reunión Científico Anual de la Asociación Peruana de Producción Animal. Ayacucho.
11. **Cueva S, Vásquez M, Ayón M, Lira B. 2004.** Rol de óxido nítrico en la presión arterial pulmonar en pollos expuestos a hipoxia de la altura. En: XXVII Reunión Científico Anual de la Asociación Peruana de Producción Animal. Piura.
12. **Ebert BL, Bunn HF. 1999.** Regulation of the erythropoietin gene. *Blood* 94: 1864-1877.
13. **Fernández S, Figueroa E, Ayón M, Cueva S, Vásquez M. 2000.** Respuesta de la presión arterial pulmonar al suministro de L-arginina en pollos de carne. En: XXIII Reunión Científica Anual de la Asociación Peruana de Producción Animal. Huánuco, Perú.
14. **Fishman AP. 2000.** Changing concepts of pulmonary plexiform lesion. *Physiol Res* 49: 485-492.
15. **Francia MM. 2006.** Registro de mortalidad, eliminados y descartes a la saca de dos líneas genéticas de pollos de carne. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Fac Medicina Veterinaria, Univ Nac Mayor de San Marcos. 67 p.
16. **Gorlach A, Diebold I, Schini-Kerth VB, Berchner-Pfannschmidt U, Roth U, Brandes RP, et al. 2001.** Thrombin activates the hypoxia-inducible factor-1 signalling pathway in vascular smooth muscle cells: Role of the p22 (phox)-containing NADPH oxidase. *Circ Res* 89: 47-54.

17. **Guizado B. 2000.** Efecto del Montelukast sódico sobre la presión arterial pulmonar en pollos de carne. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Fac Medicina Veterinaria. Univ Nac Mayor de San Marcos. 48 p.
18. **Hernández VA. 1986.** La ascitis hipóxica en pollos: influencia y posibles soluciones. *Avic Prof* 4(4): 152-153.
19. **Jones F. 2003.** Understanding and controlling ascites. *Poultry Sci* 82: 1383-1387.
20. **Moghadam HK, McMillan I, Chambers JR, Julian RJ, Tranchant CC. 2005.** Heredability of sudden death syndrome and its associated correlations to ascites and body weight in broilers. *Brit Poultry Sci* 46: 54-57.
21. **Olsson AK, Diemberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. 2006.** VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev/Mol Cell Biol* 7: 359-371.
22. **Pakdel A, Van Arendonk JAM, Vereijken ALJ, Bovenhuis H. 2005.** Genetic parameters of ascites-related traits in broilers: effect of cold and normal temperature conditions. *Brit Poultry Sci* 46: 35-42.
23. **Rance KA, McEntee GM, McDevitt RM. 2002.** Genetic and phenotypic relationships between and within support and demand tissue in a single line of broiler chicken. *Brit Poultry Sci* 43: 518-527.
24. **Richard DE, Berra E, Pouyssegur J. 2000.** Nonhypoxic pathway mediates the induction of hypoxia-inducible factor-1 α in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 275: 26765-26771.
25. **Rodríguez JL. 2007.** Comparación histológica del espesor de la capa media de las arteriolas pulmonares en pollos de carne Cobb vantress y Ross criados a nivel del mar y en altura. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Fac Medicina Veterinaria, Univ Nac Mayor de San Marcos. 47 p.
26. **Salazar CE. 2009.** Saturación de la oxihemoglobina y relación ventrículo derecho/ventrículo total (VD/VT) en dos líneas comerciales de pollos de carne criados a nivel del mar. Tesis de Médico Veterinario. Lima. Fac Medicina Veterinaria, Univ Nac Mayor de San Marcos. 48 p.
27. **Scheele CW, Van Der Klis JD, Kwakernaak C, Buys N, Decuypere E. 2003.** Haematological characteristics predicting susceptibility for ascites. 1. High carbon dioxide tensions in juvenile chickens. *Brit Poultry Sci* 44: 476-483.
28. **Schultz K, Fanburg BL, Beasley D. 2005.** Hypoxia and hypoxia-inducible factor 1 α promote growth factor-induced proliferation of human vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol-Heart C* 290: H2528-2534.
29. **Stevens T. 2005.** Molecular and cellular determinants of lung endothelial cell heterogeneity. *Chest* 128: 558S-564S.
30. **Tacchini L, Dansi P, Matteucci E, Desiderio MA. 2001.** Hepatocyte growth factor signalling stimulates hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) activity in HepG2 hepatoma cells. *Carcinogenesis* 22: 1363-1371.
31. **Thornton RD, Lane P, Borghaei RC, Pease EA, Caro J, Mochan E. 2000.** Interleukin-1 induces hypoxia-inducible factor-1 in human gingival and synovial fibroblasts. *J Biochem* 350: 307-312.
32. **Vásquez M, Cueva S, Lira B, Ayón M, Angulo P, Falcón N. 2012.** Rol del óxido nítrico en la hipertrofia arteriolar pulmonar y ventricular cardiaca derecha en pollos a nivel del mar y expuestos a hipoxia de la altura. *Rev Inv Vet, Perú* 23: 1-12.
33. **Vogel J, Kiessling I, Heinicke K, Stallmach T, Ossent P, Vogel O, et al. 2003.** Transgenic mice overexpressing erythropoietin adapt to excessive erythrocytosis by regulating blood viscosity. *Blood* 102: 2278-2284.
34. **Weissmann N, Grimminger F, Olschewski A, Seeger W. 2001.** Hypoxic pulmonary vasoconstriction: a multifactorial response? *Am J Physiol-Lung C* 281: L314-L317.

35. *Yan S, Lu J, Xu L, Zou YS, Tongers J, Kisiel W, et al. 2000.* Pulmonary expression of early growth response 1: biphasic time course and effect of oxygen concentration. *J Appl Physiol* 7: A175-A180.
36. *Yang X, Sheares KKK, Davie N, Upton PD, Taylor W, Horsley J, et al. 2002.* Hypoxic induction of COX-2 regulates proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Resp Cell Mol* 27: 688-696.