

# XXXVII REUNIÓN ANUAL SOGAPAR

LUGO, 29 Y 30 DE OCTUBRE DE 2010

SEDE: DEPUTACIÓN DE LUGO



Sociedade Galega de Patoloxía Respiratoria  
*Pneumoloxía e Cirurxía Torácica*

# pneuma

Revista de la Sociedade Galega de Patoloxía Respiratoria, Pneumoloxía e Cirurxía Torácica

- 3 EDITORIAL  
El oficio de enseñar
- 6 ORIGINALES  
Valor predictivo de los parámetros analíticos básicos en la extensión de la enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón
- 12 Carcinoma bronquioloalveolar:  
Un subtipo con mejor pronóstico
- 19 REVISIÓN  
Enfermedad vascular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 29 NOTA CLÍNICA  
Neumomediastino espontáneo primario
- 32 CARTA AL DIRECTOR  
Neumonía como causa de masa pulmonar
- 35 EL RINCÓN DE LA NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA  
Linfoma de tejido linfóide asociado a mucosas (malt) pulmonar

Vol. 6 - Nº 1  
Abril 2010

## > REVISIÓN

### Enfermedad vascular en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Carlos Zamarrón Sanz<sup>1</sup>, Vanesa García Paz<sup>1</sup>, José Cameselle Teijeiro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario de Santiago

<sup>2</sup>Dpto. de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un proceso que cursa con obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo y que incluye una reacción inflamatoria anómala del pulmón provocada por la inhalación de gases y partículas nocivas, de predominio tabáquico en nuestro entorno<sup>1</sup>. Esta respuesta se localiza en las vías aéreas periféricas y centrales (bronquiolitis), los espacios alveolo-intersticiales (enfisema) y la circulación pulmonar (remodelado pulmonar). Estas lesiones pueden generar un desequilibrio acentuado de las relaciones ventilación-perfusión en las formas de EPOC avanzadas<sup>2</sup>. Por tanto, la EPOC incluye lesiones heterogéneas que pueden afectar de forma variable a las vías aéreas y al parénquima pulmonar, pudiendo existir, adicionalmente, manifestaciones sistémicas<sup>3</sup>.

Los mecanismos patogénicos implicados en esta enfermedad no están del todo aclarados y consecuentemente el abordaje terapéutico actualmente disponible es fundamentalmente sintomático.

En los últimos años se ha reconocido la complejidad de la enfermedad, en la medida en que los estudios proporcionan la evidencia acerca de la respuesta inflamatoria de la misma, lo que ha llevado a cambios importantes en su conceptualización, reconociendo los efectos sistémicos que ejerce y que su escala de severidad no puede solo reflejarse en una variable clínica como el FEV1<sup>3,4</sup>. De hecho, para valores similares de FEV1 pueden encontrar sujetos con diferentes patrones de deterioro funcional, manifestaciones clínicas, respuestas al tratamiento así como un número variable de exacerbaciones y distinta calidad de vida<sup>4,5</sup>.

La prevalencia de la EPOC es elevada, llegando en nuestro país hasta de un 9% en los varones adultos entre 40 y 70 años<sup>6</sup>. Esta enfermedad es una de las causas principales de morbi-mortalidad y supone un problema económico sanitario de primer orden. La patología vascular es una de las principales causas de muerte, representando el 24,4% de los fallecimientos de los pacientes con EPOC<sup>7</sup>.

#### Disfunción endotelial

La arteriosclerosis es una patología muy prevalente en la sociedad occidental, y es el proceso fundamental implicado en varias enfermedades cardiovasculares como son la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular cerebral o la arteriopatía ocluyente periférica. El inicio y desarrollo de la placa aterosclerótica implicará el desequilibrio entre varios factores: entrada-salida de lípidos en la pared arterial, formación y destrucción de matriz colágena, todos ellos con diferentes influencias sobre el proceso inflamatorio que se produce en la placa. También influirán otros factores, que pueden ser metabólicos (hipercolesterolemia, diabetes mellitus), físicos (hipertensión arterial), químicos (tabaco y las grasas de la dieta) o genéticos. Cada uno de ellos podrá tener un papel más o menos relevante en los diferentes pasos de la patogenia de la arteriosclerosis<sup>8</sup>, iniciándose dicho proceso con la alteración de la función endotelial antes de que exista un daño estructural del endotelio<sup>9</sup>.

Desde hace dos décadas, los aspectos dinámicos de la fisiología vascular, particularmente el papel del endotelio, han tenido una influencia decisiva en el en-

Correspondencia: Carlos Zamarrón Sanz. Servicio de Neumología  
Hospital Clínico Universitario de Santiago  
C/ Choupana s/n - 15706. Santiago de Compostela

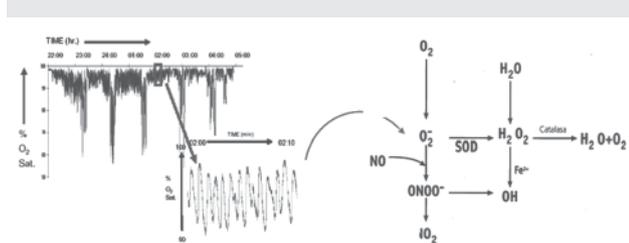
Correo electrónico: carlos.zamarron.sanz@sergas.es

tendimiento de la patología vascular. Esta monocapa celular que recubre el interior de los vasos, no solo tiene propiedades como barrera discriminadora al paso de solutos, sino también secretoras. Se ha puesto en evidencia el papel activo del endotelio vascular en la regulación de numerosos fenómenos biológicos como la hemostasia, el tono vasomotor, la respuesta inmunitaria e inflamatoria o la angiogénesis.

En el 1980, Furchgott demostró la producción de un factor relajante del endotelio<sup>10</sup>, que posteriormente fue caracterizado como el óxido nítrico<sup>11</sup>. Este compuesto es considerado el principal factor vasodilatador producido por el endotelio. Junto al óxido nítrico existen otros factores implicados en el proceso de función endotelial como son la endotelina-1, un potente vasoconstrictor, diferentes moléculas de adhesión y algunos factores de coagulación y de fibrinólisis.

Diferentes datos de la literatura muestran que los episodios cíclicos de hipoxia-reoxigenación asociado a las enfermedades respiratorias pueden distorsionar la hemostasis vascular<sup>12-14</sup> (Figura 1), detectándose alteraciones en los niveles de algunos marcadores de disfunción endotelial en situaciones de hipoxia celular<sup>15-16</sup>. Estudios en animales de experimentación han mostrado un incremento de la secreción de una sustancia vasoconstrictora, la endotelina, en relación con la presencia de hipoxia<sup>17</sup>. In vitro, también se ha comprobado un incremento de la expresión genética, así como de la secreción de esta sustancia, en cultivos de células endoteliales sometidas a hipoxia<sup>18,19</sup>.

Figura 1. Desaturaciones cíclicas y liberación de radicales libres de oxígeno

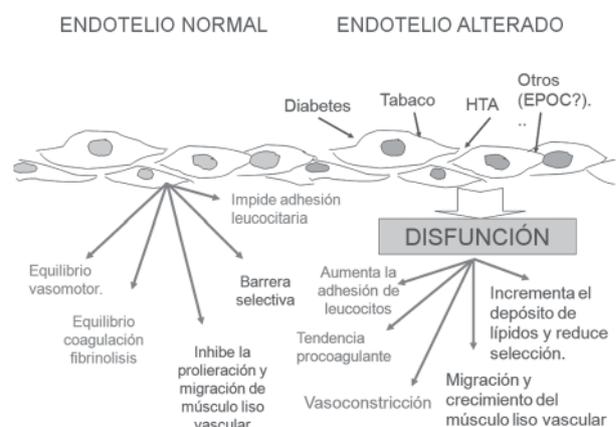


La privación de oxígeno también desplaza el equilibrio entre factores anticoagulantes/procoagulantes liberados por el endotelio vascular favoreciendo la activación de la coagulación. Diferentes estudios han puesto de manifiesto un incremento en la expresión de PAI-1 y su importancia como mecanismo supresor de la fibrinólisis en situaciones de baja tensión de oxígeno<sup>20-21</sup>.

Otro de los elementos implicado en la alteración de la función endotelial relacionada con las enfermedades respiratorias son los radicales libres de oxígeno (Figura 1). Estos elementos son productos normales del metabolismo humano generados, entre otros mecanismos, durante la respiración celular. Habitualmente el exceso de estos radicales formados es eliminado por distintos sistemas de compensación. Cuando su producción sobrepasa la capacidad de eliminación de éstos, comienza lo que se denomina estrés oxidativo y consecuentemente se inicia el daño celular-tisular. Los radicales libres más conocidos son el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo, a los que habría que añadir el peroxinitrito que es un radical de gran potencial lesivo.

La alteración de la función endotelial, conocida como disfunción endotelial, supone un desequilibrio en la homeostasis cardiovascular, en la cual están los elementos arriba referidos (Figura 2). Esta alteración juega un papel principal en la patogénesis de los principales desórdenes cardiovasculares<sup>22-26</sup>. Además, existen datos en la literatura que apoyan la presencia de disfunción endotelial en pacientes con hipercolesterolemia<sup>27</sup>, diabetes<sup>28</sup>, insuficiencia renal<sup>29</sup> y síndrome de apnea del sueño<sup>30</sup>.

Figura 2. Funciones del endotelio normal (izquierda) y disfunción endotelial (derecha)



### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y disfunción endotelial

La EPOC es un factor de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis. Diferentes estudios han mostrado que incluso modestas reducciones en los FEV<sub>1</sub> incre-

mentan el riesgo de enfermedad isquémica cardíaca, independientemente de otros factores de riesgo vascular<sup>31,32</sup>. También se ha mostrado que los pacientes con EPOC grave tienen una elevación de los niveles circulantes de endotelina-1, TNF alfa, interleukina 6 y proteína C reactiva lo cual refleja la presencia de inflamación sistémica<sup>33,34</sup>. Según algunos trabajos, esta inflamación sistémica podría estar en la base patogénica de las alteraciones cardiovasculares de los enfermos con EPOC. En los últimos años se ha prestado atención a dos factores (fibrinógeno y, especialmente, la proteína C reactiva) que pueden relacionar a la EPOC con la enfermedad vascular<sup>32,35</sup>.

La proteína C reactiva ejerce diversos efectos en la biología endotelial, favoreciendo un fenotipo proinflamatorio y proaterogénico. Esta sustancia disminuye la transcripción de la óxido nítrico sintetasa endotelial, aumenta los valores de endotelina-1 y la expresión de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, VCAM-1)<sup>36</sup>. La evidencia acumulada hasta el momento sugiere que la proteína C reactiva de alta sensibilidad es un factor predictivo de riesgo cardiovascular, tanto en pacientes con enfermedad coronaria como en sujetos aparentemente sanos. Se han descrito otros marcadores inflamatorios asociados a la enfermedad coronaria aterosclerótica, pero ninguno de ellos se ha analizado de forma específica en pacientes con EPOC. Cirillo mostró una relación entre el FEV<sub>1</sub> y la proteína C reactiva<sup>37</sup>. Posteriormente, Sin y col.<sup>38</sup> han descrito un vínculo entre la EPOC y las enfermedades cardiovasculares ligada al componente inflamatorio sistémico de estos pacientes. Sin ha podido demostrar la presencia de inflamación sistémica incluso en pacientes con obstrucción leve-moderada (FEV<sub>1</sub> Entre el 50% y 80%). Incluso pequeñas reducciones del flujo aéreo producen un incremento de 2-3 veces en el riesgo de morbilidad y mortalidad por patología cardiovascular. Por otra parte, estudios recientes muestran que el hábito tabáquico y la reducción en el FEV<sub>1</sub> tienen un efecto aditivo favoreciendo el incremento de la proteína C reactiva como marcador de inflamación sistémica<sup>39</sup>.

Aparte de la proteína C reactiva, otro factor, el fibrinógeno sérico puede favorecer la arterioesclerosis aumentando la viscosidad sanguínea y actuando como cofactor de la agregación plaquetaria<sup>40</sup>. Además, estos fenómenos no solo se producen en la fase estable de la EPOC sino durante las agudizaciones. De hecho se

ha descrito que la infección crónica por Gram-negativos o por *Chlamydia pneumoniae* puede participar en el componente inflamatorio de la arterioesclerosis<sup>41</sup>. Estos hallazgos y el hecho de que hayan demostrado que durante las agudizaciones de la EPOC es posible objetivar niveles plasmáticos elevados de endotelina-1 permiten especular la existencia de un impacto negativo a nivel vascular durante estos períodos. La presencia de un mayor componente inflamatorio sistémico, más estrés oxidativo y mayores incrementos de fibrinógeno durante los episodios de agudización de la EPOC<sup>42</sup>, podrían contribuir a la patogénia de la disfunción endotelial y, por tanto, a la aparición de trastornos cardiovasculares y cerebro vasculares.

### **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión pulmonar**

El árbol vascular pulmonar normal es un sistema altamente distensible, de baja presión y resistencia y que es capaz de acomodarse a grandes incrementos de flujo sanguíneo con mínimas elevaciones de la presión. La hipertensión arterial pulmonar se caracteriza por una elevación crónica de la presión arterial pulmonar (PAP) y de la resistencia vascular pulmonar que genera una dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho<sup>43</sup>. En las fases iniciales de este trastorno, la presión arterial pulmonar únicamente se incrementa con el ejercicio. Sin embargo, en las fases más avanzadas, la elevación de la presión arterial también ocurre en reposo. Cuando los mecanismos adaptativos de dilatación e hipertrofia ventricular derecha no puede compensar esa sobrecarga hemodinámica se produce fallo cardíaco derecho.

Aunque no hay un claro consenso sobre estos valores, la hipertensión pulmonar se define como una media de PAP >25 mmHg en reposo o >30 mmHg durante el ejercicio medida invasivamente mediante un catéter en arteria pulmonar<sup>43</sup> (Figura 3). Se acepta que el rango de normalidad para la presión arterial en reposo se sitúa entre 18-25 mmHg.

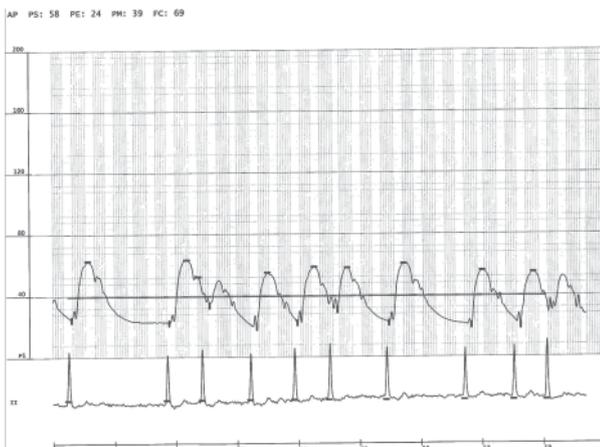
La mayoría de estos pacientes con hipertensión pulmonar refieren disnea, seguido de sensación de fatiga, síncope y dolor torácico. En la fase de cor pulmonale se añade además la presencia de edemas maleolares y hepatomegalia.

La aproximación diagnóstica a esta patología incluye el examen físico, radiografía de tórax, ECG, gasometría,

analítica general sanguínea, test de función pulmonar, ecocardiografía y cateterización cardiaca derecha. La ecocardiografía constituye una técnica no invasiva capaz de evaluar de forma indirecta la presencia de hipertensión pulmonar (Figuras 4 y 5), siendo especialmente útil en el seguimiento de estos enfermos.

La hipertensión pulmonar es una complicación común en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con lesiones morfológicas características (Figura 6). Los mecanismos principales de esta hipertensión pulmonar serían, desde una perspectiva patogénica, el remodelado vascular, la vasoconstricción pulmonar hipóxica, la politemia y la destrucción enfisematosa del parénquima<sup>44</sup>.

Figura 3. Registro hemodinámico de un paciente con EPOC y fibrilación auricular. Obsérvese la presencia de hipertensión arterial pulmonar con una presión sistólica en arteria pulmonar de 58 mmHg.



El remodelado vascular pulmonar está considerado como uno de los determinantes fundamentales de esta hipertensión pulmonar. Puede ser explicado por los efectos combinados de la hipoxia, stress mecánico y/o reacción inflamatoria debido al repetido estiramiento asociado a la hiperinsuflación<sup>45</sup>, así como a los efectos tóxicos del humo del tabaco<sup>46</sup>. Mientras que la hipoxia crónica a grandes altitudes induce hipertrofia aislada de la media y se asocia con reversión completa de la hipertensión pulmonar a las pocas semanas de volver a nivel del mar<sup>47</sup>, el remodelado vascular asociado a la EPOC, no es susceptible de ser corregido incluso aunque la hipoxemia arterial sí pueda ser revertida parcial o totalmente tras oxigenoterapia continua<sup>48</sup>. El remodelado vascular es ya es patente en todos los estadios de EPOC, en fase avanzada con

afección morfológica marcada de las capas medias e íntimas de los vasos arteriales musculares y pre-capilares, o en estadios más leves de EPOC<sup>44</sup>. Incluso los pacientes fumadores con función pulmonar normal tienen un engrosamiento de capa íntima sugiriendo que el consumo de tabaco puede jugar un papel central en la patogénesis de las alteraciones estructurales y funcionales de la vasculatura pulmonar en los pacientes con EPOC<sup>49</sup>. Por otra parte los pacientes con EPOC moderada presentan arterias pulmonares menos reactivas<sup>49,50</sup> con infiltración inflamatoria<sup>46</sup>, idéntica a la observada por otros investigadores en vías aéreas y alvéolos de la EPOC moderada-grave<sup>51</sup>. También se ha observado una menor expresión de óxido nítrico sintasa endotelial en la pared de las arterias pulmonares de estos pacientes<sup>52</sup>.

Figura 4. A) Ecocardiografía 2D. Plano apical de cuatro cámaras. Se aprecia dilatación de cavidades derechas. B) Plano apical de cuatro cámaras. Se aprecia dilatación de cavidades derechas. El doppler color muestra insuficiencia tricuspídea III/IV.

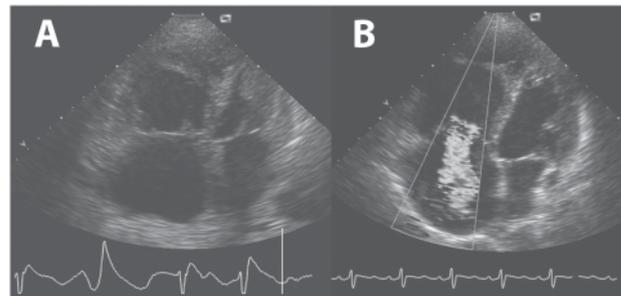
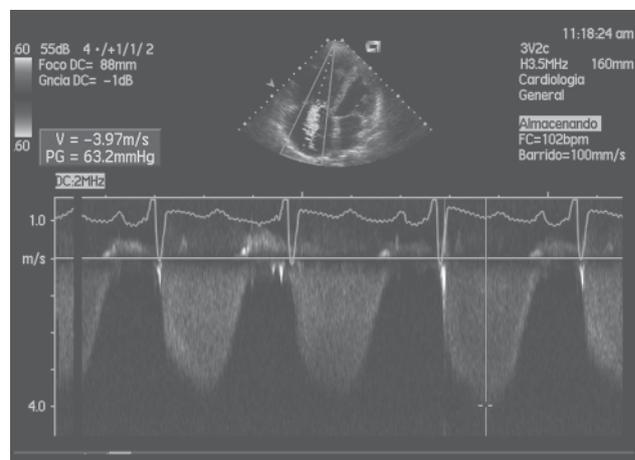
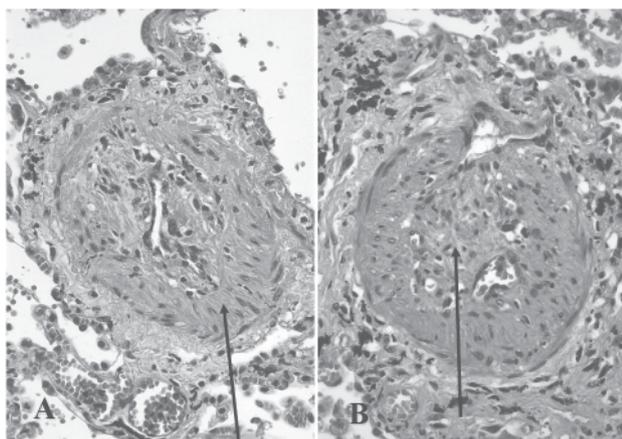


Figura 5. Medida del gradiente del ventrículo derecho - aurícula derecha para el cálculo de la presión sistólica pulmonar.



**Figura 6.** Alteraciones morfológicas de la hipertensión pulmonar.  
 A) Obsérvese en la pared de esta arteria pulmonar la hiperplasia de la íntima e hipertrofia de la media.  
 B) Caso avanzado de hipertensión pulmonar con formación de la denominada lesión plexiforme. Esta alteración es probablemente secundaria a la rotura aneurismática de arterias pequeñas por las presiones elevadas, con trombosis y recanalizaciones secundarias (H&E x400).



La hipertensión pulmonar en el EPOC indica un grado elevado de severidad de enfermedad y representa un significativo factor pronóstico, incluso en pacientes con oxigenoterapia domiciliaria<sup>53</sup>. En este mismo sentido, Kessler y cols. sugieren que los valores de PaCO<sub>2</sub> y PAP son factores predictivos independientes para hospitalización en pacientes con EPOC moderada-grave. Esto sería debido a que diferentes grados de hipertensión pulmonar aparecen probablemente en pacientes moderadamente hipoxémicos y, por esta razón, un aumento de la PAP junto al desarrollo de una disfunción ventricular derecha podrían actuar como marcadores de hipoxia alveolar. En consecuencia, el desarrollo de disfunción ventricular derecha sería el resultado de una suma entre la alteración de la mecánica pulmonar y la afectación vascular pulmonar<sup>54</sup>.

#### Alteraciones del ritmo cardiaco y EPOC

En los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda asociada a EPOC puede aparecer taquicardia auricular multifocal que responde al tratamiento de ésta. Por otra parte, los sujetos con hipertensión pulmonar y cor pulmonale presentan frecuentemente arritmias supraventriculares.

Aunque la mayoría de las alteraciones del ritmo asociadas a la EPOC pueden ser controladas fácilmente, sin embargo, ocasionalmente adquieren mayor gravedad y generar complicaciones importantes<sup>55</sup>. Las causas

de estas alteraciones del ritmo son múltiples. Factores como la hipoxemia, hipercapnia, las alteraciones del equilibrio ácido base, la disfunción autonómica y las medicaciones pueden contribuir al desarrollo de arritmias en estos pacientes<sup>56</sup>. Se ha comprobado que los pacientes con EPOC tienen un aumento de la dispersión del QT, lo cual refleja falta de homogeneidad en la despolarización ventricular que se reduce tras la corrección parcial de la hipoxemia<sup>57</sup>.

#### Disfunción ventricular izquierda en pacientes con EPOC

La enfermedad cardiaca izquierda se encuentra en la tercera parte de los pacientes con EPOC y la mitad de los pacientes con esta enfermedad tienen una fracción de eyección por debajo del 55%<sup>58</sup>. Incluso, en estudios más recientes el 32% de los pacientes con EPOC presentan disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección <40%<sup>59</sup>.

La reducción de la función cardiaca en los pacientes con EPOC se asocia más frecuentemente a enfermedades cardiovasculares primarias que al efecto de la EPOC sobre la función cardíaca<sup>59</sup>. No obstante, en los enfermos enfisematosos, tanto el incremento de las presiones intratorácicas<sup>60</sup>, como la disminución de la tensión de oxígeno<sup>61</sup> pueden afectar al rendimiento del ventrículo izquierdo. Desde hace años se conoce que esta sobrecarga del ventrículo derecho condiciona cambios en la forma y en la función del ventrículo izquierdo<sup>62</sup>. Entre los distintos mecanismos implicados, la distorsión del septum interventricular al final de la diástole juega un papel importante, condicionando una reducción en el llenado diastólico<sup>63</sup> o un retraso de apertura de la válvula mitral<sup>64</sup>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2003. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute.
2. Rodríguez-Roisin R, Barberá JA, Roca J. Pulmonary gas exchange. In: Calverley PMA, MacNee W, Pride NB, Rennard SI, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease* (2nd edition). Arnold, London 2003; 175-193.
3. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574-80.
4. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
5. Izquierdo Alonso JL. EPOC y asma. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 1-2.
6. Sobradillo Peña V, Miratvilles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernández-Fau L. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiologic study. *Chest* 2000; 118: 981-989.
7. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2003; 21: 559-560.
8. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242- 250.
9. Fuster V, Lewis A. Corner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-2146.
10. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
11. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
12. Inauen W, Granger DN, Meininger CJ, Schelling ME, Granger HJ, Kviety PR. Anoxia-reoxygenation induced, neutrophil mediated endothelial cell injury: role of elastase. *Am J Physiol* 1990; 259: H925-931.
13. Yoshida N, Granger DN, Anderson DC, Rothlein R, Lane C, Kviety PR. Anoxia - reoxygenation induced neutrophil adherence to cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 1992; 262 (6 Pt 2): H1891-898.
14. Yokoyama S, Korthuis RJ, Benoit JN. Hypoxia reoxygenation impairs endothelium dependent relaxation in isolated rat aorta. *Am J Physiol* 1996; 270(5 Pt 2): R1126-1131.
15. Fike CD, Kaplowitz MR, Thomas CJ, Nelin LD. Chronic hypoxia decreases nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase in newborn pig lungs. *Am J Physiol* 1998; 274(4 Pt 1): L517-526.
16. Muramatsu M, Oka M, Morio Y, Soma S, Takahashi H, Fukuchi Y. Chronic hypoxia augments endothelin B receptor mediated vasodilatation in isolated perfused rat lungs. *Am J Physiol* 1999; 276(2 Pt 1): L358-364.
17. Horio T, Kohno M, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Fujiwara H, Kurihara N, Takeda T. Effect of hypoxia on plasma immunoreactive endothelin-1 concentration in anesthetized rats. *Metabolism* 1991; 40: 999-1001.
18. Hieda HS, Gómez Sánchez CE. Hypoxia increases endothelin release in bovine endothelial cells in culture, but epinephrine, norepinephrine, serotonin, histamine and angiotensin II do not. *Life Sci* 1990; 47: 247-251.
19. Kourembanas S, Marsden PA, Mcquillan LP, Faller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest* 1991; 88: 1054-1057.
20. Pinsky DJ, Liao H, Lawson CA, Yan SF, Chen J, Carmeliet P, Loskutoff DJ, Stern DM. Coordinated induction of plasminogen activator inhibitor-1 and inhibition of plasminogen activator gene expression by hypoxia promotes pulmonary vascular fibrin deposition. *J Clin Invest* 1998; 102: 919-28.
21. Yan SF, Mackman N, Kisiel W, Stern DM, Pinsky DJ. Hypoxia/hypoxemia-induced activation of the procoagulant pathways and the pathogenesis of ischemia-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2029-2035.
22. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension *N Engl J Med* 1990; 323: 22-27.
23. Kawai C. Pathogenesis of acute myocardial infarction. Novel regulatory systems of bioactive substances in the vessel wall. *Circulation* 1994; 90:1033-1043.
24. Al-Qaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK, Donald AE. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4:647-652.
25. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J* 2009; 73: 411-418

26. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction. The first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J* 2009;73:595-601.
27. Stokes KY, Dugas TR, Tang Y, Garg H, Guidry E, Bryan NS. Dietary nitrite prevents hypercholesterolemic microvascular inflammation and reverses endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296:H1281-8.
28. Hurks R, Eisinger MJ, Goovaerts I, van Gaal L, Vrints C, Weyler J, Hendriks J, van Schil P, Lauwers P. Early endothelial dysfunction in young type 1 diabetics. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:611-5.
29. Małyszko JS, Małyszko J, Hryszko T, Koźmiński P, Pawlak K, Mysliwiec M. Markers of endothelial damage in patients on hemodialysis and hemodiafiltration. *J Nephrol* 2006;19:150-154.
30. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;29:117:2270-8.
31. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656-64.
32. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Wollmer P, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002; 106: 2555-60.
33. Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Sarris WH, Wouters EF. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1220-6.
34. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, Yuki H, Kato S, Tomoike H. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1179-84.
35. De Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Córdoba-Lanús E, Muros de Fuentes M, Aguirre-Jaime A, Celli BR. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008;133:1336-43.
36. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlösser NJ, Wouters EF; COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest* 2008;133:350-7.
37. Cirillo DJ, Agrawal Y, Cassano PA. Lipids and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 842-8.
38. Sinn DD, Mann SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-1519.
39. Gan WQ, Man P, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127: 558-564.
40. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-82.
41. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Jeffery S, Kaski JC. CD14 and toll-like receptor 4: a link between infection and acute coronary events? *Heart* 2004; 90:983-988.
42. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Meade TW. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 210-215.
43. Chemia D, Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y, Brimouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1314-1331.
44. Barberá JA. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Roca J, Rodríguez-Roisin R, Wagner PD. (eds). *Pulmonary and peripheral gas exchange in health and disease*. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000: 229-261.
45. Wilkinson M, Langhorn CA, Heath D, Barer GR, Howard P. A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med* 1988, 66: 65-85.
46. Peinado VI, Barberá JA, Abatte P, Ramírez J, Roca J, Santos S, Rodríguez Roisin R. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1605-1611.
47. Naeije R, Barberá JA. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Critical Care* 2001; 5: 286-289.
48. Timms RM, Khaja FU, Williams GW, and the Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102: 29-36.
49. Peinado VI, Barberá JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, Gimferrer JM, Rodríguez Roisin R. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998; 274: L908-L913.

50. Peinado VI, Santos S, Ramírez J, Roca J, Rodríguez-Roisin R, JA Barberá. Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an in vitro study. *Eur Respir J* 2002; 20: 332-338.
51. Saetta M, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Lucchini RE, Casoni G, Maestrelli P, Mapp CE, Ciaccia A, Fabbri LM. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1633-1639.
52. Barberá JA, Peinado VI, Santos S, Ramírez J, Roca J, Rodríguez-Roisin R. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:709-713.
53. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chauat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193-8.
54. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 1999; 159: 158-64.
55. Flick MR, Blocj AJ. Nocturnal vs diurnal cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979; 75: 8-11.
56. Yıldız P, Tupek T, Akkaya V, Sozen AB, Yıldız A, Korkut F, Yılmaz V. Ventricular arrhythmias in patients with COPD are associated with QT dispersion. *Chest* 2002; 122: 2055-2061.
57. Sarubbi B, Esposito V, Ducceschi V, Meoli I, Grella E, Santangelo L, Iacano A, Caputi M. Effect of blood gas derangement on QTc dispersion in severe chronic obstructive pulmonary disease: evidence of an electropathy?. *Int J Cardiol* 1997; 58: 287-92.
58. Steele P, Ellis JH, Van Dyke D, Sutton F, Creagh E, Davies H. Left ventricular ejection fraction in severe chronic obstructive airways disease. *Am J Med* 1975; 59: 21-8.
59. Render ML, Weinstein AS, Blaustein AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995; 107: 162-8.
60. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB Jr, Daughters GT, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979; 301: 453-459.
61. Noordegraaf VA, Marcus JT, Roseboom B, Postmus PE, Faes TJ, de Vries PM. The effect of right ventricular hypertrophy on left ventricular ejection fraction in pulmonary emphysema. *Chest* 1997; 112: 640-645.
62. Visner MS, Arentzen CE, Crumbley AJ, Larson EV, O'Connor MJ, Anderson RW. The effects of pressure-induced right ventricular hypertrophy on left ventricular diastolic properties and dynamic geometry in the conscious dog. *Circulation*. 1986; 74: 410-9.
63. Louie EK, Rich S, Levitsky S, Brundage BH. Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. *Am Coll Cardiol* 1992; 19: 84-90.
64. Schena M, Clini E, Errera D, Quadri A. Echo-Doppler evaluation of left ventricular impairment in chronic cor pulmonale. *Chest* 1996; 109: 1446-51.