

LA AFECTACIÓN RESPIRATORIA EN LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS

M^a Teresa Río Ramírez, Beatriz Gil Marín, Beatriz Jara Chinarro

RESUMEN

Los síntomas extradigestivos del reflujo gastroesofágico (RGE) se presentan tanto en pacientes con síntomas típicos de la enfermedad como en los que no los refieren. Los síntomas respiratorios más frecuentes son dolor torácico, laringitis, tos crónica y asma, aunque también se ha relacionado con enfermedad pulmonar intersticial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La incidencia de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) oscila entre el 21 % y el 41 %, aumentan con la duración de la enfermedad intestinal y son más frecuentes globalmente en la enfermedad de Crohn (EC) que en la colitis ulcerosa (CU). Sin embargo, la clínica respiratoria y el deterioro pulmonar se asocian más a la CU que a la EC. La enfermedad hepática avanzada con cirrosis se puede asociar con una elevación de resistencias vasculares pulmonares (RVP) resultando en hipertensión portopulmonar (HPP) con incidencias alrededor del 4 %. El síndrome hepatopulmonar (SHP) se asocia a vasodilatación pulmonar con afectación de la oxigenación y puede presentarse en pacientes con hipertensión portal no cirrótica y en cirróticos compensados, con una prevalencia de hasta un 20 %. Las complicaciones pulmonares de las pancreatitis se producen sobre todo en los casos graves. La insuficiencia respiratoria constituye un factor asociado a mal pronóstico y a mortalidad hasta en un 25 % de los casos.

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas respiratorias en determinadas enfermedades digestivas con-

forman cuadros cuya asociación en la práctica clínica habitual es frecuente y no se deben pasar por alto en el manejo global del paciente. El reflujo gastroesofágico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad hepática avanzada, asociada o no a hipertensión portal y las pancreatitis son el objetivo de este capítulo, en el que se realiza una descripción de las más significativas, se revisa la fisiopatología, su diagnóstico clínico y los aspectos terapéuticos más relevantes en el momento actual. Se excluyen del capítulo, por su extensión y por sus propias características intrínsecas, el déficit de α_1 -antitripsina y la fibrosis quística.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Un consenso internacional en el año 2006, definió la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) como “una condición que se desarrolla cuando el reflujo gástrico causa problemas clínicos y complicaciones”⁽¹⁾. Aproximadamente un tercio de la población presenta síntomas por RGE, y alrededor del 10 % de estos individuos presenta síntomas diarios. Irwin⁽²⁾ publicó que el RGE puede ser silente clínicamente en el 24 % de los pacientes con asma de control difícil. Son factores que se asocian con un mayor riesgo de padecer ERGE, la obesidad, el tabaquismo, el consumo de alcohol, y el consumo de fármacos como teofilinas, nitratos y antihistamínicos. También el consumo de dietas ricas en grasas, chocolate, ajo, cafeína, alimentos ácidos, así como tumbarse poco después de la ingesta, la presencia de hernia hiatal, el embarazo, la diabetes y el aumento rápido de peso se han vinculado con un mayor riesgo de ERGE⁽³⁾.

Fisiopatología

El mecanismo por el cual se producen síntomas respiratorios no es bien conocido, pero se postulan varias teorías. Una, basada en la existencia de micro y macroaspiraciones con efecto irritativo-inflamatorio secundario a las mismas. Se suelen asociar a una hipomotilidad esofágica y presentan, dependiendo de la cuantía de las aspiraciones, clínica de tos crónica, laringitis, asma, obstrucción crónica al flujo aéreo, neumonías recurrentes aspirativas, bronquiectasias e infiltrados pulmonares. El segundo mecanismo patogénico estaría relacionado con un reflejo traqueoesofágico mediado por activación vagal, tras estimulación de los receptores de la mucosa distal esofágica por ácido gástrico^(3,4).

A pesar de estas teorías, la relación entre síntomas respiratorios y ERGE puede ser más compleja, por el hecho de que los tratamientos propios para el asma como los beta-adrenérgicos y las teofilinas, pueden favorecer a su vez el reflujo. Igualmente, los episodios de broncoespasmo y la tos pueden ir acompañados por un incremento de la presión negativa intratorácica y esofágica, contribuyendo a promover el reflujo. Existen casos en los que la propia hiperinsuflación pulmonar en pacientes con enfisema o EPOC, puede alterar la conformación diafragmática y modifica la actuación correcta del esfínter esofágico.

Clínica

La ERGE se presenta con pirosis y regurgitación como síntomas principales típicos. En contraste, los síntomas de la vía aérea incluyen la ronquera, la tos crónica, la expectoración, las sibilancias, el estridor, la disnea, la sensación de cuerpo extraño, el carraspeo o aclaramiento de garganta y la disfonía. La reunión del Grupo de Consenso de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico de Montreal del año 2006⁽¹⁾ reconoció que la pirosis y la regurgitación son los síntomas comunes de la enfermedad por reflujo típico. Sin embargo, también expusieron que las manifestaciones de la ERGE incluyen síndromes esofágicos y

extraesofágicos. Los síndromes de tos por reflujo, de laringitis por reflujo y de asma por reflujo se designaron entre los síndromes extraesofágicos con una asociación establecida con RGE. El estudio ProGERD⁽⁴⁾ incluyó 6.215 pacientes que fueron seguidos durante dos años y encontró que los pacientes con síntomas respiratorios persistentes tuvieron puntuaciones significativamente mayores en el cuestionario ERGE, y se observó que el asma era más frecuente en los pacientes ancianos y en los hombres, y que su aparición se relacionaba con la duración de la ERGE. En una revisión⁽⁵⁾ se observó que el 59,2 % de los asmáticos tenían síntomas de ERGE, mientras que sólo el 38,1 % de la población no asmática los presentaba, y la prevalencia del asma entre los individuos con ERGE era del 4,6 %, mientras que en los individuos sin ERGE era del 3,9 %. La prevalencia de tos crónica secundaria a reflujo gastroesofágico es de entre el 10 % y el 40 %; ésta varía según la población estudiada, los métodos utilizados para el diagnóstico y si se describe más de una causa de tos crónica. Los pacientes que presentan reflujo nocturno tendrían más riesgo de presentar tos crónica, y se ha demostrado en diversos estudios en los que se han realizado mediciones de pH, que tanto en individuos asmáticos como en individuos asintomáticos, la mayoría de los episodios de tos coincidían con registros de pH bajo.

Muchos pacientes asmáticos refieren tener también síntomas típicos de ERGE, aunque otros, en particular los que tienen asma de difícil control, no presentarían los síntomas habituales del reflujo y suelen tener, además, disfunción de la motilidad esofágica de diferente magnitud.

Las causas más frecuentes de tos crónica son el goteo posterior, el asma y la ERGE. Se debe sospechar que la tos crónica es secundaria a la ERGE en los pacientes que no consumen inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los no fumadores y los que presentan radiografías de tórax normales, resultados negativos a las pruebas de bronco-

provocación y persistencia del síntoma a pesar del tratamiento adecuado del goteo posterior^(6,7).

La relación entre RGE y sueño está por aclarar y se infravalora desde un punto de vista clínico en muchas ocasiones. Johnson⁽⁸⁾ y cols. realizaron un ensayo controlado con placebo utilizando esomeprazol 40 mg, 20 mg o placebo durante 6 semanas en 75 adultos con alteraciones del sueño asociadas al RGE. Después de 4 semanas, el 73 % de los pacientes tratados con esomeprazol presentaron una resolución de las anomalías del sueño asociadas al RGE y con ambas dosis del fármaco se obtuvieron una mejora de la calidad del mismo. Otra publicación reciente⁽⁹⁾ sugiere una asociación entre la tos crónica y el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHS). Un número determinado de pacientes mejoró tras iniciar el tratamiento para el SAHS, junto con otras terapias para la tos crónica. El impacto de esta enfermedad sobre la incidencia y el mantenimiento de la tos, no obstante, debería ser evaluada en estudios futuros.

Raghu⁽¹⁰⁾, en un estudio de 65 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), publicó que el 83 % presentaba una exposición ácida esofágica distal y/o proximal anormal. También se demostró que el RGE en pacientes con FPI solía ser clínicamente silente (en el 47 %). No obstante, la demostración de su hipotético efecto causal requiere de más estudios para determinar si el RGE ácido anormal representa un factor de riesgo importante para el desarrollo o la progresión de la FPI.

El RGE está también asociado con el desarrollo del síndrome de bronquiolitis obliterante (BO) en los trasplantados pulmonares, típicamente se presenta entre 6 meses y dos años postrasplante, afecta a por lo menos a la mitad de los pacientes a los 5 años y es responsable del 30 % de las muertes después del 3^{er} año postrasplante. La broncoaspiración crónica secundaria a ERGE puede contribuir al desarrollo de la BO. Se calcula que hasta el 75 % de los pacientes trasplantados tienen reflujo patológico registrado con pHmetría. La ERGE de estos pacientes es potencialmente tratable con

una funduplicatura, con lo que se elimina este factor de riesgo y se puede mejorar la función pulmonar y la supervivencia^(11,12).

Diagnóstico

En primer lugar, es fundamental conocer los antecedentes del paciente y las características de su enfermedad. La presencia de tos nocturna y el aumento de los síntomas del asma después de una ingesta copiosa, del consumo de alcohol o de la permanencia en decúbito deben orientar a que el reflujo puede ser la causa de los síntomas respiratorios. Asimismo, se debe sospechar este origen en los individuos que no responden al tratamiento con broncodilatadores y corticoides, en aquellos que no presentan un componente intrínseco del asma y en los que refieren síntomas de reflujo que anteceden a la crisis asmática. En los pacientes con tos crónica se debe valorar el antecedente y la presencia de asma, de sinusitis, de reflujo gastroesofágico y el consumo de IECAs; además, se les debe realizar una radiografía de tórax. El diagnóstico de certeza de tos crónica secundaria a ERGE se realiza cuando el síntoma desaparece con el tratamiento del reflujo. El esofagograma y la gammagrafía esofágica pueden ser de utilidad para el diagnóstico, pero el método de elección es la medición prolongada ambulatoria durante 24 h del pH esofágico (pHmetría), ya que es el único método en el que la presencia de síntomas se puede relacionar con la acidez del esófago, con alta sensibilidad y especificidad y con valores predictivos negativos cercanos al 100 % y positivos del 89 %. Posiblemente, el índice más representativo de la cantidad de reflujo es el tiempo de exposición ácida, es decir, el tiempo total (durante 24 h de monitorización) en que el pH es inferior a 4, que habitualmente se representa como porcentaje. El número de episodios de reflujo es otro parámetro, pero tiene el inconveniente que, dependiendo de los criterios de definición, se pueden identificar como episodios de reflujo pequeñas oscilaciones del pH cerca del límite de 4. Normalmente cuando se produce un epi-

sodio de acidificación esofágica por reflujo, el esófago reacciona inmediatamente y pone en marcha una serie de mecanismos de aclaramiento, y el pH retorna al nivel basal en segundos o escasos minutos. El número de episodios de reflujo que dura más de cinco minutos es un parámetro de uso extendido, que indica si existe una alteración de los mecanismos de aclaramiento esofágico. Un nuevo método diagnóstico utiliza un sistema de impedancia multicanal que intenta medir el efecto del reflujo de material no ácido (sales biliares) como causa de los síntomas⁽¹³⁾.

Tratamiento

Los pacientes con síntomas de ERGE deberían modificar los hábitos y la dieta. Se ha demostrado la utilidad de la elevación de la cabecera de la cama, el abandono del tabaquismo, la disminución de peso y la dieta pobre en grasas. Asimismo, se debe recomendar a estos pacientes evitar el consumo de bebidas y alimentos ácidos, los que favorece la relajación del esfínter esofágico inferior, como así también evitar la ingesta 2 horas antes de acostarse. Para el tratamiento farmacológico se pueden utilizar los inhibidores de la bomba de protones (IBP) a doble dosis. Se recomienda un tiempo de administración suficiente, al menos 3 meses, antes de evaluar su eficacia. A pesar de ello, en un metaanálisis⁽¹⁴⁾ no se ha demostró superioridad de estos fármacos en el tratamiento de la tos crónica secundaria a reflujo gastroesofágico, en comparación con el placebo, y en uno de ellos se concluyó que estos fármacos serían útiles sólo en algunos pacientes. A partir de estos resultados se proponen dos estrategias para el tratamiento de los pacientes con tos crónica por reflujo. La primera es indicar el tratamiento empírico con IBP; la segunda implica la realización de estudios para identificar la presencia de reflujo, antes de indicar el tratamiento. A los pacientes que después de 3 meses de tratamiento empírico con IBP en doble dosis, persisten con síntomas respiratorios, se les debe realizar una evaluación del pH

esofágico de 24 horas, sin suspender el tratamiento antes del estudio⁽¹⁵⁾. No se ha demostrado que el tratamiento con bloqueantes-H2 se asocie con la mejoría de los síntomas de asma y del flujo espiratorio pico (PEF), mientras que sí se ha demostrado que el tratamiento con IBP durante 3 meses se asociaría con la disminución de los síntomas y el aumento del PEF en el 73 % de los enfermos. En otros ensayos clínicos se ha demostrado que el tratamiento del reflujo se asocia con una reducción del requerimiento de fármacos utilizados para el asma, con una mejor calidad de vida y con la disminución de la morbilidad y de los síntomas nocturnos.

En relación al SAHS y la ERGE⁽⁹⁾, se ha sugerido que las apneas favorecerían la aparición de reflujo y se ha comprobado que el tratamiento con presión positiva continua se asocia con una reducción de los síntomas de reflujo. Existen otros tratamientos que incluyen procinéticos como cisapride y domperidona que mejoran la contractilidad, incrementan el tono del esfínter esofágico inferior y el vaciado gástrico.

La funduplicatura^(16,17) es la técnica quirúrgica más utilizada para el tratamiento de la ERGE. Una revisión sistemática analizó 25 estudios con una proporción muy variable (15-95 %) de respuesta favorable tras la funduplicatura⁽⁷⁾. Se ha demostrado que puede plantearse para el tratamiento de los síntomas respiratorios en pacientes que no responden a la terapia farmacológica. Estaría indicada en pacientes seleccionados con tos crónica refractaria al tratamiento médico, y en aquellos sujetos con reflujo ácido y no ácido en los que se ha demostrado la relación entre la presencia de reflujo y la tos.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La afectación pulmonar constituye la manifestación extraintestinal menos frecuente de la EII, pero es muy probable que su prevalencia real sea desconocida. El deterioro pulmonar, al contrario de lo que sucede con el resto de las manifestaciones extraintestinales, se asocia más a la CU que a la EC. Storch y cols.⁽¹⁸⁾ revisaron

400 casos, de los que 150 habían tenido enfermedad pulmonar activa y un número mayor sólo habían presentado manifestaciones subclínicas. En esa revisión, realizan una exhaustiva descripción y clasificación por patrones de las enfermedades encontradas (Tabla 1).

Etiopatogenia

Hasta la fecha se ha intentado explicar la asociación de patología pulmonar con la EII, sin llegar a conclusiones claras. Las vías aéreas y el intestino tienen un origen común en el intestino primitivo, ambos experimentan cambios inflamatorios no específicos y se han propuesto distintas hipótesis con mismos mecanismos patogénicos. Una hipótesis interesante postula que irritantes comunes (antígenos), tanto inhalados como ingeridos, sensibilizarían el tejido linfoide del pulmón y del intestino y desencadenarían la respuesta inflamatoria en ambos⁽¹⁹⁾.

Clínica

En general, los síntomas más destacados son la tos, la expectoración y la disnea, a las que se puede agregar disfonía o estridor si la lesión se encuentra en las vías altas, o bien neumotórax, neumomediastino u obstrucción importante si se halla en la pequeña vía aérea. En muy pocas situaciones se ha descrito también hemoptisis. Si bien se trata de un mecanismo inflamatorio, la respuesta bronquial a la metacolina por lo general es normal, y la prueba broncodilatadora con agonistas betamiméticos inhalados no es significativa. La radiología puede ser normal o mostrar estrechez de la tráquea, cuando esta es la afectada, o bien engrosamientos bronquiales. Con relativa frecuencia, mediante la tomografía computadorizada (TC) torácica se pueden diagnosticar bronquiectasias no visibles en la radiología convencional. El lavado broncoalveolar ofrece resultados variables, con presencia de leucocitos polimorfonucleares, linfocitos o ser muy inespecífico.

Enfermedades de las vías aéreas superiores. La mayoría de las complicaciones afectan a la vía aérea tanto proximal como hasta el nivel bronquiolar, pudiendo producir epiglo-

TABLA 1. Manifestaciones pulmonares en la enfermedad inflamatoria intestinal

Clínicas

- Enfermedades de las vías aéreas superiores
 - Estenosis glótica y subglótica de laringe
 - Estenosis de tráquea
- Enfermedades de las vías aéreas inferiores
 - Bronquiectasias
 - Bronquitis crónica
 - Panbronquiolitis
 - Bronquiolitis necrosante
 - Bronquiolitis granulomatosa
- Enfermedades del parénquima pulmonar
 - Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO)
 - Nódulos necrobióticos
 - Infiltrados periféricos con eosinófilos

Subclínicas

- Aumento de la población de linfocitos en esputo inducido y lavado broncoalveolar
- Elevación del óxido nítrico exhalado
- Atopia
- Alteraciones de la función pulmonar

titis, estenosis traqueales, bronquiectasias, bronquitis crónica y bronquiolitis. La evaluación endoscópica muestra eritema, edema de mucosa y deformación de la luz del árbol respiratorio. En ocasiones las alteraciones pueden adquirir formas pseudotumorales y pueden llegar a obstruir la vía aérea requiriendo manejos terapéuticos agresivos. Desde el punto de vista histológico existe engrosamiento de la membrana basal y marcada infiltración por neutrófilos y células plasmáticas. En algunos casos el proceso respiratorio se asociaba a hipoderma gangrenoso, episcleritis y úlceras bucales. Los pacientes responden al tratamiento con glucocorticoides y en algún caso, la obstrucción requeriría tratamiento con láser.

Enfermedades de las vías aéreas inferiores. Para Storch y cols.⁽¹⁸⁾ las bronquiectasias constituyen la entidad más frecuentemente comunicada en asociación a EII. Mahadeva⁽²⁰⁾ encontró bronquiectasias en 13 de 17 pacientes estudiados. Por su parte, Camus⁽¹⁹⁾ y cols. describieron bronquiectasias en 6 de 15 pacientes

con compromiso además de las vías aéreas superiores, siendo, junto con la bronquitis crónica, las más frecuentes. Las manifestaciones pulmonares se habían iniciado en un 85% después de haberse realizado el diagnóstico de EII. En un 79% de los casos la enfermedad pulmonar se presentó cuando la EII estaba en fase inactiva. En un 5% de los casos, ambas enfermedades, la pulmonar y la digestiva, se presentaron de forma concomitante. La broncoscopia mostraba tejido de aspecto inflamatorio, y la biopsia realizada confirmó igualmente la presencia de linfocitos y células plasmáticas en la submucosa, con metaplasia escamosa a veces infiltrada por neutrófilos en la mucosa.

Enfermedad de la pequeña vía aérea. La evolución natural de estas lesiones puede causar daños irreversibles. En algunos casos se producen patrones de panbronquiolitis difusa, cuadro específico que se describió originalmente en asiáticos⁽²¹⁾. Estas enfermedades, al igual que casi todas las respiratorias asociadas, responden a los corticoides orales, parenterales o inhalados. La bronquiolitis necrosante y la bronquiolitis granulomatosa se ha descrito en algún caso. Son enfermedades de la pequeña vía aérea, que se han comprobado por biopsia en algunos casos, pero también se han descrito alteraciones funcionales compatibles con enfermedad de esta pequeña vía, sin hallazgo definitivo en la histología.

Hiperreactividad bronquial. Ceyhan y cols.⁽²²⁾ estudiaron a 30 pacientes con EII y 16 controles, en los cuales investigaron el estado atópico por pruebas cutáneas, la existencia de hiperreactividad bronquial a través de broncoprovocación con metacolina y la prevalencia de pruebas funcionales respiratorias anormales. Los resultados mostraron que los síntomas de alergia, las pruebas cutáneas positivas y las pruebas funcionales anormales fueron significativamente más prevalentes en los pacientes con EII. Los resultados mostraron que tanto en la CU como en la EC, las pruebas de función pulmonar estaban significativamente disminuidas en relación con el grupo control. No se observaron diferencias significativas entre CU y EC.

Enfermedades del parénquima pulmonar.

En estos casos el síntoma predominante es la disnea. El cuadro más común es la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) que se suele presentar con fiebre, compromiso del estado general y en ocasiones dolor torácico⁽²³⁾. Se acompaña de opacidades radiológicas únicas o múltiples. Otras formas de enfermedades intersticiales son poco frecuentes. Se ha descrito la formación de nódulos necrobióticos estériles y de infiltrados periféricos con eosinofilia⁽¹⁹⁾. Hay que tener en cuenta que fármacos como la sulfasalacina o la mesalamina utilizados para el tratamiento, pueden ocasionar cuadros similares.

Alteraciones subclínicas

Con el desarrollo de nuevas técnicas se pueden objetivar y analizar alteraciones que implican inflamación pulmonar. Son técnicas que analizan el óxido nítrico en aire exhalado y la composición de esputo inducido o del lavado broncoalveolar⁽²⁴⁾.

Tratamiento

En la mayoría de los pacientes con patología respiratoria asociada a EII, los corticoides inhalados, por vía sistémica o combinados, mejoran los síntomas, especialmente en aquellos casos que no tienen afectación estructural severa como bronquiectasias. No hay datos concluyentes, que indiquen que la resección intestinal o los fármacos inmunosupresores tengan un efecto claramente significativo en el control de los síntomas respiratorios, incluso en el caso de la CU la resección intestinal puede agravar las manifestaciones respiratorias. En algunos casos, incluso se ha realizado trasplante pulmonar en casos con severa afectación gastrointestinal. Además, los medicamentos utilizados en el tratamiento de la EII como sulfasalacina, mesalamina, infliximab y/o metotrexato pueden producir daño pulmonar como efecto secundario, y pueden ser muy grave y/o semejantes a algunas de las enfermedades pulmonares asociadas a la EII. Es necesario diagnosticarlas tem-

pranamente, ya que mejoran con la suspensión del fármaco implicado y pueden responder al tratamiento con corticoides.

PATOLOGÍA HEPÁTICA

Derrame pleural en la enfermedad hepática

Entre el 5% y el 10% de los pacientes con cirrosis hepática presentan derrame pleural, denominado clásicamente como hidrotórax. Salvo en los casos en los que el líquido pleural se complica en el contexto de infección, éste suele corresponder a un trasudado, de localización más frecuente en lado derecho, aunque puede también ser bilateral, y casi siempre se asocia a ascitis. Suelen ser derrames pequeños y moderados, paucisintomáticos o incluso asintomáticos. El mecanismo patogénico está relacionado con la presencia de comunicaciones anatómicas habitualmente por defectos diafragmáticos, y la circulación de líquido hacia la cavidad pleural se facilitaría por mecanismos puramente de presión hidrostática.

El manejo clínico en este contexto puede ser complicado. Se puede realizar toracocentesis repetidas de manera transitoria, y la colocación de tubos de drenaje endotorácico resulta en pérdidas de proteínas que pueden agravar el cuadro clínico. La utilización temporal de derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares (TIPS) disminuye la hipertensión portal y puede reducir la cantidad de líquido ascítico y, consecuentemente, de derrame pleural. En pacientes que no son candidatos a este procedimiento, pueden beneficiarse de videotoracoscopia que repare los defectos diafragmáticos. También se puede realizar pleurodesis en casos muy seleccionados si las anteriores técnicas no mejoran la cantidad de líquido pleural^(25,26).

Síndrome hepatopulmonar

El síndrome hepatopulmonar (SHP) se caracteriza por un incremento del gradiente alveolararterial de oxígeno (A-aO₂), causado por vasodilatación pulmonar, que inicialmente puede cursar sin hipoxemia. Suele ocurrir en el seno

de una enfermedad hepática, tanto aguda como crónica, principalmente en la cirrosis hepática. La etiología de la enfermedad hepática no parece tener importancia como causante de la vasodilatación pulmonar, y se asocia a trastornos de naturaleza diferente: además de a la cirrosis hepática, la hepatitis granulomatosa, el síndrome de Budd-Chiari, la hepatitis fulminante y la hepatitis isquémica. Hasta 1998 se consideraba que el SHP era excluyente de otros procesos que potencialmente pudieran causar hipoxemia, pero en la actualidad sabemos que puede coexistir con cualquier otro proceso respiratorio o cardiovascular.

La magnitud de la ampliación del A-aO₂ varía entre las diferentes publicaciones. Según la Task Force on Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders de la European Respiratory Society (ERS), deben considerarse patológicos valores superiores a 15 mmHg respirando aire ambiente, aunque otros investigadores opinan que en pacientes mayores de 64 años deben considerarse patológicos valores de A-aO₂ mayores de 20 mmHg.

La prevalencia del SHP varía entre las series según los criterios y los métodos diagnósticos utilizados, estableciéndose entre el 4% y el 44%. Se ha graduado la intensidad del SHP, siempre con un A-aO₂ mayor de 15 mmHg, en leve cuando la PaO₂ es mayor o igual a 80 mmHg, moderado entre 60 y 80 mmHg, grave cuando está entre 60 y 50 mmHg, y muy grave cuando es inferior a 50 mmHg⁽²⁷⁻³¹⁾. La causa de la hipoxemia en el SHP es la dilatación de los vasos precapilares y postcapilares pulmonares, que permite que sangre venosa hipoxigenada pase rápidamente a las venas pulmonares, con la consiguiente disminución de la oxigenación de la sangre arterial. Los tres mecanismos intrapulmonares causantes de hipoxemia implicados son: a) el desequilibrio de la relación ventilación/perfusión causado por la existencia de alveolos hiperperfundidos; b) el cortocircuito o shunt intrapulmonar causado por áreas de desequilibrio de ventilación/perfusión extrema, o incluso la existencia de verdaderas fistulas arteriovenosas intrapulmonares documentadas en escasas necrop-

sias, y c) el fracaso de la disminución de la difusión de oxígeno al tener que recorrer las moléculas de oxígeno un espacio ampliado por la vasodilatación pulmonar. Además, un estado de circulación hiperdinámica puede condicionar una circulación pulmonar más rápida, que puede dificultar el intercambio gaseoso⁽³²⁾.

Mecanismos patogénicos

No son del todo conocidos. Se acepta que existe un desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Se ha demostrado, en pacientes cirróticos, un incremento de la producción de óxido nítrico en los pulmones, medido en el aire espirado, que se corrige tras el trasplante hepático⁽³³⁾. En modelos experimentales animales se ha demostrado aumento de la síntesis del óxido nítrico en macrófagos, y aumento de los macrófagos en el lecho intravascular pulmonar en respuesta a incrementos del factor de necrosis tumoral alfa, resultado de la frecuente translocación bacteriana⁽³⁴⁾. También en el modelo animal se ha demostrado que ligeros aumentos de la producción de endotelina-1 dan lugar a incremento de los receptores B de la endotelina-1, que contribuyen a la producción incrementada de óxido nítrico en las células endoteliales que explicarían las vasodilataciones intrapulmonares.

Clínica

Depende de la alteración del intercambio de gases. En estadios leves del SHP los pacientes no suelen presentar disnea y predominan la astenia y otras manifestaciones de la enfermedad hepática. Sólo en estadios más avanzados del SHP los pacientes pueden presentar disnea. Una manifestación característica del SHP es la presencia de platipnea (disnea que se manifiesta en la posición de ortostatismo), que en general traduce el fenómeno de ortodesoxia o disminución de la PaO_2 al pasar de la posición de decúbito a ortostática y que, aunque no es específica del SHP, representa un mayor grado de vasodilatación pulmonar. La presencia de acropaquias y cianosis en pacientes cirróticos suele indicar coexistencia de SHP.

Sin embargo, en ausencia de otra enfermedad acompañante, la exploración cardíaca y pulmonar suele ser normal. Otras potenciales manifestaciones relacionadas con el SHP son la embolización sistémica manifestada como ictus, hemorragia cerebral o absceso cerebral.

Diagnóstico

Las herramientas disponibles para el diagnóstico son la ecocardiografía de contraste (ECC) y la gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina (GMA) (Fig. 1). La ECC consiste en la inyección de un medio de contraste, por lo general suero salino agitado, por vía intravenosa. En condiciones normales las burbujas de aire quedan atrapadas en el capilar pulmonar y no son visibles en las cavidades cardíacas izquierdas. La demostración de burbujas en la aurícula izquierda a partir del tercer latidos indica paso transpulmonar y vasodilatación pulmonar (Fig. 2). La GMA se basa en que las moléculas de albúmina marcadas con ^{99m}Tc , al tener un tamaño 4 veces mayor que el capilar pulmonar, quedan igualmente atrapadas en el lecho capilar pulmonar. La relación de cuentas radiactivas entre el pulmón y un órgano de circulación estable como el cerebro permite, por un lado, diagnosticar la existencia de vasodilatación pulmonar y, por otro, cuantificar el grado de cortocircuito intrapulmonar. Se considera que la ECC es más sensible pero menos específica, mientras que la GMA es menos sensible pero más específica⁽²⁷⁾. La capacidad de difusión puede verse alterada, si bien no se considera específica del SHP y no se recomienda como herramienta diagnóstica.

Aunque clásicamente se han descrito varios patrones de alteración en la angiografía pulmonar, ésta no se considera en la actualidad una herramienta necesaria para el diagnóstico aunque puede servir para demostrar la existencia de verdaderas fistulas arteriovenosas susceptibles de ser embolizadas.

Tratamiento

Hay comunicaciones de tratamiento eficaz con sustancias diversas como la alicina (encon-

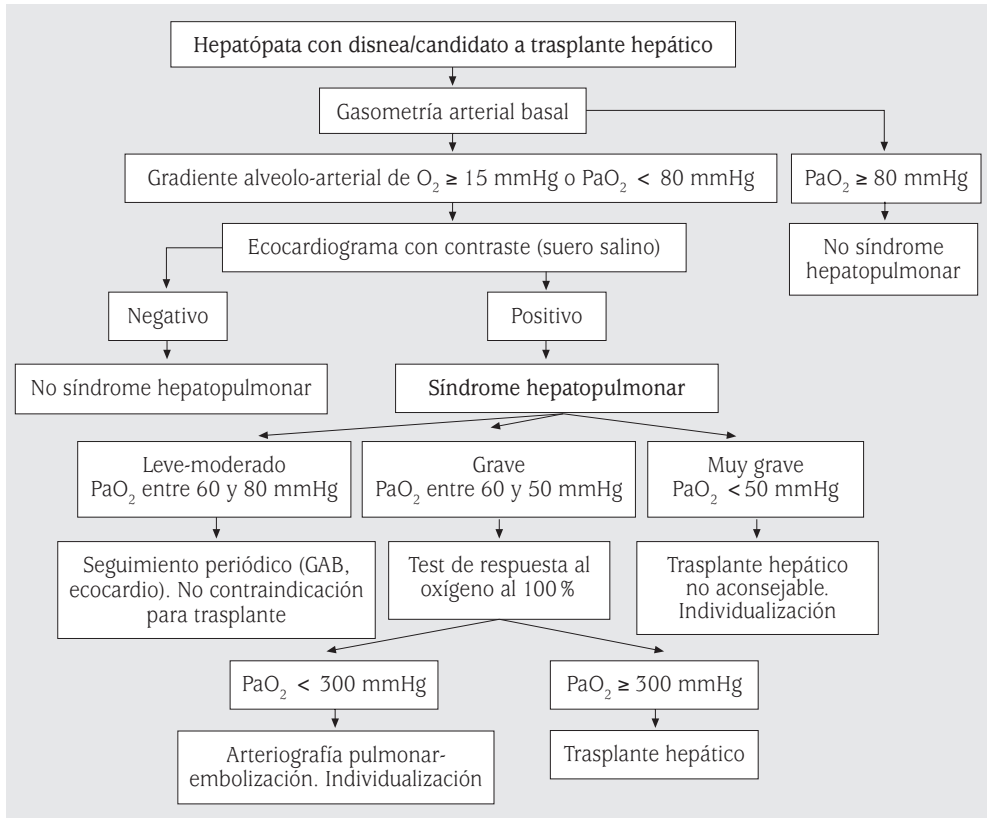


FIGURA 1. Algoritmo de seguimiento y *screening* de un paciente con sospecha de síndrome hepatopulmonar.

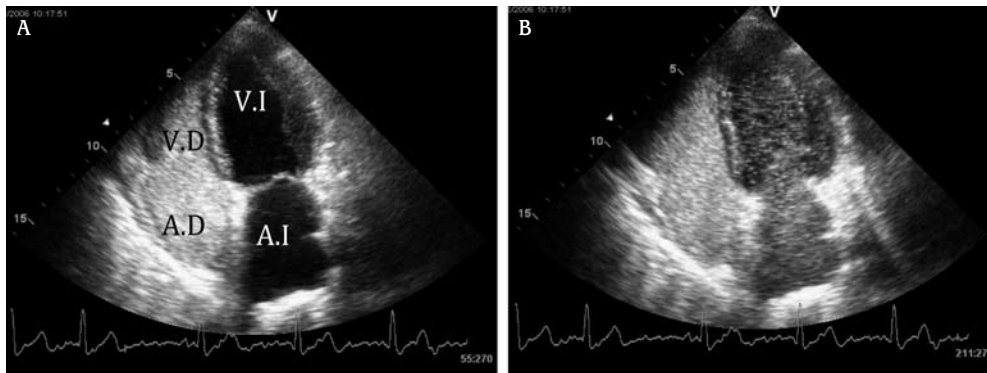


FIGURA 2. Ecocardiograma con test de salino en paciente con síndrome hepatopulmonar. A) Plano apical tras inyección de salino agitado. Inyección de suero salino agitado en fase precoz, cavidades izquierdas sin contraste. B) Fase tardía: opacificación de cavidades izquierdas. En condiciones normales las microburbujas no atraviesan el capilar pulmonar, sin embargo, se observan las cavidades izquierdas opacificadas, consecuencia del shunt intrapulmonar.

trada en el ajo), indometacina, almitrina, recambio plasmático, octeótrido, bloqueado-

res beta, quinolonas y azul de metileno; son trabajos con escaso número de pacientes y por

el momento pueden considerarse anecdóticos. La utilización de TIPS en el tratamiento del SHP ha obtenido resultados discordantes, por lo que debe considerarse aún una técnica en investigación⁽³⁵⁾. En la actualidad, el trasplante ortotópico hepático (TOH) es el único método eficaz de tratamiento capaz de revertir permanentemente la hipoxemia del SHP que, de considerarse una contraindicación hace 20 años, ha pasado a constituir una verdadera indicación. En la mayor serie publicada la supervivencia a los cinco años tras el trasplante hepático fue de 76 % en los enfermos con SHP, la cual no difiere de la que se encuentra en los pacientes sin SHP sometidos a trasplante. Los dos factores que pueden condicionar en mayor medida el pronóstico tras el trasplante son una PaO₂ preoperatoria inferior o igual a 50 mmHg y una captación gammagráfica extrapulmonar (en cerebro) con un índice superior al 20 %⁽³⁶⁾.

Hipertensión portopulmonar (HPP)

Esta patología puede incluir síntomas como disnea, fatiga, dolor torácico y síncope y que se caracteriza por un incremento en las resistencias vasculares pulmonares sin otra causa que lo explique. Hemodinámicamente, durante el cateterismo cardiaco derecho, se manifiesta con: 1) elevación de la presión media de la arteria pulmonar (> 25 mmHg); 2) aumento de las resistencias vasculares (> 280 dinas/cm⁻⁵); 3) presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg, y 4) presencia de hipertensión portal (Tabla 2). Existe una pobre correlación entre la presencia de HPP con el grado de Child-Pugh, la elevación de los niveles de enzimas hepáticas o bilirrubina, o el gradiente de presión venoso hepático-ácigos. Se ha descrito aumento de la incidencia en la hepatopatía enólica no cirrótica y la presencia de shunts portosistémicos. La prevalencia de HPP en pacientes en espera de trasplante hepático (TOH) varía según distintas series (5-15 %), aunque en estudios prospectivos recientes con cateterismo cardiaco se ha descrito una prevalencia del 4 %.

Los mecanismos patogénicos que explican los cambios estructurales observados en la

TABLA 2. Criterios diagnósticos de la hipertensión portopulmonar

1. Presencia de hipertensión portal (varices esofagogástricas, esplenomegalia, ascitis, etc.)
2. PAPm > 25 mmHg
3. PCPm < 15 mmHg
4. RVP > 280 dynas.sg.cm⁻⁵ (3,5 uW)

PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares; uW: unidades wood

hipertensión pulmonar no son completamente entendidos. Factores humorales pueden estar implicados, se observa un incremento de la presión sistólica del ventrículo derecho, una proliferación de la íntima y una hipertrofia de la media de la vasculatura pulmonar; sin embargo, se desconoce si ello es causa o consecuencia de la HPP. Parece claro que la lesión endotelial asociada favorece esta proliferación celular, mediado por factores humorales tales como el factor de crecimiento vascular y el factor 1 α y el factor β , ambos inducibles por hipoxia. Asimismo, se ha documentado una pérdida del balance entre mediadores vasodilatadores/anti-proliferativos (prostaciclina, óxido nítrico) y mediadores vasoconstrictores/mediadores de crecimiento celular (endotelina, tromboxano). Puede que se deba esta pérdida de balance a mecanismos moleculares, como las mutaciones en los genes que codifican los factores de crecimiento y las sustancias vasoactivas, o que se deba a un efecto de escape originado por la derivación de componentes vasoconstrictores provenientes de la circulación esplácnica, tales como prostaglandina F2 α , tromboxano β 2, angiotensina 1, hacia la circulación pulmonar escapando así del metabolismo hepático^(27,37).

Clinica y pruebas diagnósticas

Los síntomas más comunes son disnea, dolor torácico, síncope y a veces hemoptisis. En la radiografía de tórax puede que no se observe ninguna alteración, o una arteria pul-

monar prominente y dilatación de cavidades derechas. El electrocardiograma muestra comúnmente alteraciones tales como hipertrofia del ventrículo derecho, desviación del eje a la derecha, bloqueo de rama derecha y taquicardia sinusal, aunque puede ser normal. El ecocardiograma es una herramienta útil para la detección temprana de esta patología y se recomienda en pacientes con signos o síntomas sugestivos y en todos aquellos que son candidatos a trasplante hepático. Tras la realización de ecocardiograma, si se objetiva una presión sistólica pulmonar (PSP) mayor o igual de 50 mmHg, el paciente debe ser sometido a un cateterismo cardiaco derecho para confirmar el diagnóstico.

Significación clínica y pronóstica

La presencia de HPP condiciona mayor morbimortalidad en el TOH (35-40% intraoperatoria), y lo contraindica si la PAPm > 35 mmHg y las RVP > 280 dynas.sg.cm⁻⁵. La supervivencia de estos pacientes sin tratamiento es del 50% a los 6 meses y con tratamiento farmacológico específico para la HP (no TOH) oscila entre el 50-72% a los 2 años según series⁽³⁸⁾.

Tratamiento

En estos pacientes el tratamiento con beta-bloqueante debe ser suspendido, y la anticoagulación no debe administrarse. No se han realizado ensayos clínicos con estos pacientes que establezcan un perfil de seguridad y eficacia, y la indicación se basa en experiencias clínicas. El tratamiento específico se realiza con los mismos fármacos que en la HAP idiopática, con algunas especificaciones. Si el paciente con HPP es candidato a trasplante hepático (TOH) por la severidad de la hepatopatía, recibirá tratamiento con prostaciclina o análogos (epoprostenol, treprostnil o iloprost), ya que parecen conseguir una disminución más rápida de la PAPm. Si se obtiene el objetivo terapéutico (PAPm < 35 mmHg y RVP < 240 dynas.sg.cm⁻⁵, el paciente se remitirá a TOH, debiéndose mantener el tratamiento perioperatorio, hasta poder retirarlo

muy lentamente según la evolución hemodinámica (meses). En caso de no obtener reducción de la PAPm que permita realizar el trasplante hepático, se puede asociar inhibidores de la PDE-5 o, en algunos casos seleccionados, antagonistas de los receptores de la endotelina. Si no requiere aún TOH el tratamiento se realizará según la severidad y el pronóstico de su HP (fármacos vo/prostanoides). El bosentan y el ambrisentan se han utilizado en pacientes en Child A, a pesar de su potencial hepatotoxicidad, con resultados favorables en estudios observacionales.

Cirrosis biliar primaria

Enfermedad crónica del hígado de etiología desconocida, caracterizada por la inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, que da lugar a un cuadro de colestasis crónica y finalmente, una cirrosis hepática. Las principales manifestaciones clínicas son prurito, ictericia, presencia de xantomas y xantelasmas y consecuencias de la malabsorción intestinal, tales como deficiencias vitamínicas y osteoporosis. La enfermedad suele afectar a mujeres entre los 40 y los 60 años. Aunque se han referido casos dentro de la misma familia no hay evidencias epidemiológicas de que la enfermedad sea hereditaria ni que afecte a determinados grupos étnicos o sociales. En el pulmón puede producir granulomas, infiltración linfocítica y bronquiolitis obliterante con neumonía organizada. A nivel clínico puede aparecer asociado a síndrome de Sjögren o esclerodermia y asociarse a su vez a hipertensión pulmonar. En muchas ocasiones las manifestaciones pulmonares pueden preceder a la afectación hepática.

Hepatitis crónica activa

Caracterizada por afectación difusa inflamatoria del hígado y hepatonecrosis. Puede ser causada por hepatitis viral (frecuentemente virus de hepatitis C), enfermedades autoinmunes o drogas. Se han reportado casos de neumonía intersticial linfocítica y fibrosis pulmonar. Se ha objetivado en diferentes estudios

que los pacientes con infección crónica por VHC, presentan descenso acelerado en el FEV1 con respecto a la población general.

Colangitis esclerosante (CE)

Es una enfermedad hepática colestática crónica de etiología no filiada. Se caracteriza por la existencia de fenómenos inflamatorios y fibróticos del sistema biliar, tanto intrahepático como extrahepático, que dan como resultado la formación de estenosis irregulares del sistema ductal, progresando hacia la obliteración biliar y el desarrollo de cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Múltiples enfermedades (inflamatoria intestinal, enfermedades de patogenia autoinmune como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide) son capaces de producir lesiones del sistema biliar similares a la CE; en estos casos, el término correcto es el de colangitis esclerosante secundaria. Es más frecuente en varones, siendo el promedio de edad en el momento del diagnóstico de 40 años. Se han descrito asociaciones con obstrucción de la vía aérea y bronquiectasias. Cuando se asocia a colitis ulcerosa, también puede asociar clínica respiratoria similar a la EII.

PATOLOGÍA PANCREÁTICA

EL 20 % de los episodios de pancreatitis aguda (PA) son severos y presentan hasta un 25 % de mortalidad. Las complicaciones pulmonares son frecuentes y cuando están presentes constituyen factores importantes de morbilidad. Los más importantes son la insuficiencia respiratoria y del derrame pleural.

Las alteraciones del intercambio gaseoso pueden ser desde leves hasta severas. Una hipoxemia con una radiografía de tórax normal es un hallazgo frecuente en estadios precoces de PA. Ranson y cols.⁽³⁹⁾ publicaron una serie en la que el 67 % de los pacientes que presentaban una PO₂ inferior a 66 mmHg desarrollaban síntomas respiratorios posteriormente y el 39 % de ellos fallecían. Por tanto, son pacientes que deben ser vigilados estrechamente valorando siempre la posibilidad de

desarrollar una insuficiencia respiratoria severa. Los mecanismos de producción de hipoxemia con una normalidad en la radiografía son poco conocidos, aunque las teorías más mencionadas son aquellas relacionadas con cambios en la permeabilidad vascular similares a las ocurridas en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) pero de forma más leve. Un 15 % de los pacientes con PA grave presentan un SDRA que asocia una mortalidad del 56 %, siendo más alta la incidencia en pancreatitis necrohemorrágicas. Los síntomas respiratorios aparecen entre 2 y 7 días posteriores al inicio del cuadro. Los mecanismos de producción tampoco están claros; parece que son debidos a efecto tóxico directo de los productos pancreáticos o a una liberación masiva de mediadores inflamatorios. El tratamiento del SDRA es de soporte y no difiere del originado por otras causas. Se basa en la indicación de terapias de soporte ventilatorio y hemodinámico y supresión de secreción ácida gástrica. Existen algunos estudios que sugieren que el octeótrido, un potente inhibidor de la secreción exocrina, puede disminuir la mortalidad y la incidencia de SDRA. En cualquier caso, se necesitan más estudios controlados que valoren mejor la efectividad del mismo.

El derrame pleural se asocia tanto a PA como a pancreatitis crónica (PC). En la PA se encuentra hasta en un 20 % de los casos. Son derrames pequeños, y la mayoría en lado izquierdo, aunque en un 22 % de los casos puede ser bilateral.

Los mecanismos patogénicos implicados son: 1) aumento de la permeabilidad de los linfáticos causada por las enzimas pancreáticas que difunden desde el peritoneo a través del diafragma, 2) afectación del drenaje causado por obstrucción de los vasos linfáticos por el alto contenido enzimático en líquido pleural y 3) incremento de la permeabilidad de los capilares diafragmáticos causado por un proceso inflamatorio en páncreas adyacente⁽⁴⁰⁾.

El líquido pleural en estos casos presenta una hiperamilasemia que puede llegar a ser 30 veces la concentración del plasma y general-

mente es un exudado a veces hemático con alta concentración de proteínas y de LDH. El curso suele ser autolimitado y resolverse con la mejoría de la inflamación pancreática sin requerir drenajes. Si el derrame pleural persiste más de 2 semanas después de la resolución del cuadro agudo, existe la posibilidad de asociarse a un absceso pancreático o a un pseudoquistes⁽⁴⁰⁾.

No hay que olvidar que una causa posible de producción de derrame pleural crónico en las PC es la fistula pancreática-pleural. Son pacientes en los que predominan los síntomas respiratorios y los abdominales, pueden ser leves o ausentes, probablemente por la descompresión del pseudoquistes que produce la fistula. El diagnóstico se realiza mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, técnicas de imagen o ecografía. El tratamiento del derrame pleural crónico se basa en ausencia de ingesta oral, sonda nasogástrica, nutrición parenteral y toracocentesis terapéuticas. El octeótrido también ha mostrado su utilidad en promover el cierre de la fistula en algunos casos. Si el derrame se perpetúa más allá de 2-3 semanas y el paciente continúa sintomático, la cirugía y el cierre de fistula debería considerarse^(41,42).

BIBLIOGRAFÍA

- Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2008; 101:1900-1920.
- Irwin RS, Chronic cough due to gastroesophageal disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129:805-94.
- Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabelleck K, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1515-20.
- Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varennes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:449-64.
- Malferteiiner P, Hallerback B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Prac.* 2005;59:346-55.
- Morehead RS. Gastro-oesophageal reflux disease and non-asthma lung disease *Eur Respir Rev.* 2009; 114: 233-243.
- García Rodríguez LA, Martín Merino E, Johanson S, Walander MA: Relationship between gastroesophageal reflux disease and COPD in UK primary care. *Chest.* 2008;134:1223-1230.
- Johnson DA, Orr WC, Crawley JA, Traxler B, McCullough J, Brown KA, et al. Effect of esomeprazol on night time heartburn and sleep quality in patients with GERD: a randomised placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1914-22.
- Chang KKY, Ing AJ, Laks L, Cossa G, Rogers P, Birring SS. Chronic cough in patients with sleep disorders breathing. *Eur Respir J.* 2010;35: 368-72.
- Raghu G, Freudenerger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2006;27:136-42.
- Matthew P. Sweet, MDa, Marco G. Patti, MDa, Lorriana E. Leard at al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:1078-1077.
- D'Ovidio F, Keshavjee S. Gastroesophageal reflux and lung transplantation. *Dis Esophagus.* 2006; 19: 315-320.
- Malhotra A, Frestonn JW, Aziz K: Use of pH-impedance testing to evaluate patients with suspected gastroesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:271-278.
- Qadeer MA, Philips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JO, Wo JM, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GER-related laryngitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2646-54.
- Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009;360: 1487-99.
- Kaufman JA, Houghland JE, Quiroga M, Cahill CA, Pellegrini CA, Oelschlagel BK. Long-term outcomes of laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD)-related airway disorders. *Surg Endosc.* 2006; 20:1824-30.

17. Iqbal M, Batch AJ, Spychal RT, Cooper BT. Outcome of surgical fundoplication for extraesophageal (atypical) manifestations of gastroesophageal reflux disease in adults: a systematic review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2008;18:789-96.
18. Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:104-15.
19. Camus PH, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J*. 2000;15:5-10.
20. Mahadeva R, Walsh G, Flower CDR, Shneerson JM. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J*. 2000;15:41-43.
21. Desai SJ, Gephardt GN, Stoller JK. Diffuse pan-bronchiolitis preceding ulcerative colitis. *Chest*. 1989;45:1342-4.
22. Ceyhan BB, Karakurt S, Cevik H, Sungur M. Bronchial hyperreactivity and allergic status in inflammatory bowel disease. *Respiration*. 2003;70:60-6.
23. Swinburn CR, Jackson GJ, Ascroft T, Morrit GN, Corris PA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with ulcerative colitis. *Thorax*. 1988;43:735-6.
24. Fireman Z, Osipov A, Kivity S, Kopelman Y, Sternberg A, Lazarov E, et al. The use of induced sputum in the assessment of pulmonary involvement in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:730-4.
25. Wilputte JY, Goffette P, Zech F et al. The outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for hepatic hydrothorax is closely related to liver dysfunction:A long term study in 28 patients. *Acta Gastroenterol Belg*. 2007;70:6-12.
26. Cerfolio Rj, Bryant As. Efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery with talc pleurodesis for porous diaphragm syndrome in patients with refractory hepatic hydrothorax. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:457-459.
27. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004;363:1461-8.
28. Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol*. 2006;45:617-25.
29. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk GC, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology*. 2006;131:69-75.
30. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB, on behalf of the ERS Task Force on Pulmonary-Hepatic vascular disorders (PHD) Scientific Committee. *Eur Respir J*. 2004;24:861-80.
31. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Highlights of the ERS Task Force on Pulmonary-Hepatic vascular disorders (PHD). *J Hepatol*. 2005;42:924-7.
32. Katsuta Y, Honma H, Zhang XJ, Oshuga M, Komeichi H, Shimuzu S, et al. Pulmonary blood transit time and arterial oxygenation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol*. 2005;40:57-63.
33. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:879-85.
34. Sztrymf B, Libert JM, Mougeot C, Lebrec D, Mazmanian M, Humbert M, et al. Cirrhotic rats with bacterial translocation have higher incidence and severity of hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1538-44.
35. Martínez Pallí G, Drake BB, García-Pagán JC, Barberá JA, Arguedas MR, Rodríguez-Roisin R, et al. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2005;11:6858-62.
36. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ et al. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2003;37:192-197.
37. Blei AT. Portal hypertension and its complications. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23:275-282.
38. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD et al. Portopulmonary hypertension: results from a 10 year screening algorithm. *Hepatology*. 2006;44:1502-1510.
39. Ranson JHC, Turner JW, Roses DF et al. Respiratory complications in acute pancreatitis. *ANN Surg* 1974;179:557-566.
40. Browne GGW, Pictumoni CS. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7086-7096.
41. Raghu MG, Wig JD, Kocchhar R et al. Lung complications in acute pancreatitis. *J Pancreas*. 2007;8:177-185.
42. Catherine MO, McAtthay MA, Frossard JLat al. Pancreatitis associated acute lung injury: new insight. *Chest*. 2003;124:2341-2351.