



Hipertensión portopulmonar

Víctor Hugo Jiménez Zepeda,* Elvira Martínez Leyva,** Leo Antonio Gallardo Alonso**

RESUMEN

La afectación pulmonar es común en pacientes con hipertensión portal y puede manifestarse de diversas maneras. Los cambios en las resistencias pulmonares se muestran como síndrome hepatopulmonar o hipertensión portopulmonar y se han documentado con elevada frecuencia en años recientes. Esta revisión resume los hallazgos clinicopatológicos, criterios diagnósticos y últimos conceptos en la patogénesis y el tratamiento de la hipertensión portopulmonar, la cual se define como la elevación de la presión arterial pulmonar por el incremento en las resistencias vasculares pulmonares y la presión capilar en cuña normal en un paciente con hipertensión portal.

Palabras clave: hipertensión portopulmonar, presión en cuña y presión arterial pulmonar.

ABSTRACT

Pulmonary involvement is common in patients with portal hypertension and can be manifested in several manners. Changes in pulmonary arterial resistance, manifesting either as the hepatopulmonary syndrome or portopulmonary hypertension, have been increasingly recognized in these patients in recent years. This review summarizes the clinicopathologic features, diagnostic criteria, as well as the latest concepts in the pathogenesis and management of the portopulmonary hypertension, which is defined as an elevated pulmonary artery pressure in the setting of an increased pulmonary vascular resistance and a normal wedge pressure in a patient with portal hypertension.

Key words: portopulmonary hypertension, wedge pressure, pulmonary artery pressure.

La hipertensión portopulmonar, junto con el síndrome hepatopulmonar, son dos enfermedades que se manifiestan como complicaciones relacionadas con la cirrosis hepática.¹ Aun cuando existen algunos estudios que tratan de establecer la probable relación entre ambas enfermedades, tienen diferencias significativas en su fisiopatología. Sin embargo, existen algunos reportes de casos, que incluyen el de un paciente japonés que tenía dilataciones intravasculares clásicas del síndrome hepatopulmonar e incremento de la presión pulmonar, pero no fue del todo contundente.² Después se realizaron reportes de pacientes con datos que sugerían la coexistencia de ambas enfermedades.²⁻⁷ La hipertensión portopulmonar se define como la

manifestación de la presión arterial pulmonar media (PAP) mayor de 25 mmHg en reposo o mayor de 30 mmHg durante el ejercicio (cuadro 1).⁸ Diversos factores, que incluyen estados hiperdinámicos, incrementan el volumen intravascular; la embolia pulmonar puede causar también elevación de la presión arterial pulmonar en un paciente con hipertensión portal.⁹ La cardiomiopatía del cirrótico y las fistulas arteriovenosas son otras causas de la elevación de la presión arterial pulmonar.¹⁰ Algunos padecimientos, como el síndrome antifosfolípido-anticuerpos anticardiolipinas,¹¹⁻¹³ enfermedades del tejido conjuntivo,^{14,15} esquistosomiasis,¹⁶⁻¹⁸ sarcoidosis,¹⁹⁻²⁰ lupus eritematoso,^{21,22} anemia hemolítica microangiopática²³ y VIH pueden afectar la vasculatura portal y pulmonar, y causar elevación de la presión en ambos sistemas. Sin embargo, la hipertensión portopulmonar es una afección específica que se distingue por la elevación de la presión arterial pulmonar media y el incremento de las resistencias vasculares pulmonares, con presión capilar pulmonar en cuña normal en el contexto de un paciente con hipertensión portal (presión portal mayor a 10 mmHg).²⁴ Mantz y Craig²⁵ fueron los primeros en describir la relación entre hipertensión portal y pulmonar. Desde entonces, una gran serie de reportes ha validado esta observación.²⁶⁻⁴⁷ Antes de

* Departamento de Hematología y Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

** Departamento de Anestesiología del Hospital Centro Médico ABC.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Jiménez. Departamento de Hematología y Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, CP 14000, México, DF. E-mail: vhugo8762@hotmail.com
Recibido: agosto, 2005. Aceptado: octubre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Cuadro 1. Síndrome de hipertensión portopulmonar

Presión arterial media mayor de 25 mmHg en reposo
 Resistencia vascular pulmonar mayor de 125 dinas/s/cm
 Presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg
 Hipertensión portal

Budhijara R, Hassoun PM. Chest 2003; 123 (2).

1998 la hipertensión portopulmonar se agrupaba con otras causas de hipertensión pulmonar secundaria. La nueva clasificación propuesta por la OMS en Evian, Francia, agrupa a los padecimientos con base en el tipo de manejo.⁴⁸ Aun cuando la principal causa de hipertensión portal es la enfermedad hepática, existe un grupo de pacientes en quienes la hipertensión portal es secundaria a causas no hepáticas.⁴⁹ Este hecho sugiere que la hipertensión portal, y no la cirrosis, es el mecanismo directamente implicado en la evolución de la hipertensión pulmonar. Las causas no hepáticas de la hipertensión portal son diversas y comprenden: atresia biliar,^{37,38,50} obstrucción portal extrahepática,^{30,32,37,51} fibrosis portal no cirrótica aislada,⁵² lupus eritematoso generalizado⁴² e hipertensión portal idiopática.⁵³ Los cortocircuitos portosistémicos también pueden tener hipertensión pulmonar como complicación.^{39,54-56} Asimismo, existen algunos reportes de enfermedades hepatobiliarias complicadas con hipertensión pulmonar y ausencia de hipertensión portal.³⁹

EPIDEMIOLOGÍA

La hipertensión pulmonar es una complicación común de la hipertensión portal. En un estudio de autopsias realizado por McDonell y sus colaboradores⁵⁷ se encontró 0.73% de cambios secundarios a hipertensión pulmonar en pacientes con cirrosis: una incidencia seis veces mayor de la prevalencia encontrada en todas las autopsias. Estudios de evaluación hemodinámica posteriores estimaron una frecuencia de 2 a 5%.^{35,58,59} Sin embargo, de acuerdo con diferentes estudios, la prevalencia en pacientes con trasplante hepático puede ser de 3.5 a 8.5%.⁶⁰⁻⁶² Un trabajo, en el que se practicó una ecocardiografía bidimensional a pacientes en evaluación pretrasplante, estimó una incidencia del 12%.⁶¹ Sin embargo, el diagnóstico en esos pacientes no se confirmó con estudios hemodinámicos. La hipertensión portal se encuentra en 9% de las personas

que padecen hipertensión pulmonar.⁸ En promedio, el diagnóstico de hipertensión pulmonar se realiza de cuatro a siete años después de que se manifiesta la hipertensión portal.³⁵ En algunos casos aislados primero hay síntomas respiratorios antes de la hipertensión portal.^{3,29} El riesgo de hipertensión pulmonar se incrementa con la duración de la hipertensión portal.^{35,64} Algunos estudios han correlacionado la hipertensión pulmonar con el grado de la portal;^{34,60,64} sin embargo, en otros estudios no se demostró este dato.^{35,58}

PATOGENÉSIS

La patogénesis de los cambios estructurales vistos en la hipertensión pulmonar es pobemente entendida. En 1980, Kibria y sus colaboradores⁶⁵ intentaron crear un modelo de hipertensión portopulmonar en ratas al ligar de manera parcial o total la vena porta; a pesar de la evidencia de hipertensión portal, ninguno de los animales mostró cambios estructurales de hipertensión portal. Esto condujo a los autores a formular la hipótesis de que existen factores humorales implicados en la patogenia de esta enfermedad y que no sólo el proceso de obstrucción mecánico de la vena porta es capaz de crear hipertensión pulmonar.⁶⁵ En 1989, Hiyama⁶⁶ estudió los cambios hemodinámicos y patológicos en 97 ratas muertas entre 1 y 24 meses después de operaciones de cortocircuitos portosistémicos. Este autor encontró demostración de incremento en la presión sistólica ventricular derecha, cambios del ventrículo derecho y lesiones plexiformes; proliferación de la íntima de manera concéntrica e hipertrofia medial de la vasculatura pulmonar. En 87 de estos animales las concentraciones venosas de tromboxano B2 se incrementaron, mientras que las de prostaglandina F1 habían disminuido. Sin embargo, los intentos por desarrollar modelos de este tipo ulteriormente no fueron exitosos.⁶⁷

En el caso de la hipertensión portopulmonar, el hiperflujo puede contribuir a la evolución del daño endotelial, el cual desencadena una serie de sucesos que finalizan con la evolución de los cambios vasculares característicos de la enfermedad. Sin embargo, Hadengue y sus colaboradores no encontraron que la cantidad de sangre que viaja en los cortocircuitos desde la circulación portal sea un factor independiente en

la aparición de la hipertensión pulmonar. Esto, aunado al hecho de que sólo una minoría de pacientes con circulación hiperdinámica tienen hipertensión pulmonar, sugiere que deben existir otros factores inmersos en la patogénesis de la hipertensión portopulmonar. La sobreexpresión de mediadores angiogénicos y de proliferación, como el factor de crecimiento vascular endotelial, y factores 1 alfa y beta inducibles por hipoxia, condiciona la proliferación de células endoteliales y, posteriormente, de lesiones plexiformes.⁶⁸ Mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento transformante beta (TGF-B), un importante gen regulador de crecimiento, se han descrito en células endoteliales con hipertensión pulmonar primaria.⁶⁹ Estas posibles mutaciones en la hipertensión portopulmonar no se han explorado aún. El desequilibrio entre los mediadores de vasodilatación y antiproli-ferativos (endotelina, tromboxanos) también se ha señalado como probable factor de enfermedad en la hipertensión portopulmonar.^{70,71} Esto podría ocasionar hipertrofia del músculo liso y estrechez de la luz vascular con el resultante incremento de la presión intravascular. El aumento concomitante de sustancias procoagulantes, así como la disminución de factores fibrinolíticos, pueden influir *in situ* en la evolución de la trombosis y causar la estrechez de la luz vascular.⁷²

MEDIADORES VASOACTIVOS

Desequilibrio prostaciclina/tromboxano

La prostaciclina es uno de los principales metabolitos del ácido araquidónico en el endotelio vascular y en las células del músculo liso. Es un potente vasodilatador que evita la vasoconstricción mediada por hipoxia.^{73,74} La prostaciclina también tiene efectos antiproli-ferativos.⁷⁵ Un desequilibrio entre la prostaciclina y el tromboxano lo sugirieron inicialmente Christman y sus colaboradores,⁷⁶ quienes encontraron disminución de las concentraciones urinarias de 2-3 dinor-6 ceto prostaglandina F1 alfa, un metabolito de la prostaciclina, además de incremento de las concentraciones de 11-dehidro tromboxano B2, un metabolito del tromboxano A2, en pacientes con hipertensión pulmonar primaria y secundaria. Las células endoteliales son el sitio primario de ex-

presión de la proteína prostaciclina sintetasa en la circulación pulmonar. Tuder y sus colaboradores⁷⁷ reportaron disminución de la expresión de prostaciclina sintetasa en las arterias pulmonares de mediano y pequeño calibre de pacientes con hipertensión pulmonar severa; cuatro de ellos tenían hipertensión pulmonar relacionada con cirrosis hepática.

Desequilibrio óxido nítrico/endotelina

Se encontró incremento de endotelina 1 (ET1), que es un potente vasoconstrictor con actividad mitogé-nica en las células del músculo liso de las arterias pulmonares.^{78,79} Las concentraciones de endotelina 1 se elevan también en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas^{80,81} y otras causas.^{82,83} El incremento de las concentraciones de endotelina 1 es proporcional al flujo sanguíneo⁸⁴ y al gasto cardíaco.⁸⁵ La endotelina 1 también se ha implicado como mediador del incremento en la resistencia intrahepática en un modelo animal de hipertensión portal no cirrótico.⁸⁶ En pacientes con enfermedad hepática se reportó incremento de las concentraciones de endotelina 1.^{87,88} Estos hallazgos aumentan la posibilidad de que la endotelina 1 sea un modulador de la presión vascular pulmonar en pacientes con enfermedad hepática.

La reducción de óxido nítrico sintetasa (NOS) se observó en tejido hepático de animales cirróticos.⁸⁹ Celli y sus colaboradores⁹⁰ reportaron reducción signifi-cativa de las concentraciones de óxido nítrico (NO) en pacientes con hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar secundaria, en comparación con el grupo de controles. Por lo anterior, este media-dor podría contribuir a las alteraciones observadas en los pacientes con hipertensión portopulmonar.

Desarreglos genéticos

Se han descrito algunas mutaciones genéticas en pacientes con hipertensión pulmonar primaria.^{91,92} La manera en que estas mutaciones se traducen en la enfermedad es aún desconocida. Un alto porcentaje de pacientes con hipertensión pulmonar primaria tiene una variante L-alélica del gen promotor de la serotonina, lo cual confiere incremento en la suscep-tibilidad de las células del músculo liso de la arteria pulmonar a proliferar.⁹³

Papel de mediadores de escape del metabolismo hepático

Los cortocircuitos de la circulación esplánica a la pulmonar involucran el paso de sustancias vasoactivas de la primera circulación a la segunda, en lo que se ha denominado escape del metabolismo hepático; este efecto se ha postulado como un factor que incrementa la impedancia en los vasos pulmonares en pacientes con hipertensión pulmonar preexistente o enfermedad hepática.^{24,94} Tokiwa y sus colaboradores⁴¹ encontraron en un paciente con hipertensión portopulmonar: elevación en las concentraciones séricas de la prostaglandina F2-alfa, tromboxano B2 en la vena cava inferior y elevación de angiotensina 1 en la vena cava inferior y ventrículo derecho. Estos tres compuestos tienen efectos vasoconstrictores y juegan un papel al parecer importante en la hipertensión portopulmonar. Sin embargo, la coexistencia del síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar en algunos pacientes^{4-7,41} sugiere que la patogénesis puede ser más compleja que un simple desequilibrio entre vasoconstrictores y vasodilatadores. Gosney y Resl estudiaron el sistema endocrino pulmonar en la autopsia de una mujer con hipertensión portopulmonar; determinaron: un péptido denominado pgd (*protein gene product*), un marcador para el péptido liberador de gastrina, calcitonina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y serotonina. Las concentraciones de este marcador fueron normales y concluyeron que el sistema endocrino era normal en los pacientes con hipertensión portopulmonar, considerando que algunos otros mediadores humorales podrían jugar algún papel en la manifestación de esta enfermedad. Se sugirió que la serotonina juega un papel importante en la génesis de la hipertensión pulmonar primaria.⁹⁵ Normalmente el hígado metaboliza la serotonina antes de que llegue a los pulmones. Sin embargo, con disfunción hepática o con cortocircuitos portosistémicos los pulmones pueden estar expuestos a altas concentraciones de serotonina, la cual ocasiona hipertorfia e hiperplasia del músculo liso *in vivo*.⁹⁶ Eddahibi y sus colaboradores⁹⁷ mostraron incremento en la expresión y actividad del transportador de serotonina en plaquetas y pulmones de pacientes con hipertensión pulmonar primaria y secundaria. Se han descrito algunos cambios en la concentración de serotonina en las plaquetas de pa-

cientes con cirrosis, lo cual puede sugerir un efecto en la aparición de la hipertensión pulmonar.⁹⁸⁻⁹⁹

Papel de la embolización

Anteriormente, la embolización pulmonar desde sitios distantes se había propuesto como la causa de hipertensión portopulmonar.¹⁰⁰⁻¹⁰² Sin embargo, estudios posteriores mostraron hipertensión portopulmonar sin coexistencia de embolia; por lo tanto, no se considera a la embolia un factor que origine esta enfermedad. La trombosis *in situ* se ve en vasos de pacientes con hipertensión pulmonar y parece estar relacionada con una alteración de las propiedades fisiológicas antitrombóticas del endotelio pulmonar que resulta de esta enfermedad.³²

Autoinmunidad

El incremento de la prevalencia de anticuerpos autoinmunitarios en pacientes con hipertensión portopulmonar sugiere un probable origen autoinmunitario al menos en algunos casos de hipertensión portopulmonar.¹⁰³ Una serie de reportes sugiere una relación entre la cirrosis biliar primaria (enfermedad hepática autoinmunitaria) y la hipertensión pulmonar, lo cual infiere un probable origen autoinmunitario para ambas enfermedades.^{43,104-108} Esto pudiera explicar la manifestación de hipertensión pulmonar en pacientes con cirrosis biliar primaria en ausencia de hipertensión portal.⁴³

Alteración de los canales de potasio

Se sugiere que la alteración en la regulación de los canales de potasio, dependientes del voltaje en la vasculatura pulmonar, es un factor importante para la manifestación de hipertensión pulmonar primaria. Estas alteraciones contribuyen a la despolarización de las células musculares y ocasionan, consecuentemente, la apertura de los canales de calcio en respuesta a la despolarización y esto último a su vez deriva en entrada de calcio que activa el complejo actina-miosina y ocasiona contracción. Sin embargo, un efecto similar no se ha descrito aún en pacientes con hipertensión portopulmonar. Resulta interesante el hecho de que la respuesta presora hipóxica, vista en un modelo animal del síndrome hepatopulmonar, se reestablece al bloquear los canales de calcio y potasio activados por voltaje.¹⁰⁹

Alteraciones del volumen vascular

En los pacientes con enfermedad hepática puede generalizarse una respuesta anormal circulatoria a la sobrecarga de volumen y, por lo tanto, contribuir a la manifestación de hipertensión pulmonar. Este mecanismo lo sugirió un estudio realizado por Kuo y sus colaboradores,⁴² quienes encontraron un incremento significativo de la presión arterial pulmonar media en respuesta a la infusión del volumen en 41% de los casos sin hipertensión pulmonar preexistente en pacientes en protocolo de trasplante hepático ortotópico (THO).⁴⁶

Histología

Los cambios histológicos en la hipertensión portopulmonar son similares a los cambios encontrados en la arteriopatía pulmonar primaria. Se observó arteriopatía plexiforme, hipertrofia medial, fibrosis de la íntima, proliferación adventicia y necrosis fibrinolítica de arterias de pequeño calibre.^{24,32,57} El engrosamiento obstructivo de la íntima y la formación de lesiones plexiformes son predominantemente vistas en los vasos sanguíneos, sobre todo en las arterias pequeñas y arteriolas.^{32,110} Las lesiones plexiformes son las estructuras características glomeruloides vistas en la hipertensión pulmonar y resultan de la proliferación de células endoteliales fenotípicamente distintas.¹¹¹ Estas lesiones se localizan en los brazos distales de las arterias pulmonares;¹¹¹ en estos pacientes puede documentarse neoangiogénesis.¹¹² El endotelio de estas lesiones expresa fuertemente óxido nítrico sintetasa.¹¹³ También se han documentado lesiones tromboembólicas.³² En esencia, no existen características peculiares que permitan diferenciar entre hipertensión portopulmonar y otras causas de hipertensión arterial pulmonar.

Hallazgos clínicos

La hipertensión portopulmonar y la hipertensión pulmonar primaria se manifiestan, en promedio, en la quinta^{24,36,114,115} y cuarta¹¹⁶ décadas de la vida, respectivamente. La pulmonar primaria es más frecuente en las mujeres a diferencia de la portopulmonar donde la distribución es similar en ambos sexos.^{36,44,115} La disnea de ejercicio es el síntoma más común en los pacientes con hipertensión portopulmonar; otros

son: síncope, dolor torácico, fatiga, hemoptisis y ortopnea.¹¹⁵ Sin embargo, algunos pacientes no tienen síntomas sugerentes de hipertensión pulmonar y el descubrimiento de esta enfermedad puede realizarse de manera incidental.⁴⁷ Similar a lo que sucede en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria, los que padecen hipertensión portopulmonar tienen títulos positivos para los anticuerpos autoinmunitarios. En ausencia de alguna intervención, el pronóstico de los pacientes con hipertensión portopulmonar es sombrío con un periodo promedio de supervivencia de 15 meses después del diagnóstico.³⁶ Este hallazgo contrasta con la supervivencia en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria que oscila entre dos y tres años después del diagnóstico.¹¹⁶

DIAGNÓSTICO

La disnea en un paciente con enfermedad hepática puede ser secundaria a múltiples enfermedades que se dividen en las que afectan al parénquima pulmonar, los alvéolos, intersticio, vasos sanguíneos, enfermedad extraparenquimatosa y extrapulmonar.¹¹⁷⁻¹²⁷ Se sospecha hipertensión pulmonar en un paciente con enfermedad hepática conocida con disnea durante el ejercicio sin una causa evidente. Los pacientes con hipertensión pulmonar severa tienen datos de sobrecarga de volumen, como: distensión yugular, ascitis, edema de miembros pélvicos y, ocasionalmente, anasarca. El componente pulmonar del segundo ruido cardíaco frecuentemente se encuentra incrementado en los pacientes con hipertensión pulmonar.³⁶ El soplo tricusídeo y la regurgitación pulmonar incrementan la resistencia del ventrículo derecho y, en estadios avanzados, la dilatación anular del lado derecho del corazón por el incremento de la postcarga. El estudio de gasometría arterial puede revelar hipoxemia e hipocapnia. Los mecanismos que contribuyen a los trastornos del intercambio gaseoso comprenden: alteraciones ventilatorias/perfusorias, cierre alveolar prematuro, incremento de cortocircuitos intrapulmonares, colapso alveolar, fistulas arteriovenosas, defectos de perfusión/difusión y dilatación de capilares pulmonares.¹²⁸⁻¹³⁰ El grado de hipoxemia, visto en los pacientes con hipertensión portopulmonar, es significativamente menor que el de los pacientes con

síndrome hepatopulmonar.¹³¹ Un valor de PCO₂ menor de 30 mmHg es un indicador específico que sugiere hipertensión pulmonar en pacientes con hipertensión portal.¹³² La radiografía de tórax puede mostrar una arteria pulmonar prominente y dilatación de las cavidades derechas (aurícula y ventrículo derecho). Frecuentemente puede visualizarse incremento de la vasculatura en los lóbulos superiores.³³ Los hallazgos electrocardiográficos muestran con frecuencia datos de hipertrofia ventricular derecha, anormalidades de la aurícula derecha, desviación del eje a la derecha, bloqueo de la rama derecha y taquicardia sinusal.³⁶ Las pruebas de función pulmonar pueden mostrar un patrón restrictivo y reducción de la capacidad de difusión de CO cuando se realiza en etapas avanzadas.⁶¹ El ecocardiograma transtorácico bidimensional se usa como método preliminar de diagnóstico de hipertensión pulmonar en pacientes con sospecha de este padecimiento. Este estudio puede demostrar dilatación de la cavidad derecha y regurgitación tricuspídea.¹³² El incremento de la postcarga causa dilatación importante del ventrículo derecho con el consecuente desplazamiento del septum interventricular al lado contrario. La ecocardiografía doppler permite evaluar con mayor precisión la hipertensión pulmonar, basados en la regurgitación tricuspídea. La presión arterial pulmonar media sistólica, mayor de 40 mmHg, indica hipertensión pulmonar. El diagnóstico puede confirmarse midiendo la presión arterial pulmonar media a través de estudios de cateterización del lado derecho del corazón. Además, este procedimiento puede utilizarse para establecer el grado de respuesta ante la administración de vasodilatadores. Como parte de este reto farmacológico, pueden prescribirse adenosina IV, eprostenol sódico y óxido nítrico inhalado.⁴⁸ La reducción de la presión arterial pulmonar media mayor de 20%, sin cambios en el llenado cardíaco, se considera una respuesta positiva, lo que pronostica una respuesta favorable al tratamiento prolongado con vasodilatadores.⁴⁸

ESCRUTINIO

En vista de lo poco común de la incidencia de la hipertensión portopulmonar, la evaluación rutinaria para hipertensión pulmonar no se recomienda a todos los pacientes con hipertensión portal. Los exámenes de evaluación deben realizarse sólo a pacientes con datos

clínicos sugerentes de hipertensión pulmonar.⁴⁴ Un ecocardiograma doppler es sumamente sensible; es una modalidad no invasora y, por lo tanto, debe considerarse el método de evaluación inicial de elección.¹³³ Sin embargo, el valor predictivo de este examen en algunos estudios ha sido muy bajo (30%),¹³⁴ por lo que el corte de evaluación de hipertensión pulmonar se eleva a 40 mmHg por este método para poder definir la hipertensión pulmonar. Debido a esto, se han reportado incidencias muy altas de hipertensión pulmonar (incluso de 20% de los pacientes cirróticos, Auletta y colaboradores).⁶⁰ Un estudio diseñado por Kim y sus colaboradores¹³³ reveló baja especificidad de este método diagnóstico con una presión arterial pulmonar media mayor de 50 mmHg. Por lo tanto, si el estudio ecocardiográfico sugiere hipertensión pulmonar, es necesario realizar un estudio de cateterización del corazón derecho para confirmar el diagnóstico. Torregosa y sus colaboradores¹³⁴ encontraron que el tiempo de aceleración pulmonar (tiempo desde el inicio de la eyeccción hasta el pico en el flujo) era mejor predictor de hipertensión pulmonar que la presión arterial pulmonar media sistólica en el estudio de ecocardiografía doppler. La evaluación hemodinámica es indispensable como parte del protocolo de pacientes, aptos para trasplante hepático ortotópico, con datos que sugieran hipertensión pulmonar.

SEGUIMIENTO CLÍNICO

Un examen de caminata de seis minutos es un estudio predictor importante de gravedad en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria;¹³⁵ así como de mortalidad. El uso de este examen en los pacientes con hipertensión portopulmonar se ve limitado por ascitis y edema periférico. Estudios con una banda sinfín y monitoreo electrocardiográfico también se han utilizado como pruebas de valor pronóstico en pacientes con hipertensión pulmonar primaria.¹³⁶ La disminución de la capacidad de ejercicio se correlaciona con el incremento significativo de la mortalidad.¹³⁷ La determinación de la ingestión máxima de oxígeno durante el ejercicio es útil como predictor de respuesta al reto farmacológico con vasodilatadores.¹³⁸ Sin embargo, muchos factores, como la miopatía cirrótica y la disfunción cronotrópica, limitan el ejercicio en pacien-

tes con cirrosis.¹²³ En muchos centros el seguimiento de los pacientes con hipertensión portopulmonar se realiza con ecocardiografía doppler para evaluar la progresión y la respuesta terapéutica.

TRATAMIENTO

No existen estudios de largo plazo o guías en cuanto al tratamiento farmacológico de la hipertensión portopulmonar. En vista de lo raro de esta enfermedad, muchos de los tratamientos se establecieron de manera empírica. El cuadro 2 resume los tratamientos médicos y quirúrgicos en los pacientes con hipertensión portopulmonar.^{60,62,139-152}

Los bloqueadores de los canales de calcio mejoran la supervivencia de pacientes con hipertensión pulmonar primaria.¹⁵² Sin embargo, en ausencia de estudios similares de hipertensión portopulmonar, el papel de estos bloqueadores no es claro. En caso de que se intente este tratamiento debe prescribirse a pacientes con respuesta positiva al reto farmacológico con un vasodilatador.

La aplicación de óxido nítrico inhalado disminuye la presión arterial pulmonar media en algunos pacientes con hipertensión portopulmonar y pudiera ser un tratamiento prometedor para esta enfermedad.¹⁴⁵ Otros fármacos que han demostrado reducción de la presión arterial pulmonar media sistólica son los betabloqueadores^{31,146,153} y nitratos.¹⁴⁷ Debido al uso de estos dos medicamentos en el manejo de la hipertensión portal, su efecto también se utiliza para reducir la presión arterial pulmonar media. El uso de anticoagulación en este tipo de pacientes, debido a los riesgos

de sangrado variceal, es controvertido. Cuando se han administrado en estudios clínicos, se recomienda no llevar los niveles de INR a rangos terapéuticos. El antecedente de sangrado gastrointestinal reciente es una contraindicación absoluta para este tratamiento.

Prostaciclina

El epoprostenol es un potente vasodilatador pulmonar. Este fármaco tiene, además, efectos antiproliferativos y antiagregantes plaquetarios y parece revertir la remodelación de la vasculatura pulmonar que puede ser la responsable de la hipertensión pulmonar fija; es decir, que no responde al tratamiento con vasodilatadores. Debido a lo anterior, el epoprostenol es útil aun para pacientes sin respuesta al reto farmacológico con vasodilatador; tiene una vida media corta de tres a cinco minutos, por lo que debe administrarse por vía intravenosa de manera continua. Kuo y sus colaboradores¹³⁹ mostraron disminución en la presión arterial pulmonar media, resistencias vasculares pulmonares (PVR) de 25 a 75%, en una cohorte de pacientes con hipertensión portopulmonar después de 6 a 14 meses de tratamiento con epoprostenol. McLaughlin y sus colaboradores¹⁵⁴ estudiaron pacientes con hipertensión pulmonar secundaria, e incluyeron a siete con hipertensión portopulmonar, con promedio de 12.7 ± 5.6 meses después del inicio de la infusión continua de epoprostenol. Este tratamiento resultó en disminución del 33% en la presión arterial pulmonar media y 68% en resistencias vasculares pulmonares confirmadas por estudios hemodinámicos. Otro estudio de Krowka y sus colaboradores,¹⁵⁵ en 15 pacientes consecutivos con hipertensión portopulmonar, confirmó las ventajas a corto y largo plazo del tratamiento con epoprostenol. La necesidad de infusión continua endovenosa es el mayor problema en la administración de este fármaco. Además de los efectos inherentes a la colocación de un catéter y las complicaciones relacionadas con él, como sepsis y tromboembolia, la falla en la bomba y el cese abrupto de la infusión pueden ocasionar efectos paradójicos que incrementan la hipertensión pulmonar y pueden causar cor pulmonale agudo. Por estos inconvenientes se están buscando nuevas rutas de administración (oral, inhalada o subcutánea).

Scroeder y sus colaboradores¹⁵⁶ demostraron reducción aguda de la presión arterial pulmonar media sistólica en pacientes con hipertensión portopulmo-

Cuadro 2. Opciones de tratamiento de hipertensión portopulmonar

Médico

- Prostaciclinas
- Vasodilatadores (diferentes a prostaciclinas)
- Análogos de prostaciclinas (trepostinil, beraprost, iloprost)
- Inhibidores de fosfodiesterasa (sildenafil)
- L-Arginina
- Óxido nítrico inhalado
- Beta bloqueadores
- Nitratos
- Antagonistas de endotelinas (bosentan, sitaxcentan)

Quirúrgico

- Trasplante hepático
- Trasplante multiorgánico

Adaptado por Jiménez ZVH, Martínez LE.

nar tratados con epoprostenol inhalado. Otro estudio de pacientes con hipertensión pulmonar primaria consecutiva a enfermedades del tejido conectivo reveló mejoría significativa en los parámetros hemodinámicos en respuesta al tratamiento prolongado con inhalación de iloprost (un análogo estable de prostaciclina). Además de la reducción en la presión arterial pulmonar media, iloprost y otros análogos de prostaciclinas tienen acción citoprotectora en las células hepáticas.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ En cuanto a los efectos adversos, se han descrito reportes de esplenomegalia, leucopenia y trombopenia después del uso de epoprostenol en hipertensión portopulmonar.¹⁶⁰ Es notable que cuatro pacientes tenían hepatitis autoinmunitaria y cirrosis criptogénica como diagnósticos primarios; este hecho puede sugerir una correlación entre el tipo de enfermedad hepática y la ocurrencia de esplenomegalia. La disminución de las cuentas plaquetarias va hasta rangos menores de 50,000 y la cuenta leucocitaria incluso menor de 1,000, después de 9 a 18 meses de la administración de epoprostenol. Debido a esto, se recomienda una evaluación estrecha de la cuenta celular sanguínea y vigilancia de esplenomegalia en los pacientes en tratamiento crónico con epoprostenol.

Futuros tratamientos

Análogos de prostaciclinas

La clasificación clinicopatológica de las alteraciones que producen hipertensión pulmonar ha permitido la evaluación de nuevas estrategias de tratamiento. Las prostaciclinas, inicialmente utilizadas en el tratamiento de hipertensión pulmonar primaria, ahora se aplican en el tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a VIH y enfermedades del tejido conectivo. El análogo treprostinil es un fármaco de aplicación subcutánea recientemente aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) en Estados Unidos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.¹³⁷ Las presentaciones orales e inhalada de beraprost e iloprost se evaluaron en el tratamiento de la hipertensión pulmonar y muy probablemente estarán disponibles en poco tiempo.

Antagonistas de endotelina 1

La notoria mejoría clínica observada con prostaciclinas superó el entusiasmo para explorar nuevos vasodila-

tadores. Los antagonistas selectivos del receptor de endotelina 1 (sitaxsentan)¹⁶¹ y bloqueadores endoteliales no selectivos (bosentan)^{148,162} se están evaluando en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria. Sin embargo, el potencial efecto hepatotóxico relacionado ha limitado su uso en la hipertensión portopulmonar. En un ensayo clínico reciente en pacientes con hipertensión pulmonar (primaria o relacionada con enfermedades del tejido conectivo) 9% recibió bosentan¹⁴⁸ y tuvieron alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático; anomalías similares se manifestaron en el tratamiento con sitaxsentan.¹⁴⁹ Por ello, estos medicamentos no están recomendados en el tratamiento de la hipertensión portopulmonar.

Óxido nítrico inhalado

El papel del óxido nítrico inhalado en el tratamiento de esta enfermedad aún no es claro. Sin embargo, Findlay y sus colaboradores¹⁴⁵ demostraron una aguda reducción de la presión arterial pulmonar media y de las resistencias vasculares pulmonares en cinco de seis pacientes con hipertensión portopulmonar.^{163,164} Ahora parece que los estudios están encaminados a descubrir cuáles son los factores de la no respuesta a este tratamiento, aun con dosis altas.

Inhibidores de fosfodiesterasas

Los inhibidores de fosfodiesterasas, como el dipyridamol y más recientemente el sildenafil, se han administrado en distintas formas de hipertensión pulmonar.^{143,165-167} Los inhibidores de fosfodiesterasas presumiblemente ejercen su efecto por inhibición de la degradación de guanosin monofosfato cíclico por enzimas fosfodiesterasa. También pudieran jugar un papel importante en la estabilización de adenosin monofosfato cíclico, el segundo mensajero de la prostaciclina y, por lo tanto, potenciar el efecto de los análogos de prostaciclinas. Estos fármacos no se han estudiado en hipertensión portopulmonar, pero podrían ser útiles.

L-arginina

L-arginina es un sustrato para la producción de óxido nítrico a través de óxido nítrico sintetasa vía conversión a citrulina. La complementación con L-arginina incrementa las concentraciones endógenas de óxido nítrico. Un estudio a corto plazo en pacientes con

hipertensión pulmonar primaria demostró reducción de este padecimiento una semana después de la complementación con L-arginina.¹⁴⁴ El injerto implantado en el trasplante hepático ortotópico es capaz de producir cantidades elevadas de arginasa.¹⁶⁸ Esto podría ocasionar insuficiencia de arginina derivada de óxido nítrico y empeorar la hipertensión pulmonar. Estudios realizados en animales revelan el papel del óxido nítrico como protector en la evolución de la lesión isquémica por reperfusión.^{167,170} El empleo de L-arginina exógena contribuye a la prevención del daño agudo por reperfusión en los pacientes con trasplante hepático ortotópico.^{171,172} La utilidad clínica de L-arginina es limitada por el modesto incremento de óxido nítrico observado después de la complementación.^{171,173}

Trasplante hepático ortotópico (THO)

La hipertensión pulmonar que se complica con hipertensión portal se relaciona con morbilidad y mortalidad preoperatorias y postoperatorias elevadas, y tradicionalmente se ha considerado una contraindicación para el trasplante hepático. Sin embargo, algunos reportes sugieren una significativa reducción de la presión arterial pulmonar media en pacientes con hipertensión portopulmonar después del trasplante hepático ortotópico.^{40,44,45,174-178} El riesgo de mortalidad es mínimo cuando la presión arterial pulmonar media media es menor de 35 mmHg, pero se incrementa significativamente cuando es mayor de 35 mmHg.¹⁷⁹ Plevak y sus colaboradores¹⁸⁰ y Taura y sus colaboradores⁶⁰ no encontraron relación entre la hipertensión leve y la moderada, y sucesos adversos relacionados con el trasplante hepático ortotópico. Un estudio retrospectivo de 1,205 pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico no reveló incremento de la mortalidad en quienes tenían presión arterial pulmonar media menor de 60 mmHg.⁶² La supervivencia a tres años después del trasplante hepático ortotópico se reduce en pacientes con hipertensión pulmonar moderada a severa (21%) comparada con aquellos sin hipertensión pulmonar o hipertensión leve.⁶² Al considerar todos estos estudios, el riesgo parece ser bajo cuando la presión arterial pulmonar media es menor de 40 mmHg.⁶⁰⁻⁶² En vista de la alteración vascular relacionada con la sobrecarga en pacientes con cirrosis,⁴⁶ Kuo y sus colaboradores¹⁰ recomiendan realizar un

ecocardiograma de estrés con dobutamina y un reto con volumen en los pacientes aptos para el trasplante hepático ortotópico. Esto implica la administración de un litro de solución salina en infusión después de una dosis máxima de dobutamina. Si la presión arterial pulmonar media media se incrementa más de 40 mmHg después de dicha maniobra, los autores recomiendan posponer la intervención quirúrgica e iniciar el tratamiento con infusión de epoprostenol.¹⁰

La desaparición de los síntomas después del trasplante hepático es lenta y puede tomar de meses a años para lograrla completamente.^{45,176} Existen reportes de persistencia o progresión de la hipertensión pulmonar después del trasplante hepático ortotópico.¹⁸¹⁻¹⁸³ La persistencia de la hipertensión pulmonar puede ser el resultado de la remodelación vascular; la permanencia de cortocircuitos después del trasplante es otro factor que contribuye a la progresión de hipertensión pulmonar, y en un estudio se reportó recurrencia de hipertensión pulmonar como resultado de falla del trasplante.¹⁸⁴ En este caso en particular, un segundo trasplante resultó en regresión de la hipertensión pulmonar.

Trasplante multiorgánico

Dennis y sus colaboradores¹⁵⁰ realizaron un trasplante corazón-pulmón-hígado a un paciente con atresia biliar e hipertensión pulmonar con buenos resultados a largo plazo. Recientemente Pirenne y sus colaboradores¹⁵¹ realizaron un trasplante pulmón-hígado a una mujer de 52 años de edad con cirrosis hepática por infección del virus de hepatitis C e hipertensión pulmonar severa (presión arterial pulmonar media sistólica mayor de 90 mmHg) y un trasplante corazón-hígado-pulmón a un hombre de 42 años de edad con fibrosis hepática congénita, hepatitis C e hipertensión pulmonar severa (presión arterial pulmonar media mayor de 50 mmHg). El primer caso murió a las 24 horas del procedimiento a consecuencia de un choque cardiogénico y el segundo caso se encontró libre de síntomas y vivió al seguimiento de 13 meses después del trasplante. Aún se carece de la experiencia necesaria para dictar las pautas de este tipo de procedimientos.

Manejo perioperatorio

El uso de prostaciclina como tratamiento antes del trasplante generó gran optimismo en pacientes con

hipertensión portopulmonar avanzada considerados aptos para trasplante hepático ortotópico.¹⁸⁵ El uso preoperatorio y perioperatorio de epoprostenol es útil en pacientes con hipertensión pulmonar moderada sometidos a trasplante hepático ortotópico.^{186,187} El epoprostenol puede ser útil aun en pacientes con hipertensión pulmonar progresiva después del trasplante hepático ortotópico.¹⁸¹ El epoprostenol no sólo mejora la hipertensión pulmonar, sino que previene el daño agudo por reperfusión después del trasplante hepático ortotópico y mejora la oxigenación esplácrica.¹⁸⁸ La administración perioperatoria del epoprostenol ha demostrado ventajas en algunos pacientes.^{189,190} La prevención de la hipotermia e hipoxia durante la intervención quirúrgica ayuda a limitar las exacerbaciones agudas de la hipertensión pulmonar durante y después de la operación. La ecocardiografía puede utilizarse para ayudar en la evaluación del estado del volumen intravascular del paciente.^{10,60} El uso de un puente de la vena cava inferior y la vena porta a la vena axilar puede limitar el incremento súbito de la precarga ventricular derecha y el consecuente aumento de la presión arterial pulmonar media que resulta de la reperfusión del hígado transplantado.⁶⁰ El tratamiento anestésico con isoflurano tiene la capacidad de disminuir la presión arterial pulmonar media media hasta 25% sin hipotensión sistémica.¹⁹¹ Esto es inocuo y puede usarse en pacientes con hipertensión portopulmonar con trasplante hepático ortotópico.^{135,192}

CONCLUSIONES

La ausencia de un modelo animal para la hipertensión portopulmonar, aunado a la rareza de este padecimiento, han evitado la total comprensión de la enfermedad y mejoría del tratamiento. Sin embargo, la investigación a este respecto continúa y ahora, incluso, se está ante la posibilidad de tratamiento génico que involucre terapia de transferencia para óxido nítrico sintetasa endotelial,¹⁹³ factores vasculares de crecimiento,¹⁹⁴ péptido natriurético auricular¹⁹⁵ y péptido relacionado con el gen de la calcitonina.¹⁹⁶ Estos genes ya se han evaluado en algunos estudios en animales de experimentación. Desde 1997 en Estados Unidos se cuenta con una base nacional de pacientes con hipertensión portopulmonar, cuyo objetivo es definir

su historia natural y conducir ensayos multicéntricos terapéuticos para contribuir al entendimiento de los factores que pronostican la supervivencia de estos pacientes durante y después del trasplante hepático.¹⁹⁷⁻²⁰¹

REFERENCIAS

1. Scott VL, Dodson SF, Kang Y. The hepatopulmonary syndrome. *Surg Clin North Am* 1999;79(1):23-39.
2. Jones FD, Kuo PC, Johnson LB, et al. The coexistence of portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Anesthesiology* 1999;2:626-30.
3. Tasaka S, Kanazawa M, Nakamura H, et al. An autopsied case of primary pulmonary hypertension complicated by hepatopulmonary syndrome. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995;33:90-94.
4. DeWolf A, Scott V, Gasior T. Pulmonary hypertension and liver transplantation. *Anesthesiology* 1993;78:213.
5. Kaspar MD, Ramsay MA, Shuey CB, et al. Severe pulmonary hypertension and amelioration of hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4:177-9.
6. Mal H, Burgiere O, Durand F, et al. Pulmonary hypertension following hepatopulmonary syndrome in a patient with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;31:360-4.
7. Martinez-Pali G, Barvera JA, Taura P, et al. Severe portopulmonary hypertension after liver transplantation in a patient with preexisting hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 1999;31:1075-9.
8. The international primary pulmonary hypertension study. *Chest* 1994;105:37S-41S.
9. Krowka MJ, McGoon MD. Portopulmonary hypertension: the next step. *Chest* 1997;112:869-0.
10. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999;67:1087-93.
11. Mackworth-Young CG, Gharavi AE, Boey ML, et al. Portal and pulmonary hypertension in a case of systematic lupus erythematosus: possible relationship with a clotting abnormality. *Eur J Rheum Inflamm* 1984;7:71-4.
12. Bayraktar Y, Tanaci N, Egesel T, et al. Antiphospholipid syndrome presenting as portopulmonary hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:359-61.
13. De Clerck LS, Michielsen PP, Ramael MR, et al. Portal and pulmonary vessel thrombosis associated with systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1991;18:1919-21.
14. Sawai T, Tutikawa K, Watanabe T, et al. A case of mixed connective tissue disease complicating pulmonary hypertension and portal hypertension. *Ryumachi* 1988;28:164-9.
15. Ozawa T, Nakagawa O, Hasewaga S, et al. A case of mixed connective tissue accompanied with idiopathic portal hypertension and pulmonary hypertension. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1989;78:1799-800.
16. Chaves E. The pathology of the arterial pulmonary vasculature in

- Manson's schistosomiasis. *Dis Chest* 1966;50:72-77.
17. Emanuel A, Prata A, Bina JC, et al. Persistent schistosomal pulmonary hypertension in a patient after reversion of a hepato-splenic form: presentation of a case. *Rev Soc Bras Med Trop* 1986;19:171-2.
 18. Watt G, Long GW, Calubaquib C, et al. Cardiopulmonary involvement rare in severe *Schistosoma japonicum* infection. *Trop Geogr Med* 1986;38:233-9.
 19. Cornet A, Barbier JP, Debesse B, et al. Sarcoidosis and portal and pulmonary hypertension: a case report. *Ann Intern Med* 1980;131:431-4.
 20. Salazar A, Mana J, Sala J, et al. Combined portal and pulmonary hypertension and sarcoidosis. *Respiration* 1994;61:117-9.
 21. Kuramochi S, Tashiro Y, Torikata C, et al. Systemic lupus erythematosus associated with multiple nodular hyperplasia of the liver. *Acta Pathol Jpn* 1982;32:547-60.
 22. Ansari A, Larson PH, Bates HD. Vascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Angiology* 1986;37:423-32.
 23. Pare PD, Chan-Yan C, Wass H, et al. Portal and pulmonary hypertension with microangiopathic hemolytic anemia. *Am J Med* 1983;74:1093-6.
 24. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:17-33.
 25. Mantz FA, Craig E. Portal axis thrombosis with spontaneous porto-caval shunt and resultant cor pulmonale. *Arch Pathol Lab Med* 1951;52:91-7.
 26. A fifty six year old woman with jaundice and pulmonary hypertension. *Am J Med* 1969;47:287-98.
 27. Levine OR, Harris RC, Blanc WA, et al. Progressive pulmonary hypertension in children with portal hypertension. *J Pediatr* 1973;83:964-72.
 28. Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:849-56.
 29. Molden D, Abraham JL. Pulmonary hypertension: its association with hepatic cirrhosis and iron accumulation. *Arch Pathol Lab Med* 1982;106:328-31.
 30. Wagenvoort CA. Medial defects of lung vessels: a new cause of pulmonary hypertension. *Hum Pathol* 1986;17:722-6.
 31. Booth H, Visser FC, Thijss JC, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: a case report with suggestions for a different therapeutic approach. *Eur Heart J* 1987;10:656-60.
 32. Edwards BS, Weir EK, Edwards WD, et al. Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1233-8.
 33. Chan T, Palevski HI, Miller WT, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: findings on chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:909-14.
 34. Maev IV, Merzilkin LA, Vorobev LP, et al. Study of the right heart and external respiratory functions in patients with liver cirrhosis by doppler echocardiography. *Sov Med* 1991;8:11-13.
 35. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-8.
 36. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:492-8.
 37. Moscoso G, Mieli-Vergani G, Mowat AP, et al. Sudden death caused by unexpected pulmonary arterial hypertension, 10 years after surgery for extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:388-93.
 38. Rossi SO, Gilbert-Barnes E, Saari T, et al. Pulmonary hypertension with coexisting portal hypertension. *Pediatr Pathol* 1992;12:433-9.
 39. Goenka MK, Mehta SK, Mallik AK, et al. Fatal pulmonary arterial hypertension complicating non-cirrhotic portal fibrosis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1203-05.
 40. Yoshida EM, Erb SR, Pflugfelder PW, et al. Single lung vs liver transplantation for the treatment of portopulmonary hypertension: a comparison of two patients. *Transplantation* 1993;55:688-90.
 41. Tokiwa K, Iwai N, Nakamura K, et al. Pulmonary hypertension as a fatal complication of extrahepatic portal hypertension. *Eur J Pediatr Surg* 1993;3:373-5.
 42. Woolf D, Voigt MD, Jaskiewicz K, et al. Pulmonary hypertension associated with non cirrhotic portal hypertension in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 1994;70:41-3.
 43. Yoshida EM, Erb SR, Ostrow DN, et al. Pulmonary hypertension associated with primary biliary cirrhosis in the absence of portal hypertension: a case report. *GUT* 1994;35:280-2.
 44. Koneru B, Ahmed S, Weisse AB, et al. Resolution of pulmonary hypertension of cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 1994;58:1133-5.
 45. Levy MT, Torzillo P, Bookallil M, et al. Case report: delayed resolution of severe pulmonary hypertension after isolated liver transplantation in a patient with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:734-7.
 46. Kuo PC, Schroeder RA, Vagelos RH, et al. Volume mediated pulmonary responses in liver transplant candidates. *Clin Transplant* 1996;10:521-7.
 47. Murata K, Shimizu A, Takase K, et al. Asymptomatic primary pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 1997;32:102-4.
 48. Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium. WHO programme on cardiovascular diseases, 1998.
 49. Cohen MD, Rubin LJ, Taylor WE, et al. Primary pulmonary hypertension: an unusual case associated with extrahepatic portal hypertension. *Hepatology* 1983;3:588-92.
 50. Soh H, Hasegawa T, Sasaki T, et al. Pulmonary hypertension associated with postoperative biliary atresia: report of two cases. *J Pediatr Surg* 1999;34:1779-81.
 51. Klochkov SA, Alekseevskikh Iu G, Seniakovich VM. Histologic changes in the lungs and heart in children with extrahepatic blockade of the portal circulation. *Arkh Patol* 1996;58:54-8.
 52. De BK, Pal A, Santra A, et al. Primary pulmonary hypertension in non cirrhotic portal fibrosis. *Indian J Gastroenterol* 1997;16:85-7.
 53. Sekiguchi Y, Amano K, Takano Y, et al. Portal and pulmonary hypertension in a patient with MCTD. *Ryumachi* 1999;39:657-63.
 54. Berenthal AC, Eybel CE, Payne JA. Primary pulmonary hypertension after porto-caval shunt. *J Clin Gastroenterol* 1983;5:353-6.
 55. Mikhelson VA, Trifonova NA, Ismail-Zade IA, et al. Disorders of hemodynamics and their correction in children with non hepatic portal hypertension during the course of surgical treatment. *Nesteziol Reanimatol* 1993;(1):13-6.
 56. Ismail-Zade IA, Trifonova NA, Razumovski AY, et al. Haemo-

- dynamic changes in children with portal hypertension during the postoperative period. *Pediatr Anaesth* 1995;5:311-7.
57. McDonnell PJ, Toye OA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 1983;127:437-41.
 58. Sen S, Biswas PK, Biswas J, et al. Primary pulmonary hypertension in cirrhosis liver. *Indian J Gastroenterol* 1999;18:158-60.
 59. Yang YY, Lin HC, Lee WC, et al. Portopulmonary hypertension distinctive hemodynamic and clinical manifestations. *J Gastroenterol* 2001;36:181-6.
 60. Taura P, García Valdecasas JC, Beltrán J, et al. Moderate primary pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation. *Anesth Analg* 1996;83:675-80.
 61. Castro M, Growka MJ, Schroeder DR, et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clinic Proc* 1996;71:543-51.
 62. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, et al. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transplant Surg* 1997;3:494-500.
 63. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:1180-8.
 64. Auletta M, Oliveiro U, Lasiulolo L, et al. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study. *Angiology* 2000;51:1013-20.
 65. Kibria G, Smith P, Heath D, et al. Observations on the rare association between portal and pulmonary hypertension. *Thorax* 1980;35:945-9.
 66. Hiyama E. Pulmonary vascular changes after portosystemic shunt operation in rats. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1989;90:874-85.
 67. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest* 2003;123(2):521-48.
 68. Tuder RM, Cool CD, Yeager M, et al. The pathobiology of pulmonary hypertension: endothelium. *Clin Chest Med* 2001;22:405-18.
 69. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, et al. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 2001;88:E2-E11.
 70. Higenbottam TW, Laude EA. Endothelial dysfunction providing the basis for the treatment of pulmonary hypertension. Giles F. Filley lecture. *Chest* 1998;114:72S-9S.
 71. Fishman AP. Etiology and pathogenesis of primary pulmonary hypertension: a perspective. *Chest* 1998;114:242S-7S.
 72. Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, et al. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1996;110:710-7.
 73. Gerber JG, Voelkel N, Nies AS, et al. Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid; role of PGI2. *J Appl Physiol* 1980;49:107-12.
 74. Geraci MW, Gao B, Sheperd DC, et al. Pulmonary prostacyclin synthase overexpression in transgenic mice protect against development of hypoxic pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1999;103:1509-15.
 75. Hara S, Morishita R, Tone Y, et al. Overexpression of prostacyclin synthase inhibits growth of vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;216:862-7.
 76. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *NEJM* 1992;327:70-5.
 77. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-32.
 78. Hassoun PM, Thappa V, Landmann MJ, et al. Endothelin 1 mitogenic activity on pulmonary artery smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;199:165-70.
 79. Stelzner TJ, O'Brien RF, Yanagisawa M, et al. Increased lung endothelin 1 production in rats with idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1992;262:L614-L20.
 80. Yoshiabayashi M, Nishioka K, Nakao K, et al. Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects: evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation* 1991;84:2280-5.
 81. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, et al. Plasma endothelin 1 correlates with extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992;85:504-9.
 82. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, et al. Increased plasma endothelin 1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114:464-9.
 83. Giard A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *NEJM* 1993;328:1732-9.
 84. Vincent JA, Ross RD, Kassab J, et al. Relation of elevated plasma endothelin in congenital heart disease to increased pulmonary blood flow. *Am J Cardiol* 1993;71:1204-7.
 85. Chang H, Wu GJ, Wang SM, et al. Plasma endothelin-1 levels and surgically correctable pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1993;55:450-8.
 86. Kamath PS, Tyce GM, Miller VM, et al. Endothelin-1 modulates intrahepatic resistance in a rat model of non cirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 1999;30:401-7.
 87. Moore K, Wendorff J, Frazer M, et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *NEJM* 1992;327:1774-8.
 88. Zhan Q, Guo J, Tang J, et al. Alteration of the level of plasma calcitonin gene related peptide and endothelin-1 in liver cirrhosis. *Zhongguo Nei Ke Za Zhi* 1999;38:91-3.
 89. Shah V, Toruner M, Haddad F, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999;117:1222-8.
 90. Cella G, Bellotto F, Tona F, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1226-30.
 91. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension chromosome 2q31-32. *Nat Gene* 1997;15:277-80.
 92. Morse JH, Jones AC, Barst RJ, et al. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation* 1997;95:2603-6.
 93. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001;108:1141-50.
 94. Flemale A, Sabot JP, Popijn M, et al. Pulmonary hyperten-

- sion associated with portal thrombosis. *Eur J Respir Dis* 1985;66:224-8.
95. Egermayer P, Town GI, Peacock AJ. Role of serotonin in the pathogenesis of acute and chronic pulmonary hypertension. *Thorax* 1999;54:161-8.
 96. Lee SL, Wang WW, Lanzillo JJ, et al. Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cell culture. *Am J Physiol* 1994;266:L46-L52.
 97. Eddahibi S, Chouaid C, Sediamé S, et al. Serotonin uptake and citalopram binding in platelets from patients with chronic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159A:165.
 98. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995;99:249-54.
 99. Laffi G, Marra F, Gresele P, et al. Evidence for a storage pool defect in platelets from cirrhotic patients with defective aggregation. *Gastroenterology* 1992;103:641-6.
 100. Senior RM, Britton RC, Turino GM, et al. Pulmonary hypertension associated with cirrhosis of the liver and with portacaval shunts. *Circulation* 1968;37:88-96.
 101. Lai KS, McFadzean AJ, Yeung R. Microembolic pulmonary hypertension in pyogenic cholangitis. *BMJ* 1968;30:723-5.
 102. Lai S, Fletcher E. Pulmonary hypertension and portal venous system thrombosis. *Br Heart J* 1968;30:723-5.
 103. Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-66.
 104. Larrey D, Theodore C, Molas G, et al. Primary biliary cirrhosis and pulmonary arterial hypertension. *Gastroenterol Clin Biol* 1981;5:588-9.
 105. Wallwork J, Williams R, Calne RY. Transplantation of liver, heart and lungs for primary biliary cirrhosis and primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1987;2:182-5.
 106. Mansour M, Lassabe G, Rauscher M, et al. Pulmonary arterial hypertension and primary biliary cirrhosis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995;88:503-5.
 107. Koenig A, Dietle A, Chauvin M, et al. Primary pulmonary hypertension associated with primary biliary cirrhosis. *Press Med* 1998;27:1329.
 108. Aoki A, Kenmochi H, Hagiwara E, et al. Pulmonary hypertension in a patient with primary Sjogren's syndrome, Hashimoto disease and primary biliary cirrhosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2000;23:462-9.
 109. Carter EP, Sato K, Morio Y, et al. Inhibition of K (Ca) channels restores blunted hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats with cirrhosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L903-L10.
 110. Yi ES, Kim H, Ahn H, et al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension: a morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1577-86.
 111. Cool CD, Stewart JS, Werahera P, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell specific markers: evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1999;155:411-9.
 112. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension: a qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the national heart, lung and blood institute, primary pulmonary hypertension registry. *Circulation* 1989;80:1198-206.
 113. Mason NA, Springall DR, Burke M, et al. High expression of endothelial nitric oxide synthase in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *J Pathol* 1998;185:313-8.
 114. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, et al. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest* 1997;112:980-6.
 115. Prager M, Cauldwell C, Ascer N, et al. Pulmonary hypertension associated with liver disease. *Anesthesiology* 1992;77:375-8.
 116. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
 117. Weissman E, Becker NH. Interstitial lung disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Med Sci* 1983;285:21-7.
 118. Osaka M, Aramaki T, Okumura H, et al. Primary biliary cirrhosis with fibrosing alveolitis. *Gastroenterol Jpn* 1988;23:457-60.
 119. Strobel ES, Bonnet RB, Werner P, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and primary biliary cirrhosis like lung involvement in a patient with primary biliary cirrhosis. *Clin Rheumatol* 1998;17:246-9.
 120. Bissuel F, Bizollon T, Dijoud F, et al. Pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:1357-61.
 121. Plauchu M, Chapuy H, de Montgolfier R, et al. Pleural effusions in liver cirrhosis. *J Med Lyon* 1970;51:641-52.
 122. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3200-05.
 123. Epstein SK, Ciubotaru RL, Zilerberg MD, et al. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1701-7.
 124. Campillo B, Fouet P, Bonnet JC, et al. Submaximal oxygen consumption in liver cirrhosis: evidence of severe functional aerobic impairment. *J Hepatol* 1990;10:163-7.
 125. Grose RD, Nolan J, Dillon DF, et al. Exercise induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:326-32.
 126. Cabré E, Gassull MA. Nutritional issues in cirrhosis and liver transplantation. *Curr Opin Nutr Metab Care* 1999;2:373-80.
 127. Roth K, Lynn J, Zhong Z, et al. Dying with end stage liver disease with cirrhosis: insights from SUPPORT: Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *J Am Geriatr Sc* 2000;48:S122-S30.
 128. Agusti AG, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clin Chest Med* 1996;17:49-66.
 129. King PD, Rumbaut R, Sanchez C. Pulmonary manifestations of chronic liver disease. *Dig Dis* 1996;14:73-82.
 130. Daoud FS, Reeves JT, Scaefer JW. Failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with liver cirrhosis. *J Clin Invest* 1972;51:1076-80.
 131. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome vs portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology* 1997;25:1282-4.
 132. Kuo PC, Plotkin. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest* 1997;112:980-6.
 133. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000;6:453-8.

134. Torregosa M, Genesca J, Gonzalez A, et al. Role of doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Liver transplantation* 2001;71:572-4.
135. Rettke SR, Chantigan RC, Janossy TA, et al. Anesthesia approach to hepatic transplantation. *Mayo Clinic Proc* 1989;64:224-31.
136. Waxman AB. Pulmonary function test abnormalities in pulmonary vascular disease and chronic heart failure. *Clin Chest Med* 2001;22:751-8.
137. Rhodes J, Barst RJ, Garofano RP, et al. Hemodynamic correlates of exercise function in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1738-44.
138. D'Alonso GE, Gianotti L, Dantzker DR. Noninvasive assessment of hemodynamic improvement during chronic vasodilator therapy in obliterative pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:380-4.
139. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997;63:604-6.
140. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary hypertension; a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
141. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, et al. Effect of an orally active prostacyclin analogue on survival outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1188-92.
142. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *NEJM* 2000;342:1866-70.
143. Wilkens H, Guth A, Konig J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.
144. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, et al. Short -term oral administration of L arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:887-91.
145. Findlay JY, Harrison BA, Plevak DL, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary artery pressures in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl Surg* 1999;5:381-7.
146. Buchhorn R, Hulpke -Wette JA, et al. B-blocker therapy in an infant with pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr* 1999;158:1007-8.
147. Ribas J, Angrill J, Barbera JA, et al. Isosorbide-5 mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension. *Eur Respir J* 1999;13:210-12.
148. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *NEJM* 2002;346:896-903.
149. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin - a receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension; open-label pilot study. *Chest* 2002;121:1860-8.
150. Dennis CM, McNeil KD, Dunning J, et al. Heart lung liver transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:536-8.
151. Pirenne J, Verleden G, Nevens F, et al. Combined liver and lung transplantation in candidates with refractory portopulmonary hypertension. *NEJM* 1992;327:76-81.
152. Rich S, Kaufmann E, Levy S, et al. The effect of high doses of calcium- channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *NEJM* 1992;327:76-81.
153. Vorobev LP, Maei IV, Andreev NG. Drug therapy of pulmonary and portal hypertension in liver cirrhosis. *Klin Med* 1991;69:64-7.
154. McLaughlin VV, Genther DE, Panella MM, et al. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension; a case series. *Ann Intern Med* 1999;130:740-3.
155. Krowka MJ, Fratz RP, McGoan MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol: a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641-8.
156. Schroeder RA, Rafii AA, Plotkin JS, et al. Use of aerosolized epoprostenol in the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2000;70:548-50.
157. Bozkurt S, Ersoy E, Tekyn HE, et al. The cytoprotective effect of iloprostol against carbon tetrachloride induced necrosis in rat liver. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997;95:343-6.
158. Davies DS, Fawthrop DJ, Nasser-Sina P, et al. Paracetamol toxicity and its prevention by cytoprotection with iloprost. *Toxicol Lett* 1992;64-5.
159. Nasser-Sina P, Fawthrop DJ, Wilson J, et al. Cytoprotection by iloprost against paracetamol induced toxicity in hamster isolated hepatocytes, *Br J Pharmacol* 1992;105:417-23.
160. Findlay JY, Plevak DJ, Krowka MJ, et al. Progressive splenomegaly after epoprostenol therapy in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl Surg* 1999;5:362-5.
161. Tilton RG, Munsch CL, Sherwood SJ, et al. Attenuation of pulmonary vascular hypertension and cardiac hypertrophy with sitaxsentan sodium, an orally active EI (A) receptor antagonist. *Pul Pharmacol Ther* 2000;13:87-97.
162. Williamson DJ, Wallman LL, Jones R, et al. Hemodynamic effects of bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:411-8.
163. De Wolf AM, Scott V, Bjerke R, et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in four patients with severe liver disease and pulmonary hypertension. *Liver Transpl Surg* 1997;3:594-7.
164. Ramsay MA, Schmidt A, Hein HA, et al. Nitric oxide does not reverse pulmonary hypertension associated with end stage liver disease: a preliminary report. *Hepatology* 1997;25:524-7.
165. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84:E4.
166. Schumacher YO, Zdebick A, Huonker M, et al. Sildenafil in HIV related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001;15:1747-8.
167. Zhao L, Mason NA, Morell NW, et al. Sildenafil inhibit hypoxia induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:424-8.
168. Langle F, Roth E, Steininger R, et al. Arginase release following liver reperfusion: evidence of haemodynamic action of arginase infusions. *Transplantation* 1995;59:1542-9.
169. Kobayashi H, Nonami T, Kurokawa T, et al. Role of endogenous nitric oxid in ischemia reperfusion injury in rat liver. *J Surg Res* 1995;59:772-9.
170. Shimamura T, Zhu Y, Zhang S, et al. Protective role of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury of the liver. *J Am Coll Surg* 1999;188:43-52.
171. Shiraishi M, Hiroyasu S, Nagahama M, et al. Role of exogenous L-arginine in hepatic ischemia reperfusion injury. *J Surgery Res* 1997;69:429-34.
172. Nilsson B, Yoshida T, Delbreo D, et al. Pretreatment with L-arginine reduces ischemia/reperfusion injury of the liver.

- Transplant Proc 1997;29:3111-2.
173. Higa T, Shiraishi M, Mamadi T, et al. Limitations of exogenous L-arginine in exerting a cytoprotective effect on hepatic ischemia/reperfusion injury. *Surg Today* 2000;30:352-9.
174. De Wolf AM, Scott VL, Gasior T, et al. Pulmonary hypertension and liver transplantation. *Anesthesiology* 1993;78:213-4.
175. Scott V, De Wolf A, Kang Y, et al. Reversibility of pulmonary hypertension after liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 1993;25:1789-90.
176. Losay J, Piot D, Bougaran J, et al. Early liver transplantation is crucial in children with liver disease and pulmonary artery hypertension. *J Hepatol* 1998;28:337-42.
177. Schott R, Chaouat A, Launoy A, et al. Improvement of pulmonary hypertension after liver transplantation. *Chest* 1999;115:1748-9.
178. Mandell MS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in the model for end stage liver disease (MELD) era. *Liver Transpl* 2004;10:S54-S8.
179. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant* 2000;6:442-50.
180. Plevak D, Krowka MJ, Rettke S, et al. Successful liver transplantation in patients with mild to moderate pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 1993;25:1840.
181. Rfanan AL, Maurer J, Mehta AC, et al. Progressive portopulmonary hypertension after liver transplantation treated with epoprostenol. *Chest* 2000;118:1497-500.
182. Mandell MS, Groves BM, Duke J. Progressive plexogenic pulmonary hypertension following liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:1488-90.
183. Prager MC, Cauldwell CA, Ascher NL, et al. Pulmonary hypertension associated with liver disease is not reversible after liver transplantation. *Anesthesiology* 1992;77:375-8.
184. Kett DH, Acosta RC, Campos MA, et al. Recurrent portopulmonary hypertension after liver transplantation; management with epoprostenol and resolution after transplantation. *Liver Transplant* 2001;7:645-8.
185. Plotkin JS, Kuo PC, Rublin LJ, et al. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1998;65:457-9.
186. Tan HP, Markowitz JS, Montgomery RA, et al. Liver transplantation in patients with severe portopulmonary hypertension treated with perioperative chronic intravenous epoprostenol. *Liver Transplant* 2001;7:745-9.
187. Kahler CM, Graziadei I, Widemann CJ, et al. Successful use of continuous intravenous prostacyclin in a patient with severe portopulmonary hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:637-40.
188. Neumann UP, Kaisers U, Langrehr JM, et al. Administration of prostacyclin after liver transplantation; a placebo controlled randomized trial. *Clin Transpl* 2000;14:70-4.
189. Kinirons B, Kuhlman L, Mori K, et al. Management of perioperative pulmonary hypertension in a patient presenting for a portosystemic shunt. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:728-32.
190. Tarquino M, Geggel RL, Strauss RS, et al. Treatment of pulmonary hypertension with inhaled nitric oxide during hepatic transplantation in an adolescent: reversibility of pulmonary hypertension after transplantation. *Clin Pediatr* 1998;37:505-9.
191. Cheng DC, Edelist G. Isoflurane and primary pulmonary hypertension. *Anaesthesia* 1988;43:22-4.
192. Cheng EY, Woehlck HJ. Pulmonary artery hypertension complicating anesthesia for liver transplantation. *Anesthesiology* 1992;77:389-92.
193. Janssens SP, Bloch KD, Nong Z, et al. Adenoviral mediated transfer of the human endothelial nitric oxide synthase gene reduces acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. *J Clin Invest* 1996;98:317-24.
194. Campbell AI, Zhao Y, Sandhu R, et al. Cell based gene transfer of vascular endothelial growth factor attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:2242-8.
195. Champion HC, Bivalacqua TJ, Toyoda K, et al. In vivo gene transfer of prepro-calcitonin gene related peptide to the lung attenuates chronic hypoxia induced pulmonary hypertension in the mouse. *Circulation* 2000;101:923-30.
196. Nagaya N, Yokoyama C, Kyotani S, et al. Gene transfer of human prostacyclin synthase ameliorates monocrotaline induced pulmonary hypertension in rats. *Circulation* 2000;102:2005-10.
197. Mandell MS, Krowka MJ. Formation of a national database on pulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in chronic liver disease. *Anesthesiology* 1997;87:450-1.
198. Martinez PG, Balust V, Beltran J, et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: Two different entities affecting pulmonary vasculature in liver disease. *Crit Care Med* 2005;33:1.
199. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: diagnostic advances and caveats. *Liver Transpl* 2003;9(12):1336-7.
200. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburgh CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-8.
201. Maruyama T, Ohsaki K, Shimoda S, et al. Thromboxane dependent portopulmonary hypertension. *Am J Med* 2005;118:547.