

El alcohol y el pulmón

L. Giorcelli

Servicio de Neumología. Hospital de Clínicas. Buenos Aires. Argentina.

Introducción

Las alteraciones asociadas al alcohol son una causa importante de morbilidad y nadie duda del efecto deletéreo de su consumo crónico sobre varios órganos, entre los que se incluyen el corazón (miocardiopatía alcohólica), el hígado (hepatitis y cirrosis alcohólica), el páncreas (pancreatitis aguda), el sistema nervioso central (atrofia cerebral y cerebelosa), los nervios periféricos (polineuropatía alcohólica), el músculo esquelético (miopatía alcohólica) y las alteraciones hematológicas (trombocitopenia, anemia y leucopenia)¹⁻¹⁸.

Efectos del alcohol sobre los mecanismos de defensa del pulmón

Los efectos directos e indirectos del alcohol sobre el pulmón fueron revisados por Heinemann¹⁹, que asoció el abuso de etanol con el aumento en la incidencia de infecciones, tal vez por alteraciones en la inmunidad y de las barreras mecánicas de protección de la mucosa de la vía aérea, así como mayor frecuencia de enfermedad obstructiva crónica en esta población.

Efectos del etanol sobre el epitelio bronquial

La superficie del árbol bronquial está cubierta por células productoras de moco y células ciliadas²⁰ que actúan como barrera entre los tejidos subyacentes y la vía aérea. Los cilios son organelas ampliamente distribuidas en el reino animal, que tienen como función básica, a través de sus movimientos, la propagación de líquidos²¹. La estructura y el mecanismo de acción de los cilios han sido descritos con detalle por Sleight en 1974²². En el pulmón, la expulsión de secreciones y moco hacia la boca por las mismas sirve para remover partículas extrañas que penetran en la vía aérea^{23,24}.

El epitelio mucociliar es, además, fuente de producción de varios componentes biológicamente activos, los cuales modulan la función de células vecinas.

El aclaramiento mucociliar está afectado por factores químicos, entre ellos el etanol, que puede producir anomalías en la función ciliar y/o en las propiedades físicas de las secreciones. Varios estudios desde el primero publicado por Purkinje y Valentine²⁵ confirman el efecto paralizante de altas dosis de etanol sobre la movilidad ciliar, lo que no sucede con bajas concentraciones del mismo²⁶⁻³⁰.

Se han propuesto algunos mecanismos que explicarían la disminución en la motilidad inducida por el etanol. Goldstein y Chin³¹ demostraron que el alcohol altera las membranas celulares (incluidas las membranas mitocondriales) de ratones, lo cual podría tener efectos deletéreos sobre el aporte de energía en forma de adenosín trifosfato (ATP) y así afectar la movilidad ciliar. Sanderson y Satir²⁸ sugieren que el etanol puede afectar a la función ciliar por aumento de la permeabilidad de las membranas al flujo de calcio, por acción directa sobre el axonema o activando proteínas reguladoras que inhiben el movimiento ciliar.

Cohen et al³² demostraron que en alcohólicos con alto consumo de etanol, las alteraciones fisiológicas y metabólicas pueden producir fenómenos patológicos encadenados que perjudican, finalmente, al sistema respiratorio. Sin embargo el consumo moderado se asocia con una mejor función pulmonar que la abstinencia completa.

En resumen, el consumo exagerado de alcohol produce la disminución y hasta la detención del movimiento ciliar, lo que afecta al aclaramiento del árbol traqueo-bronquial.

Alcohol e infecciones

Desde que en 1924, Stillman³³ demostró que los ratones expuestos al alcohol presentan neumonías y bacteriemias después de la exposición a inóculos de neumococos aerosolizados, y tras otros estudios que demuestran una correlación positiva entre concentraciones sanguíneas de etanol y supresión de los mecanismos de defensa pulmonares contra otras especies bacterianas^{34,35}, se acepta ampliamente que el alcoholismo aumenta la susceptibilidad a gran variedad de infecciones³⁶. La neumonías bacterianas suelen ser más frecuentes y graves en estos sujetos³⁷, y constituyen una de las causas principales de morbimortalidad. *Streptococcus pneumoniae* es particularmente prevalente en esta población, y los

Correspondencia: Dra. L. Giorcelli.
Servicio de Neumología. Hospital de Clínicas.
Córdoba 2.351. 1425 Buenos Aires. Argentina.

Recibido: 28-1-98; aceptado para su publicación: 14-4-98.
(Arch Bronconeumol 1998; 34: 554-560)

casos bacteriémicos fatales tienen una incidencia de 30% o más cuando se combinan con leucopenia³⁸. Los bacilos gramnegativos siguen al neumococo en frecuencia, dentro de los cuales se citan *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* sp., *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*³⁹⁻⁴¹. Hay varios mecanismos por los que el alcoholismo agudo puede predisponer a la invasión bacteriana y al consiguiente aumento de incidencia de neumonías: a) alteración en el cierre glótico. El etanol inhibe el cierre de la glotis en animales de experimentación⁴²; b) aumento de la colonización por bacilos gramnegativos de la orofaringe⁴³⁻⁴⁵. El consumo excesivo de alcohol durante mucho tiempo induce cambios en las glándulas salivales que determinan una producción de saliva deficiente en IgA secretoria y glucoproteínas y anomalías en las células mucosas bucales que predisponen a la mayor adherencia bacteriana^{46,47}, y c) alteraciones en la inmunidad. La evidencia clínica de que el alcohol predispone a infecciones y que éstas son más graves^{38,48-50} que en la población general implicó al etanol como factor de interferencia con los mecanismos inmunes de defensa^{51,52}.

Entre las acciones del alcohol sobre los mecanismos de defensa destacan los efectos sobre los polimorfonucleares (PMN), los macrófagos, la inmunidad celular y la inmunidad humoral.

Efectos sobre los PMN

Se ha descrito granulocitopenia como complicación del alcoholismo⁵³⁻⁵⁵ usualmente leve, que revierte con la abstinencia. El examen de la médula ósea evidenció una importante disminución en el número de granulocitos maduros con vacuolización de los precursores mieloides⁵⁶. Más recientemente se ha descrito hipoplasia medular inducida por alcohol⁵⁷. La liberación de PMN desde la médula ósea no es inhibida por la intoxicación aguda⁵⁸ ni crónica⁵⁹. Los PMN circulantes permanecen normales durante la ingestión de 200-300 g de etanol al día en condiciones controladas⁵⁴.

Desde los estudios de Pickrell et al⁶⁰, que demostraron in vivo que la intoxicación aguda en conejos bloqueaba el desarrollo local de la inflamación en respuesta a la inyección intracutánea de bacterias, y los de Moses et al⁶¹, que confirmaron estos hallazgos, se llevaron a cabo varios experimentos en animales que evidenciaron la inhibición de la migración de los PMN inducida por el alcohol⁶²⁻⁶⁴. La leucopenia pulmonar resultante puede ser un mecanismo por el que esta población tenga mayor prevalencia de neumonías.

El mecanismo primario de la disminución local de la migración de PMN en los sujetos con intoxicación aguda se debe a la disminución de la adherencia que impide el movimiento celular fuera del compartimiento vascular. Los efectos dependen de la dosis. Así, el consumo crónico de etanol que alcanza concentraciones sanguíneas de alrededor de 100 mg/dl (22 mmol/l) no altera la adherencia ni la migración⁶⁵.

La intoxicación aguda en voluntarios normales no deprime la quimiotaxis de los PMN, pero los alcohólicos crónicos tienen una respuesta quimiotáctica menor que los controles normales⁶⁶. Cuando el consumo cróni-

co de etanol lleva a la cirrosis hepática, el 70-90% de los pacientes desarrollan un inhibidor del factor quimiotáctico que inhibe la estimulación quimiotáctica cuando el suero es expuesto a controles normales^{67,68}. Éste es inhibido por anticuerpos anti IgA⁶⁹ y es probablemente activo contra C5a⁷⁰.

Varios estudios han demostrado que la fagocitosis y la acción bactericida de los PMN no se ven afectadas in vitro por concentraciones de hasta 500 mg/dl (109 mmol/l)^{71,72}. Sin embargo, en un estudio realizado por Feliu et al⁶⁸ en 1977 con suero de pacientes con cirrosis, se observó la inhibición de los episodios bactericidas dependientes de oxígeno, como la reducción e iodación del citocromo C. Patti et al⁷³, en 1996, demostraron una reducción significativa de la energía oxidativa y desgranulación de los PMN en ratas, en respuesta a *S. pneumoniae*, cuando éstas eran sometidas al consumo de etanol.

Todo esto sugiere que también está disminuida la acción bactericida de los PMN en los alcohólicos crónicos.

En resumen, el etanol interfiere en la acción de los PMN ya que la intoxicación aguda puede producir, dependiendo de la dosis, granulocitopenia, disminución de la adherencia y migración hacia los sitios de inflamación, así como inhibición de su acción bactericida. En cambio, la quimiotaxis suele estar afectada en relación a la presencia de cirrosis hepática.

Efectos sobre macrófagos alveolares

El pulmón está protegido por sistemas de defensa específicos y no específicos. Las sustancias inhaladas pueden ser aisladas por barreras mecánicas o eliminadas físicamente por el transporte mucociliar o a través del intersticio por los canales linfáticos, o pueden ser localmente inhibidas por interacción con proteínas secretorias como anticuerpos, o por neutralización y disolución por células fagocíticas. El macrófago alveolar es la figura central en la protección de la membrana respiratoria, operando por medio de mecanismos de defensa específicos y no específicos⁷⁴.

El etanol disminuye la migración de macrófagos, sin afectar la capacidad de englobar partículas pero deprimiendo la acción bactericida, tal vez por interferir con funciones dependientes de la catalasa-peroxidasa¹⁹. Otros estudios en animales han demostrado la inhibición de la migración de estas células cuando son expuestas al alcohol⁷⁵.

En resumen, la intoxicación aguda inhibe el aclaramiento bacteriano desde los pulmones y el sistema reticuloendotelial, probablemente por la interferencia con la movilización, activación y actividad fagocítica de los macrófagos⁷⁶⁻⁷⁷.

Efectos sobre la inmunidad celular

El alcohol produce una acción inhibitoria sobre la inmunidad mediada por células⁷⁸⁻⁸¹, que parece depender de la dosis y de la duración de la ingestión alcohólica⁸². La mayoría de los alcohólicos con leucopenia también presentan bajo recuento absoluto de linfocitos^{55,83}, lo que se correlaciona estrechamente con el alcohol y la presencia de alteraciones hepatocelulares⁸⁴.

La disminución de esta inmunidad celular, que es el mecanismo primario de defensa contra infecciones específicas como la tuberculosis, determina que ésta sea más frecuente y grave en alcohólicos que en la población general⁵².

En resumen, el etanol interfiere *in vivo* e *in vitro* con la función mediada por células, alteración más notoria cuando existe alguna lesión hepática⁸⁵⁻⁸⁷. Además, la malnutrición parece tener un efecto aditivo en la supresión causada por el alcohol.

Efectos sobre la inmunidad humoral

La concentración de inmunoglobulinas está elevada en alcohólicos, especialmente en los que tienen enfermedad hepática^{88,89}. Debido a que las gammaglobulinas séricas tienen una vida media acortada se produce un aumento en su producción.

Todos estos factores predisponen a los alcohólicos a aspiraciones de material faríngeo durante los episodios de inconsciencia que causan neumonías con organismos provenientes de la orofaringe.

Resumiendo estos datos, el abuso de etanol conduce a la inhibición del cierre glótico y produce cambios en las glándulas salivales y células mucosas de la orofaringe, que predispone a su colonización por microorganismos diferentes a la flora habitual, los bacilos gramnegativos. Además, disminuye el aclaramiento del árbol traqueobronquial al inhibir el movimiento ciliar y afectar tanto al funcionamiento de los macrófagos pulmonares como a la inmunidad celular y humoral. Todo ello condiciona que esta población esté predispuesta a una variedad de infecciones, entre ellas las neumonías bacterianas y la tuberculosis.

Efectos del alcohol sobre las pruebas de función pulmonar

Las alteraciones de la función pulmonar secundarias a la acción del alcohol son un tema controvertido, porque la asociación casi invariable del consumo de tabaco en esta población dificulta la interpretación de los resultados obtenidos.

Se han descrito las siguientes anomalías: descenso del FEV₁ y de la FVC, disminución de la DLCO y la TLC.

A lo largo del tiempo se ha tenido la impresión de que el abuso del etanol ocasiona una alta incidencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁹⁰⁻⁹³.

Varios son los estudios que han analizado la prevalencia de las anomalías funcionales en los alcohólicos, y que han observado la disminución del FEV₁ y de la DLCO independientemente del consumo de tabaco o a la presencia de infecciones⁹⁴⁻⁹⁷. Sin embargo, estudios epidemiológicos no han confirmado estos hallazgos; una explicación a estos resultados contradictorios se debe, tal vez, a que se examinaron sujetos con consumo bajo de alcohol³²⁻⁹⁸.

En un estudio longitudinal, llevado a cabo en Copenhague, para el que se seleccionaron sujetos de la población general, con alto consumo de etanol, se observó una asociación significativa entre la disminución

del FEV₁ y el alcohol, independientemente del hábito tabáquico. Asimismo, se estableció una interacción entre el tabaco y el alcohol y se sugirió que el consumo de alcohol en fumadores ayuda a detener la disminución del FEV₁ relacionada con el uso del tabaco⁹⁹. Por tanto, el alcohol parece producir alteraciones funcionales pulmonares básicamente obstructivas. Estas alteraciones se acompañan con frecuencia de disminución de la DLCO y una relativa disminución de la TLC. Las alteraciones de la DLCO posiblemente se relacionan con la presencia de enfermedad hepática crónica y/o enfisema¹⁰⁰⁻¹⁰².

El efecto del alcohol sobre los volúmenes pulmonares no está demostrado con certeza pero el edema intersticial pulmonar secundario a enfermedad hepática crónica puede explicar los valores disminuidos de VC, RV y TLC. No obstante, la correlación observada entre el consumo de etanol y los volúmenes pulmonares sugiere que el etanol tiene un efecto directo sobre el pulmón⁷⁸.

El consumo moderado de alcohol se propuso como un factor protector del desarrollo de enfisema centrolobulillar causado por el consumo de tabaco. Este aparente efecto profiláctico¹⁰³⁻¹⁰⁷ del etanol sobre el desarrollo de enfisema probablemente resulte de: *a*) la inhibición de células inflamatorias, que son consideradas como el elemento clave en la producción de la inflamación de la pequeña vía aérea que lleva al desarrollo del enfisema centrolobulillar, y *b*) el alcohol tiene efectos sobre los precursores de los neutrófilos que determinan una disminución de la liberación de enzimas, entre ellas elastasas¹⁰⁸⁻¹¹².

En resumen, el abuso de consumo de etanol produce: *a*) aumento de la prevalencia de EPOC con disminución del FEV₁ y FVC; *b*) disminución de la DLCO, posiblemente debida al edema intersticial con la concomitante alteración del intercambio gaseoso secundario a enfermedad hepática, o bien a la presencia de algún grado de enfisema, y *c*) disminución de la TLC que puede ser debida a un efecto tóxico directo del alcohol sobre el pulmón.

El alcohol afecta el funcionalismo pulmonar como han demostrado los estudios anteriormente mencionados, pero la verdadera importancia clínica de estos acontecimientos no ha sido determinada por ninguno de ellos.

Repercusiones pulmonares de la enfermedad hepática en los alcohólicos

Es bien conocido que el consumo prolongado y excesivo de etanol causa cirrosis hepática¹¹³⁻¹¹⁶ e hipertensión portal, que pueden determinar cambios complejos en el lecho vascular pulmonar: el síndrome hepatopulmonar (SHP) y la hipertensión portopulmonar (HPP) son entidades con diferente fisiopatología, ya que la primera se caracteriza por vasodilatación y la segunda por vasoconstricción.

El SHP se caracteriza por alteraciones del intercambio gaseoso (hipoxemia grave) y la HPP por fallo cardíaco derecho¹¹⁷.

Síndrome hepatopulmonar

Se caracteriza por hepatopatía, dilataciones vasculares intrapulmonares e hipoxemia severa ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg o gradiente alveoloarterial de $\text{O}_2 > 20$ mmHg)¹¹⁸. La hipoxemia asociada a enfermedad hepática es multifactorial, pero cuando es inferior a 50 mmHg, casi invariablemente se debe a este síndrome.

Las dilataciones vasculares son esencialmente dos: dilatación precapilar y comunicaciones arteriovenosas. Esto presumiblemente determine un déficit de oxigenación de la sangre venosa por el aumento del calibre de los vasos, que tiene como consecuencia defectos de perfusión que se manifiestan como disminución de la DLCO¹¹⁹.

Esta alteración de los gases contrasta con la relativa normalidad de la espirometría y de los volúmenes pulmonares.

Los mecanismos responsables de los trastornos hemodinámicos sistémicos y pulmonares, y de las alteraciones gasométricas en el SHP, son desconocidos. Se planteó que el hígado no sería capaz de inhibir la producción de sustancias vasodilatadoras anómalas, como prostaciclina¹²⁰, factor de activación plaquetario (PAF)¹²¹ o factor atrial natriurético (AFN)¹²². Más recientemente se ha involucrado al óxido nítrico (NO) como responsable de la vasodilatación intrapulmonar, en modelos animales¹²³. En un estudio en humanos con SHP, se observó la disminución del NO espirado después del trasplante hepático¹²⁴.

Desde el punto de vista clínico destaca la presencia de algunos signos característicos¹²⁵⁻¹²⁷ como la ortodexia y la platipnea (empeoramiento de la hipoxemia y de la disnea en posición ortostática, respectivamente). La ortodexia se define por la disminución de la PaO_2 de más del 10% en relación al valor basal obtenido en decúbito supino. La acropaquia se presenta en un 83% de los casos, y su presencia debe hacer sospechar este síndrome, ya que la enfermedad hepática sin afectación pulmonar rara vez está asociada a este signo.

La radiografía de tórax suele ser normal y en la arteriografía pulmonar se pueden observar alteraciones vasculares difusas, en forma de tela de araña (patrón tipo 1 mínimo) que puede evolucionar a formas esponjosas y en parches (patrón tipo 1 avanzado). El patrón tipo 2 se caracteriza por comunicaciones arteriovenosas manifiestas. Los dos últimos patrones están asociados a hipoxemia severa con escasa respuesta a la administración de oxígeno al 100%. En casos avanzados, los valores de presión media en la arteria pulmonar y los de resistencia vascular pulmonar están reducidos. En casos extremos existe pérdida del tono vascular pulmonar y de la respuesta vascular a la hipoxia, reflejando el estado hiperkinético generalizado, con vasodilatación extrema que determina el aumento del gasto cardíaco¹²⁸.

Hipertensión portopulmonar

El aumento de presión de la arteria pulmonar (> 25 mmHg) se produce en un 20% de pacientes con enfermedad hepática avanzada¹²⁹. Las causas son: a) alto flu-

jo vascular pulmonar secundario al estado hiperdinámico¹³⁰, y b) vasoconstricción del lecho vascular pulmonar debida a hipertrofia de la media, fibrosis de la íntima y arteriopatía plexogénica clásica con o sin cambios trombogénicos¹³¹. Los cambios anatomopatológicos de la vasculatura pulmonar en la hipertensión portopulmonar son indistinguibles de los presentes en la hipertensión pulmonar primaria¹³².

En estadios avanzados de la enfermedad hepática pueden formarse verdaderos cortocircuitos anatómicos, que afectan al corazón. Se desarrollan cortocircuitos intracardíacos de derecha a izquierda a través de defectos septales o vía foramen oval que pueden provocar hipoxemia severa¹³³.

Conclusiones

El consumo exagerado de alcohol tiene un efecto inmediato sobre los mecanismos de defensa del pulmón, lo que determina el aumento en la prevalencia de infecciones tanto no específicas (neumonías bacterianas) como específicas (tuberculosis pulmonar). El abuso prolongado del etanol afecta a la función ventilatoria del pulmón, aumentando la incidencia de EPOC y la disminución de la DLCO; la disminución de la TLC, más que por edema intersticial secundario a enfermedad hepática, parece deberse a un efecto directo del alcohol sobre el parénquima pulmonar.

Está demostrado que el alcohol produce miopatía periférica, pero no se ha estudiado hasta el momento la afectación de los músculos respiratorios en estos pacientes ni su consiguiente impacto clínico.

El etanol produce enfermedad hepática, y ésta puede inducir cambios en los vasos pulmonares, con la aparición de dos entidades clínicas bien diferenciadas como son el SHP y la HPP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estruch R, Fernández-Solá J, Sacanella E, Paré C, Rubin E, Urbano-Márquez A. Relationship between cardiomyopathy and liver disease in chronic alcoholism. *Hepatology* 1995; 22: 532-538.
2. Guilló P, Mansourati J, Maheu B, Etienne Y, Provost K, Simon O et al. Longterm prognosis in patients with alcoholic cardiomyopathy and severe heart failure after total abstinence. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1.276-1.278.
3. Prazak K, Pfisterer M, Osswald S, Buser P, Burkart F. Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compared to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1996; 17: 251-256.
4. Estruch R. Efectos cardiovasculares del alcohol. Conferencia Clínica. *Med Clin (Bare)* 1995; 105: 628-635.
5. Rubin E, Urbano-Márquez A. Alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 111-114.
6. Grant BF, Difour MC, Harford TC. Epidemiology of liver disease. *Semin Liver Dis* 1988; 8: 12-25.
7. Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis: Histological changes. *Gastroenterology* 1972; 63: 1.026-1.035.
8. Singh M. Ethanol and the pancreas. Current status. *Gastroenterology* 1990; 98: 1.051-1.062.
9. Harper CG, Kril JJ. Neuropathology of alcoholism. *Alcohol Alcoholism* 1990; 25: 207-216.
10. Nicolás JM, Catafau A, Estruch R, Lomeña FJ, Salamero MS, Herranz R et al. Regional cerebral blood flow-SPECT in chronic alcoholism: relation to neuropsychological testing. *J Nucl Med* 1993; 34: 1.452-1.459.

11. Villalta J, Estruch R, Antúnez E, Valls J, Urbano-Márquez A. Vagal neuropathy in chronic alcoholics relation to ethanol consumption. *Alcohol. Alcoholism* 1989; 24: 421-428.
12. Monforte R, Estruch R, Valls-Solá J, Urbano-Márquez A, Nicolás JM, Villalta J. Autonomic and peripheral neuropathies in chronic alcoholics: a dose-related toxic effect of ethanol. *Arch Neurol* 1995; 52: 45-51.
13. Slavin G, Martin F, Ward P, Levi J, Peters T. Chronic alcohol excess is associated with selective but reversible injury to type 2 B muscle fibres. *J Clin Pathol* 1983; 36: 772-777.
14. Sacanella E, Fernández-Solá J, Cofan M, Nicolás JM, Estruch R, Antúnez E et al. Chronic alcoholic myopathy: diagnostic clues and relationship with other ethanol-related disease. *Q J Med* 1995; 88: 811-817.
15. Fernández-Solá J, Sacanella E, Estruch R, Nicolás JM, Grau JM, Urbano-Márquez A. Significance of type II fiber atrophy in chronic alcoholic myopathy. *J Neurol Sci* 1995; 130: 69-76.
16. Cowan DH, Hines JD. Thrombocytopenia of severe alcoholism. *Ann Intern Med* 1971; 74: 37.
17. Eichner ER, Hillman RS. The evolution of anemia in alcoholic patients. *Am J Med* 1971; 50: 218.
18. McFarland W, Libre EP. Abnormal leukocyte response in alcoholism. *Am Intern Med* 1963; 59: 865.
19. Heinemann HO. Alcohol and Lung. A brief review. *Am J Med* 1977; 63: 81-85.
20. Rhodin JAG. Ultrastructure and function of the human tracheal mucosa. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93: 1-15.
21. Brokaw CJ. Mechanics and energetics of cilia. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93: 32-40.
22. Sleight MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet* 1981; 29: 476.
23. Laurenzi GA, Guarneri JJ. A study of the mechanism of pulmonary resistance to infection: The relationship of bacterial clearance to ciliary and alveolar macrophage function. *Am Rev Respir Dis* 1966 (Supl 93): 134-141.
24. Kilburn KH. Cilia and mucus transport as determinants of response of lung to air pollutants. *Arch Environ Health* 1967; 77.
25. Purkinje Valentine. De phaenomeno generali et fundamentali motus vibratorii continui in membranis cum externis tum internis animalium plurimorum et superiorum et inferiorum ordinum obvio. *Comentatio Physiologica. Wratislaviae, 1835.*
26. Dalhamm T, Tomenius L. In vitro studies of the ciliotoxic action of ethanol vapor in relation to its concentration in tracheal tissue. *Acta Pharmacol Toxicol* 1967; 272-280.
27. Dulfano MJ, Luk CK, Bechage M, Wooten O. Ciliary beat frequency in human respiratory explants. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 139-140.
28. Sanderson MJ, Satir P. Ethanol induced ciliary arrest of the lateral cilia on the gill filaments of *mytilus edulis*. *Cell Motil* 1982; (Supl 1): 223-224.
29. Wasserman SJ. Ciliary function and disease. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 17-19.
30. Maurer DR, Liebman J. Effects of ethanol on in vitro ciliary motility. *J Appl Physiol* 1988; 65: 1.617-1.620.
31. Goldstein DB, Chuin JH. Interaction of ethanol with biological membranes. *Federation Proc* 1981; 40: 2.073-2.076.
32. Cohen BH, Celentano DD, Chase GA, Diamond EL, Graves CG, Levy DA et al. Alcohol consumption and airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 205-215.
33. Stillman EG. Persistence of inspired bacteria in the lungs of alcoholized mice. *J Exp Med* 1924; 40: 353-361.
34. Laurenzi GA, Guarneri JJ. Important determinants in pulmonary resistance to bacterial infections. *Med Thorac* 1965; 22: 48-59.
35. Green GM, Kass EH. Factors influencing the clearance of bacterial by the lung. *J Clin Invest* 1964; 43: 769-776.
36. Preheim LC, Gentry MJ. Infection in alcoholics. En: Schollossberg D editor. *Current therapy in infectious disease*. St Louis: Mosby Year Book Inc., 1996; 308.
37. Tapper ML. Infections complicating the alcoholic host. En: Grieco MH, editor. *Infections in the abnormal host*. Nueva York: Yorke Medical Books, 1980; 474-507.
38. Perlino CA, Rimland D. Alcoholism, leukopenia and pneumococcal sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 757-760.
39. Tillotson JR, Lerner AM. Pneumonia caused by gram-negative bacilli. *Medicine* 1966; 45: 65-76.
40. Pierce AK, Sanford JP. Aerobic Gram negative bacillary pneumonias. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 647-658.
41. Tillotson JR, Lerner AM. Characteristics of pneumonias caused by *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1967; 277: 115-122.
42. Nungester WJ, Klepser RG. A possible mechanism of lowered resistance to pneumonia. *J Infect Dis* 1938; 63: 94-102.
43. Mackowiak PA, Martin RM, Smith JW. The role of bacterial interference in the increased prevalence of oropharyngeal gram-negative bacilli among alcoholics and diabetics. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 589-593.
44. Mackowiak PA, Martin RM, Jones SR, Smith JW. Pharyngeal colonization by gram-negative bacilli in aspiration-prone persons. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1.224-1.227.
45. Rosentathal S, Tager IB. Prevalence of gram-negative rods in the normal pharyngeal flora. *Ann Intern Med* 1975; 83: 355-357.
46. Gibbons RJ, Van Houte J. Selective bacterial adherence to oral epithelial surfaces and its role as an ecological determinant. *Infect Immun* 1971; 3: 567-573.
47. Williams RC, Gibbons RJ. Inhibition of streptococcal attachment to receptors on human epithelial cells by antigenically similar salivary glycoproteins. *Infect Immun* 1975; 11: 711-718.
48. Grandsen WR, Eykyn SJ, Phillips Y. Pneumococcal bacteremia: 325 episodes diagnosed at St. Thomas Hospital. *Br Med J* 1985; 290: 505-508.
49. Conn H, Fessel JM. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Variations on a theme. *Medicine* 1971; 50: 161-197.
50. Chomet B, Gach BM. Lobar pneumonia and alcoholism: an analysis of thirty-seven cases. *Am J Med Sci* 1967; 253: 300-304.
51. Smith FE, Palmer DL. Alcoholism, infection and altered host defenses: a review of clinical and experimental observations. *J Chronic Dis* 1976; 29: 35-49.
52. MacGregor RR. Alcohol and immune defense. *JAMA* 1986; 256: 1.474-1.479.
53. Buchanan B, Smith JW. Variations in the hematologic and medical status of alcoholics. *Am J Med Sci* 1972; 263: 35-42.
54. Liu YK. Effects of alcohol on granulocytes and lymphocytes. *Semin Hematol* 1980; 17: 130-136.
55. McFarland W, Libre EP. Abnormal leukocytes response in alcoholism. *Ann Intern Med* 1963; 59: 865-877.
56. Ballard HS. Alcohol-associated pancytopenia with hypocellular bone marrow. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 865.
57. Shinji N, Mine H, Kunio K, Mizushima N, Matsuda T. Reversible bone marrow hypoplasia induce by alcohol. *Am J Hemat* 1991; 37: 120-123.
58. Spagnuolo PJ, MacGregor RR. Acute ethanol effect on chemotaxis and other components of host defense. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 24-31.
59. Gluckman SJ, Dvorak VC, MacGregor RR. Host defenses during prolonged alcohol consumption in controlled environment. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1.539-1.543.
60. Pickrell KL. The effect of alcoholic intoxication and ether anesthesia on resistance to pneumococcal infection. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1938; 68: 238-260.
61. Moses JM, Geschickter EH, Ebert RH. The relationship of enhanced permeability to leukocyte mobilization in delayed inflammation. *Br J Exp Pathol* 1968; 49: 386-394.
62. Brayton RG, Stokes PE, Schwartz MS et al. Effect of alcohol and various diseases on the leukocyte mobilization, phagocytosis and intracellular bacterial killing. *N Engl J Med* 1970; 282: 123-128.
63. MacGregor RR, Gluckam SG. Effect of acute alcohol intoxication on granulocyte mobilization and kinetics. *Blood* 1979; 52: 551-559.
64. Astry CL, Warr GA, Jakab GJ. Impairment of polymorphonuclear leukocyte immigration as a mechanism of alcohol induced suppression of pulmonary antibacterial defenses. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 113-117.
65. MacGregor RR, Spagnuolo PJ. Inhibition of granulocyte adherence by ethanol prednisone and aspirin measured with a new assay system. *N Engl J Med* 1974; 291: 642-646.
66. MacGregor RR, Gluckman SJ. Granulocyte function and patients admitted for withdrawal from alcohol. *J Infect Dis* 1978; 138: 747-753.
67. De Meo AN, Andersen BR. Defective chemotaxis associated with a serum inhibitor in cirrhotic patients. *N Engl J Med* 1972; 286: 735-740.
68. Feliu E, Gougerot MA, Hakim J et al. Blood polymorphonuclear dysfunction in patients with alcoholic cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 1977; 7: 571-577.

69. Van Epps DE, Strickland RG, Williams RC. Inhibitors of leukocyte chemotaxis in alcoholic liver disease. *Ann Intern Med* 1975; 59: 200-207.
70. Maderazo EG, Ward PA. Defective regulation of chemotaxis in cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1975; 85: 621-630.
71. Nolan JP. Alcohol as a factor in the illness of university service patients. *Am J Med Sci* 1965; 249: 135-142.
72. Hallengren B. Effect of alcohol on chemotaxis, adherence and phagocytosis of human PMNs. *Acta Med Scand* 1978; 204: 43-48.
73. Patti W Jareo, Laurel C Preheim. Ethanol ingestion impairs neutrophil bactericidal mechanisms against streptococcus pneumoniae. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 1.646-1.652.
74. Green GM, Jakab GJ, Low BR. Defense mechanisms of the respiratory membrane. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 479-514.
75. Louria DB. Susceptibility to infection during experimental alcoholic intoxication. *Trans Assoc Am Physicians* 1963; 76: 102-110.
76. Rimland D, Hand WL. The effect of ethanol macrophages. *J Lab Clin Med* 1980; 95: 918-926.
77. Rimland D. Mechanisms of ethanol-induced defects of alveolar macrophage function. *Alcoholism* 1983; 8: 73-76.
78. Snyder N, Bessof J, Dwyer J. Depressed cutaneous delayed hypersensitivity in alcoholic hepatitis. *Digest Dis* 1978; 23: 353-358.
79. Berenyi MR, Straus B. In vitro and in vivo studies of cellular immunity in alcoholic cirrhosis. *Am J Diag Dis* 1974; 119: 199-205.
80. Bjorkholm M. Immunological and hematological abnormalities in chronic alcoholism. *Acta Med Scand* 1980; 207: 197-200.
81. Long JM, Ruscher H, Hasselmann JP. Decreased autologous rosette-forming T-lymphocytes in alcoholic cirrhosis. *Int Arch Allergy. Appl Immunol* 1980; 61: 337-343.
82. Caiazza SS, Ovary Z. Effects of ethanol intake on the immune system of Guinea pigs. *J Stud Alcohol* 1976; 37: 959-964.
83. Eichner ER, Buchanan B, Smith JW. Variations in the hematologic and medical status of alcoholics. *Am J Med Sci* 1972; 263: 35-42.
84. Berenyi MR, Straus B. T. rosettes in alcoholic cirrhosis of the liver. *JAMA* 1975; 232: 44-46.
85. Tisman G, Herbert V. In vitro myelosuppression and immunosuppression by ethanol. *J Clin Invest* 1973; 51: 1.410-1.414.
86. Roselle GA, Mendenhall CL. Alteration of in vitro human lymphocyte function by ethanol, acetaldehyde and acetate. *J Clin Lab Immunol* 1982; 9: 33-37.
87. Glassman AB, Bennett CE, Randell CL. Effects of ethyl alcohol on human peripheral lymphocytes. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 540-542.
88. Wilson ID, Onstad G, Williams RC. Serum immunoglobulin concentration in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1969; 57: 59-67.
89. Smith WI, Van Thiel DH, Whiteside T. Altered immunity in male patients with alcoholic liver disease. *Alcoholism* 1980; 4: 199-206.
90. Rankin JG, Hale GS, Wilkinson P, O'Day DM, Santamaría JN, Babarczy G. Relationship between smoking and pulmonary disease in alcoholism. *Med J Aust* 1969; 1: 730-733.
91. Burch GE, De Pasquale N. Alcoholic lung disease-an hypothesis. *Am Heart J* 1966; 73: 147.
92. Saric M, Lucic-Palaic S, Horton RJM. Chronic nonspecific lung disease and alcohol consumption. *Environ Res* 1977; 14: 14-21.
93. Lange P, Groth S, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, Jensen G, Schnohr P. Pulmonary function is influenced by heavy alcohol consumption. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1.119-1.123.
94. Emirgil C, Sobol BJ, Heymann B, Shibusani K. Pulmonary function in alcoholic. *Am J Med* 1974; 57: 69-77.
95. Sarkar TK, Gupa VK. Pulmonary function in nonsmoking chronic alcoholics. *Postgrad Med* 1980; 67: 96-106.
96. Lyons DJ, Howward SV, Milledge JS, Peters TJ. Contribution of ethanol and cigarette smoking pulmonary dysfunction in chronic alcoholics. *Thorax* 1986; 41: 197-202.
97. Sparrow D, Rosner B, Cohen M, Weiss ST. Alcohol consumption and pulmonary function: a cross-sectional and longitudinal study. *Am Rev Respir Dis* 1982; 127: 735-738.
98. Garshick E, Segal MR, Worobec TG, Salekin CM, Miller MJ. Alcohol consumption and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 373-378.
99. Lange P, Groth S, Nyboe J, Appleyard J, Mortensen J, Jensen G et al. Chronic obstructive lung disease in Copenhagen: cross-sectional epidemiological aspects. *J Intern Med* 1989; 226: 25-32.
100. Emirgil C, Sobol BJ. Pulmonary function in former alcoholics. *Chest* 1977; 72: 45-51.
101. Cotes JE, Field GB. Impairment of function after portacaval anastomosis. *Lancet* 1968; 1: 952-955.
102. Ruff F, Hughes JMB, Stanley N, McCarthy D, Greene R, Aroffo A et al. Regional lung function in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1971; 50: 2.403-2.413.
103. Pratt PC, Vollmer RT. The beneficial effect of alcohol consumption on the prevalence and extent of centrilobular emphysema. A retrospective autopsy analysis. *Chest* 1984; 85: 372-377.
104. Gross P, Pfitzer EA, Tolker A, Babjak MA, Kaschak M. Experimental emphysema: its production with papain in normal and silicotic rats. *Arch Environ Health* 1965; 11: 50-58.
105. Mass B, Ikeda T, Meranze DR, Weinbaum G, Kimbel P. Induction of experimental emphysema: cellular and species specificity. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 384-391.
106. Hinman LM, Stevens CA, Matthey RA, Gee JB. Elastase and lysozyme activities in human alveolar macrophages: effects of cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 263-271.
107. Morse JO. Alpha₁ antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 1978; 299: 1.045-1.048.
108. Lellouch J, Claude JR, Martin JP, Orssaud G, Zaovi D, Bieth JG. Alcohol consumption and alpha₁ antiproteases. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 156S.
109. Lellouch J, Claude JR, Martin JP, Orssaud G, Zaovi D, Bieth JG. Smoking does not reduce the functional activity of serum alpha₁-proteinase inhibitor. An epidemiologic study of 719 healthy men. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 818-820.
110. Sachs CW, Christensen RH, Pratt PC, Lynn WS. Neutrophil elastase activity and superoxide production are diminished in neutrophils of alcoholics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1.249-1.255.
111. Janoff A. Elastases and emphysema current assessment of protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 417-433.
112. Frette C, Wei SM, Neukirch F, Sesboué R, Martin JP, Jacob MP et al. Relation of serum elastin peptide concentration to age, FEV₁ smoking habits, alcohol consumption, and protease inhibitor phenotype: an epidemiological study in working men. *Thorax* 1992; 47: 937-942.
113. Mendelson JH. Biologic concomitants of alcoholism. *N Engl J Med* 1970; 283: 24-71.
114. Lieber CS. Liver adaptation and injury in alcoholism. *N Engl J Med* 1973; 288: 356-362.
115. Rubin E. The spectrum of alcoholic liver injury. En: Gall EA, Mostofi FK, editores. *The liver*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1973; 199.
116. Bradley SE, Ingelfinger FJ, Bradley GP. Hepatic circulation in cirrhosis of the liver. *Circulation* 1952; 5: 419-429.
117. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology* 1997; 25: 1.282-1.284.
118. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122: 521-529.
119. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RAF et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 44-53.
120. Zipser RD, Hoefs JC, Speckart PF, Zia PK, Horton R. Prostaglandins: modulator of renal function and pressor resistance in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 895-900.
121. Caramelo C, Fernández-Gallardo S, Santos JC, Inarrea P, Sánchez-Crespo M, López-Novoa JM. Increased levels of platelet-activating factor in blood from patients with cirrhosis of the liver. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 7-11.
122. Ginés P, Jiménez W, Arroyo V, Naversa M, López C, Titó L. Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: plasma levels, cardiac release and splanchnic extration. *Hepatology* 1988; 8: 636-642.
123. Fallon MB, Abrams GA, Luo B. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997; 113: 606-614.

124. Mayoral V, Higenbottam T, Crenona G, Alexander G, Botan C, Jones G. Exhaled nitric oxide (NO) is elevated in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (Supl): 26.
125. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-521.
126. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991; 90: 693-700.
127. Rodriguez-Roisin R. Síndrome hepatopulmonar: un nuevo concepto. ¿Un tratamiento nuevo? Conferencia clínica. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 269-274.
128. Martini GA, Baltzer G, Arndt H. Some aspects of circulatory disturbances in cirrhosis of the liver. *Prog Liver Dis* 1972; 4: 231-250.
129. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, Beck KC, Plevak DJ, Rettke SR et al. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 543-551.
130. Kuo DJ, Schroeder RA, Vagelos RH, Valintine H, García G, Alfrey EJ et al. Volume mediated pulmonary responses in liver transplant candidates. *Clin Transplant* 1996; 10: 521-527.
131. Pietra GG, Edwards WD, Kay MJ, Rich S, Kernis J, Schloo B et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 1.198-1.219.
132. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 17-34.
133. Raffy O, Sleiman C, Vachieri F, Mal H, Roue C, Hadengue A et al. Refractory hypoxemia during liver cirrhosis: hepatopulmonary syndrome or "primary" pulmonary hypertension? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1.169-1.171.