

REPERCUSIÓN DE LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN EL APARATO RESPIRATORIO

Luis Puente Maestú, César Augusto Noriega Rocca, M^a Carmen Juárez Morales

RESUMEN

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) se observan alteraciones de la mecánica pulmonar y del intercambio de gases. El mecanismo principal es el hemodinámico, pero también juegan papeles relevantes el daño alveolar y la inestabilidad del control neural de la ventilación. La magnitud de estas alteraciones guarda relación con la gravedad de la enfermedad y, por tanto, su detección tiene un valor pronóstico. En este capítulo describiremos cómo afectan las alteraciones cardiacas a la función pulmonar y aquellas enfermedades primariamente cardiacas que tienen una repercusión directa sobre el campo de actividad del neumólogo, como son el edema agudo de pulmón, la hipertensión pulmonar secundaria y la toxicidad por amiodarona.

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN VENTILATORIA

La insuficiencia cardiaca disminuye la distensibilidad pulmonar⁽¹⁾ debido fundamentalmente al edema intersticial y a la cardiomegalia, pero también juegan un papel la congestión vascular, el aumento de la tensión superficial alveolar, la inhomogeneidad de la ventilación y la activación de elementos contráctiles^(1,2).

Flujos y volúmenes

El patrón funcional pulmonar en la ICC varía con la gravedad de la enfermedad y los cambios agudos de la presión venosa pulmonar. Aunque existen pocos estudios, parece que en la ICC aguda⁽⁴⁾ es frecuente observar una obstrucción del flujo aéreo (relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad

vital forzada, FEV₁/FVC reducida)^(3,4). Light y George, por ejemplo, comunicaron un FEV₁/FVC medio de 0,66 en no fumadores con ICC aguda, que mejoró a más de 0,7 con tratamiento.

Además tanto en la ICC aguda como en la crónica se observa una reducción de los volúmenes pulmonares (restricción)⁽⁵⁾ que puede mejorar hasta un 30 % con el tratamiento⁽⁴⁻⁹⁾. La mayoría de las intervenciones que tienen un impacto considerable en la reducción de contenido de líquido pulmonar mejoran la restricción⁽⁴⁻⁹⁾, por lo que el acúmulo de fluido en el intersticio parece el principal mecanismo involucrado; sin embargo, también hay pruebas de que la reducción del tamaño cardiaco puede jugar un papel^(9,10).

Intercambio de gases

Lesión alveolar. Para el intercambio de gases óptimo, la unidad alveolocapilar tiene que ser fina, resistente y estar “seca”. Como se ve en la figura 1, el drenaje del fluido alveolar depende de la integridad de los neumocitos II. En condiciones experimentales, cuando se provoca una sobrecarga de volumen capilar que produce alteraciones de la difusión, se observa no sólo una extravasación del fluido al espacio intersticial, sino también lesiones ultraestructurales de la membrana⁽¹¹⁾, y también se elevan los niveles de las proteínas A y B del surfactante y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) –que son marcadores de lesión de la barrera alveolocapilar⁽¹²⁾ y pueden persistir elevados hasta 3 días después de la resolución del edema– dato sugestivo de la persistencia de la lesión epitelial alveolar.

Remodelado de la barrera alveolocapilar. Si la agresión por aumento de presión hidrostá-

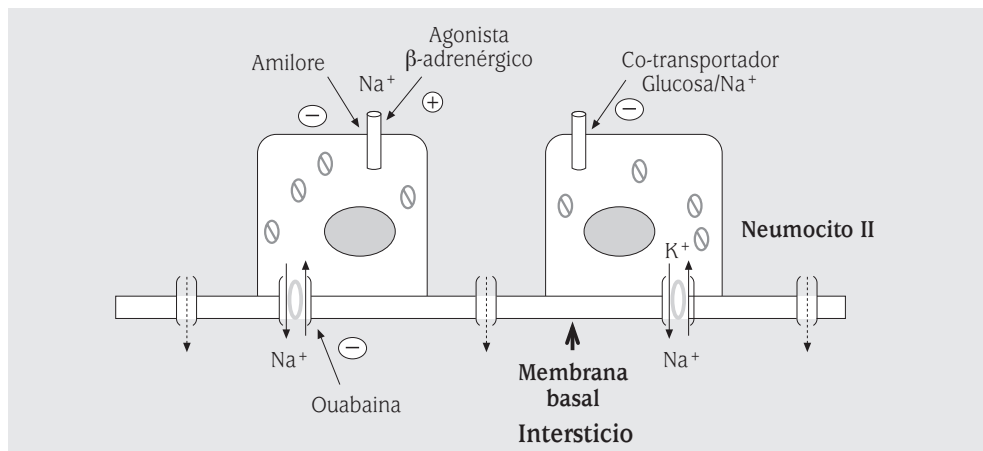


FIGURA 1. Extracción de agua del fluido alveolar. El ion sodio (Na⁺) entra por la membrana apical de los neumocitos II a través de unos canales epiteliales sensibles a amiloride y del co-transportador de glucosa y Na⁺. El Na⁺ pasa a través de la membrana basal a intersticio a través de la bomba activa Na⁺/K⁺. El gradiente osmótico generado extrae el agua del alveolo. En la insuficiencia cardiaca y otras enfermedades, este mecanismo se altera, predisponiendo a los pacientes a desarrollar edema con independencia del balance hidrostático.

tica persiste, la barrera alveolocapilar se engrosa debido al depósito de colágeno tipo IV (el componente principal de la lámina densa que existe entre las células endotelial y epitelial)⁽¹⁵⁾. Esta remodelación, por un lado, protege contra el desarrollo de edema intersticial, pero por otro, aumenta la distancia de difusión de gas⁽¹⁴⁾.

Relevancia clínica. En la ICC se observa una DLco baja tanto en valor absoluto como normalizada para el volumen alveolar (DLco/VA) que guarda una relación directa con la gravedad de la enfermedad⁽¹⁵⁾. Para un volumen alveolar y concentración de hemoglobina determinados, la difusión del gas (DL) depende de dos resistencias dispuestas en serie de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{DLco} = \frac{1}{Dm} + \frac{1}{\Theta co \times VC}$$

donde Dm es la difusibilidad a través de la membrana, Θ es la afinidad de la hemoglobina por el gas y Vc el volumen de sangre capilar. En la ICC, la reducción de la DLco se debe a una reducción de la Dm (que depende de la estructura de la barrera alveolocapilar) y no a la alteración del volumen capilar, que en

general tiende a estar algo aumentado⁽¹⁵⁾. La causa principal de estas alteraciones en la ICC crónica parece ser la acumulación de líquido en el alveolo, pero más por lesión epitelial que altera el mecanismo de bombeo de Na⁺ desde la superficie alveolar (Fig. 1) que por aumento de la presión hidrostática, como parece deducirse de la observación de que en pacientes con ICC, el producir una sobrecarga aguda líquida con suero fisiológico que no incrementa las presiones "en cuña" ni auricular derecha altera la DLco, cosa que no ocurre con infusiones de glucosa⁽¹⁶⁾. En contraste con la obstrucción bronquial que a veces se observa en la ICC aguda, y que mejora con el tratamiento, la DLco tiende a persistir baja tras la mejoría, lo que sugiere que la reducción de la DLco también se debe a cambios estructurales o funcionales persistentes⁽¹⁷⁾. La Dm puede, por tanto, considerarse como un marcador indirecto de daño pulmonar.

Las anomalías pulmonares, y específicamente los de la capacidad de difusión, podrían explicar algunos de los síntomas y limitación funcional encontrados en la ICC. En particular, la Dm se correlaciona con el consumo de oxí-

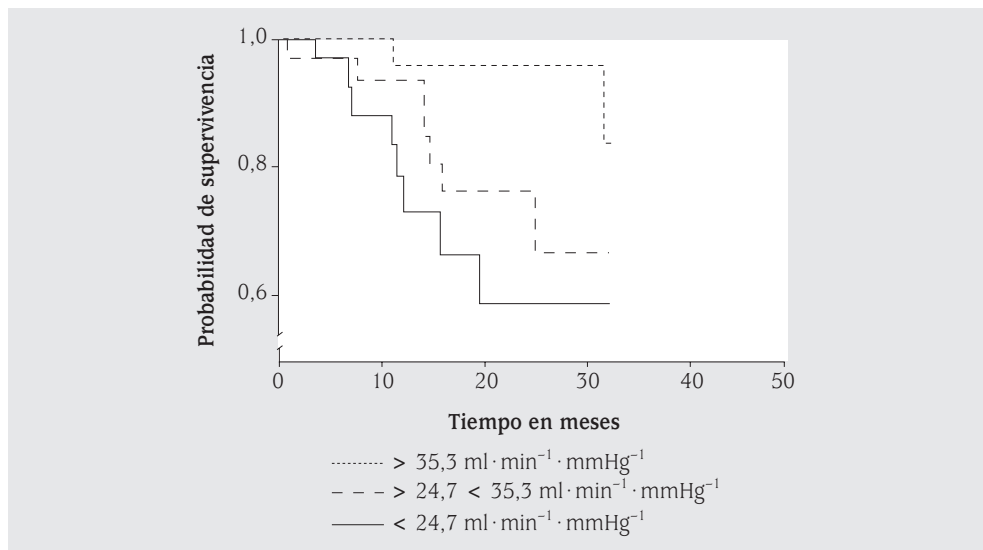


FIGURA 2. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de acuerdo con la constante de difusión de membrana (D_m). Reproducido con permiso del editor⁽²⁰⁾.

geno pico en ejercicio^(15,16). La correlación, sin embargo, es aún mayor entre D_m y el exceso de ventilación con respecto a la producción de CO_2 , típica de estos pacientes⁽¹⁸⁾. Está documentado que el ejercicio produce una reducción significativa y persistente de la DLco , D_m y D_m/V_c ⁽¹⁹⁾ que se ha atribuido a edema pulmonar subclínico. Este edema puede aumentar la sensación de disnea mediante la activación de las fibras aferentes de los receptores J.

Desde el punto de vista clínico, en un estudio en el que se investigó el papel de los volúmenes pulmonares y la DLco y sus componentes como factores pronósticos de la ICC, la D_m fue el único predictor independiente de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca (Fig. 2)⁽²⁰⁾. Se ha comunicado un efecto específico favorable sobre la DLco y D_m de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)⁽⁸⁾, que parece estar relacionado más con la modulación del *turnover* de colágeno y la reducción de la permeabilidad endotelial, que con la reducción de la presión capilar pulmonar⁽²¹⁾ y podrían por tanto ser de elección en los pacientes con alteraciones del D_m . En este sentido, un hecho curio-

so es que se ha detectado una relación entre la DLco y ciertos polimorfismos de la ECA⁽²²⁾.

Ineficiencia ventilatoria durante el ejercicio

La intolerancia al ejercicio y la disnea son manifestaciones muy relevantes de la ICC. Los pacientes con ICC tienen requerimiento ventilatorio excesivo durante el ejercicio (aumento de la relación $V'_E/V'\text{CO}_2$), una variable que ha recibido mucha atención en los últimos años debido a su gran impacto en la estratificación del riesgo y predicción pronóstica^(23,24). El aumento de los requerimientos ventilatorios tiene dos causas: por un lado, una ventilación más ineficiente (aumento del espacio muerto) y por otro, la hiperventilación (reducción de la presión arterial de CO_2) por acidosis láctica precoz y por una sensibilidad anormalmente elevada de los reflejos control de la ventilación, tanto a nivel de los quimiorreceptores como de los ergorreceptores musculares. Ha habido cierta controversia en cuanto a la contribución relativa de las mismas^(6,25,26), pero ambas participan de alguna manera en todos los pacientes. La pendiente $V'_E/V'\text{CO}_2$ tiene un valor pronóstico de primer orden, que parece incluso superior

al consumo de oxígeno pico^(6,27), probablemente porque este índice es independiente del esfuerzo. La mayoría de las investigaciones han propuesto un umbral pendiente $V'_E/V'CO_2$ de 34.

Varias intervenciones para la ICC han demostrado que afectan la pendiente $V'_E/V'CO_2$, entre ellos terapias farmacológicas, como los IECAS⁽⁸⁾, los β -bloqueantes^(8,28) y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5^(8,29). En conjunto, la reducción de la pendiente $V'_E/V'CO_2$ en los estudios farmacológicos oscila entre 2 y 5 unidades. Reducciones de alrededor de 5 unidades se han observado con entrenamiento muscular en pacientes con disfunción ventricular⁽³⁰⁾ y similar magnitud se ha observado con resincornización cardíaca⁽³¹⁾. Estas observaciones apoyan el uso de la monitorización de la pendiente $V'_E/V'CO_2$ para evaluar la respuesta al tratamiento de la ICC. Hasta la fecha, sin embargo, no se ha investigado si los cambios de la pendiente $V'_E/V'CO_2$ con el tratamiento se traducen en mejorías de supervivencia.

VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN EL EDEMA AGUDO DE PULMÓN

El edema agudo de pulmón (Fig. 3) (EAP) es una emergencia médica y la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), añadida al tratamiento médico convencional (mórficos, anticoagulación, nitratos, diuréticos, agentes inotrópicos) se ha mostrado beneficioso para estos pacientes. En el EAP se han utilizado dos modalidades. Una es la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), que se caracteriza porque se administra la misma presión tanto en inspiración como en espiración. Otra es la BiPAP (presión positiva en la vía aérea bi-nivel) es una verdadera ventilación ya que se aplican dos niveles de presión, uno inspiratorio (IPAP) y otro espiratorio (EPAP), siendo la presión de soporte inspiratorio la diferencia entre ambas.

Efectos de la ventilación con presión positiva sobre la función cardíaca

El aumento en la presión intratorácica, por un lado, disminuye el retorno venoso (precarga) ventricular derecha e izquierda y por otro



FIGURA 3. Infiltrado perihiliar en “alas de mariposa” típico del edema agudo de pulmón.

aumenta la presión pericárdica, reduciendo la presión tras mural (postcarga)⁽³²⁾. Además produce una reducción refleja de la frecuencia cardíaca por distensión del pulmón⁽³²⁾. La consecuencia es un aumento del gasto cardíaco⁽³²⁾.

Eficacia clínica

Existe bastante evidencia de calidad procedente de metaanálisis y ensayos aleatorios que demuestran que la VMNI disminuye la necesidad de intubación y mejora el patrón respiratorio y el intercambio de gases en el edema pulmonar cardiogénico^(33,34). Varios estudios sugieren que la VMNI puede ser especialmente beneficiosa para los pacientes con hiper-capnia^(33,34); sin embargo el efecto sobre la mortalidad no está claro. En una reciente revisión sistemática que describía dos metaanálisis⁽³⁵⁾:

- En el primer metaanálisis de 13 ensayos (1.369 pacientes) encontraron que los pacientes que recibieron CPAP, además de la atención estándar tenían una mortalidad hospitalaria menor que los que recibieron sólo la atención estándar (10,3% frente a 15,8%, RR 0,64, 95% IC 0,44-0,92).
- El segundo meta-análisis de nueve ensayos aleatorios (1.091 pacientes) encontraron que los pacientes que recibieron BiPAP además de la atención estándar tenían menor mortalidad hospitalaria que los que reci-

bieron la atención estándar solamente, pero no se alcanzó la significación estadística (9,6% frente a 11,9%, RR: 0,82, IC 95 0,58-1,15). Este metaanálisis, a pesar del número de pacientes, no tenía suficiente poder estadístico para excluir un efecto clínicamente importante en la supervivencia y por tanto, no cierra esta cuestión.

Indicaciones

La VMNI es una opción en pacientes que responden insuficientemente al tratamiento convencional, que tengan taquipnea, desaturación de oxígeno mantenida o retengan CO₂. Son contraindicaciones la insuficiencia respiratoria grave, la inestabilidad hemodinámica (presión sistólica arterial menor de 90 mmHg a pesar del tratamiento), la afectación neurológica, las deformidades faciales, cirugías recientes de la cavidad oral, esófago y estómago y la falta de cooperación del paciente.

HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Insuficiencia ventricular izquierda

Epidemiología. La insuficiencia cardiaca es una enfermedad común en los países occidentales y su incidencia en mayores de 65 años es de 10/1.000 personas/año⁽⁵⁶⁾, y la hipertensión pulmonar (HTP) secundaria a cardiopatía es frecuente, ya que está presente en el 30-40% de los pacientes con cardiopatía izquierda⁽⁵⁷⁾. Se asocia, aunque con mucha variabilidad, a la disfunción diastólica y a la patología mitral en mayor medida que a la disfunción sistólica⁽⁵⁶⁾.

Fisiopatología. La HTP secundaria a cardiopatía se produce por aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo o de la presión de aurícula izquierda (secundaria a patología en la válvula mitral), con la consiguiente elevación de presión en los capilares pulmonares venosos que se transmite a la arteria pulmonar en forma pasiva causando HTP, pudiendo producir en las etapas avanzadas de la enfermedad cambios irreversibles de los vasos arteriales pulmonares (arteriopatía ple-

xogénica) comprometiendo finalmente el corazón derecho.

Diagnóstico. Se sospecha de HTP secundaria cuando en una enfermedad primariamente ventricular izquierda aparecen síntomas o signos de insuficiencia cardiaca derecha como ingurgitación yugular, hepatomegalia, ascitis, edema en extremidades inferiores, onda "a" yugular, signos de HTP como el aumento del segundo tono pulmonar, el clic sistólico pulmonar o alteraciones sugestivas en la radiografía de tórax o el electrocardiograma (ECG). La confirmación se lleva a cabo mediante ecocardiografía. Esta prueba nos permite estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) a partir de la velocidad de regurgitación de la tricúspide, proporciona información sobre posibles causas cardiacas y nos permite valorar además la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, la afectación valvular y detectar la presencia de shunt sistémico-pulmonar; la prueba proporciona además información sobre las consecuencias de la HTP en función del corazón derecho⁽⁵⁷⁾. En la HTP secundaria a cardiopatía izquierda, el cateterismo derecho está indicado solamente en el caso de dudas diagnósticas sobre el origen.

Tratamiento. El tratamiento de la HTP secundaria a cardiopatía izquierda es el de la enfermedad subyacente. Son pocos estudios que han examinado el papel de los fármacos específicos. El óxido nítrico reduce la PAP, pero aumenta también la presión telediastólica de aurícula izquierda (presión de enclavamiento) aumentando el riesgo de edema pulmonar⁽⁵⁸⁾. Los ensayos clínicos con epoprostenol y bosentán se han tenido que detener por la mayor incidencia de eventos adversos en comparación con la terapia convencional^(58,59). Un pequeño estudio reciente sugiere que el sildenafil puede mejorar la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, pero no hay datos de supervivencia⁽⁵⁸⁾.

Hipertensión arterial pulmonar secundaria a cardiopatía congénita en adultos

Epidemiología. Las cardiopatías congénitas que producen HTP, pueden ser simples (comu-

nicación interauricular, comunicación inter-ventricular, ductus arterioso permeable) o complejas (canal auriculoventricular, truncus arteriosus, corazón univentricular). La comunicación interauricular (CIA) es la lesión congénita más frecuente en los adultos después de la válvula aórtica bicúspide. A menudo permanece asintomática hasta la edad adulta o se presenta como una de sus complicaciones potenciales como insuficiencia ventricular derecha, arritmias auriculares, embolia paradójica, absceso cerebral o la hipertensión pulmonar, que puede provocar un cortocircuito de derecha a izquierda (síndrome de Eisenmenger) y llegar a ser irreversible⁽⁴⁰⁾.

Fisiopatología. Aunque las CIA tienen varias localizaciones anatómicas distintivas, su fisiopatología es similar. Si la CIA es pequeña la presión auricular izquierda se mantiene ligeramente superior a la presión de la aurícula derecha, lo que produce un flujo continuo de sangre oxigenada a través del defecto que dependerá de su tamaño y la distensibilidad relativa de los lados derecho e izquierdo del corazón.

El flujo a través de la CIA constituye un "circuito inútil" a través de la aurícula derecha, el ventrículo derecho, la circulación pulmonar, la aurícula izquierda y a través del defecto, de nuevo a la aurícula derecha. El flujo pulmonar en relación al flujo sistémico puede ser de hasta 8:1, pero en los adultos jóvenes asintomáticos suele estar en el rango de 2:1 a 5:1. La sobrecarga de volumen del lado derecho es bien tolerada por lo general durante años, pero con el tiempo se desarrolla una arteriopatía pulmonar con la aparición de la hipertensión pulmonar progresiva y su secuela, el síndrome de Eisenmenger, con insuficiencia del ventrículo derecho y el cortocircuito de derecha a izquierda. La velocidad de desarrollo de la hipertensión pulmonar es muy variable y depende no sólo del tamaño y la duración de la derivación sino también de factores individuales desconocidos.

Diagnóstico. Se estima que la mayoría de los pacientes con CIA con "shunt" significativo (flujo pulmonar/sistémico > 2:1) tendrá síntomas y requerirá corrección quirúrgica antes

de los 40 años⁽⁴¹⁾. Sin embargo, algunos pacientes no desarrollan síntomas hasta los 60 años de edad o mayores⁽⁴²⁾. Los síntomas iniciales de una CIA pueden ser leves y pasar desapercibidos. Los pacientes se pueden presentar con arritmias auriculares, intolerancia al ejercicio, disnea, fatiga e insuficiencia cardiaca manifiesta. Más de la mitad de los adultos con CIA tiene disnea⁽⁴¹⁾. En la auscultación es característico el desdoblamiento fijo del segundo tono y puede oírse un soplo mesosistólico dependiendo del flujo. El desarrollo del síndrome de Eisenmenger se manifiesta por un cuadro típico de insuficiencia ventricular derecha (elevación de la presión venosa yugular, congestión hepática y edemas), además de cianosis, acropaquias y la auscultación característica de la HP (refuerzo del S2 y posible soplo diastólico pulmonar y sistólico mitral). El ECG puede ser normal o mostrar bloqueo AV de primer grado, bloqueo de rama derecha, sobrecarga ventricular o auricular derecha. Por encima de los 30 años son frecuentes las arritmias auriculares especialmente la fibrilación auricular. La radiografía de tórax suele mostrar dilatación de la aurícula y ventrículo derechos y arterias pulmonares. También se puede ver redistribución del flujo a los vasos superiores. El aspecto radiológico de los pacientes diagnosticados en la edad adulta puede ser atípico incluyendo vascularización normal, hipertensión venosa y arterial pulmonar e incluso aumento de aurícula izquierda y edema pulmonar⁽⁴³⁾. El diagnóstico se suele hacer por ecocardiografía y ocasionalmente por cateterismo con oximetría.

Tratamiento. En los pacientes con síndrome de Eisenmenger se debe evitar cualquier factor que pueda desestabilizar su situación fisiológica, tales como alturas importantes, ejercicio intenso o embarazo. La anticoagulación está contraindicada dada la predisposición a la diátesis hemorrágica⁽³⁸⁾. Se han visto beneficios con el óxido nítrico inhalado, el sildenafil y el epoprostenol, aunque el uso de este último está limitado por los efectos secundarios⁽⁴⁰⁾. El bosentán ha mostrado mejoría

clínica y hemodinámica⁽⁴⁴⁾. El trasplante de pulmón con reparación del defecto cardíaco o el trasplante corazón-pulmón combinado es una opción de tratamiento para los pacientes con el síndrome de Eisenmenger que presentan marcadores de mal pronóstico (síncope, insuficiencia cardíaca derecha refractaria, clase funcional III o IV de la NYHA o hipoxemia severa). Debido a que el éxito del trasplante de pulmón es relativamente limitado (supervivencia a los 3 y 5 años del 45 y 35 respectivamente)⁽³⁸⁾ y a la razonablemente buena supervivencia de los pacientes con tratamiento médico, es imperativo extremar la precaución en la selección de pacientes para el trasplante.

TOXICIDAD PULMONAR AMIODARONA

Epidemiología

La amiodarona es un análogo estructural de la hormona tiroidea, clasificado como antiarrítmico de clase III eficaz ante una amplia variedad de arritmias cardíacas. La toxicidad pulmonar inducida por amiodarona (TPIA) por lo general se relaciona más estrechamente con la dosis acumulada total que con los niveles del fármaco en suero⁽⁴⁵⁾, por ello se suele producir varios meses o varios años después del inicio de la terapia⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, hay casos anecdóticos de toxicidad pulmonar grave en plazo tan breve como dos semanas de tratamiento⁽⁴⁶⁾. Los reportes iniciales de tratamientos con amiodarona a dosis por lo general ≥ 400 mg/día mostraban una incidencia del 5% al 15% de toxicidad pulmonar⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, la incidencia es menor si se usan dosis de mantenimiento más bajas, como ilustra un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos con 1.465 pacientes en total, en los que se compararon con placebo dosis bajas de amiodarona (media 150 a 330 mg/día) durante un mínimo de un año⁽⁴⁸⁾, y sólo se encontró una tendencia no significativa hacia una mayor incidencia de toxicidad pulmonar con amiodarona (1,9% frente a 0,7%, odds ratio [OR] 2,2, intervalo de confianza del 95% [IC] del 0,9 a 5,3).

Fisiopatología

La fisiopatología de la TPIA no está totalmente dilucidada. Se han descrito dos posibles mecanismos, el efecto tóxico directo y la hipersensibilidad. Cierta susceptibilidad genética individual puede jugar también un papel importante⁽⁴⁹⁾.

Presentaciones clínicas

Hay varias formas de TPIA incluyendo neumonitis intersticial crónica, neumonía organizada, síndrome de distrés respiratorio agudo y nódulo/masa pulmonar solitarios. Un hallazgo característico en todos los pacientes es la presencia en los alveolos de numerosos macrófagos espumosos llenos de complejos amiodarona-fosfolípidos⁽⁴⁷⁾. Los estudios ultraestructurales muestran cuerpos de inclusión mielínicos en el tejido afectado⁽⁴⁷⁾.

Neumonitis intersticial crónica. Es la presentación más común de enfermedad pulmonar inducida por amiodarona. Se caracteriza por un comienzo insidioso con tos no productiva, disnea y pérdida de peso. La radiografía de tórax revela opacidades intersticiales focales o difusas (Fig. 4). El cuadro generalmente aparece (o es reconocido) tras dos o más meses de tratamiento, especialmente en pacientes en los que la dosis de amiodarona supera los 400 mg por día⁽⁴⁵⁾.

Neumonía organizada. La organización de la neumonía (con o sin bronquiolitis obliterante) se observa en aproximadamente el 25% de los casos de toxicidad pulmonar por amiodarona⁽⁵⁰⁾. Esta forma de presentación es más aguda que el de neumonitis intersticial. Se caracteriza por una tos no productiva, dolor torácico pleurítico, fiebre, disnea, e irregulares opacidades alveolares en la radiografía de tórax, que pueden confundirse con un proceso infeccioso.

Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Es una forma rara, pero potencialmente fatal de la toxicidad pulmonar por amiodarona. Se ha informado en pacientes tratados con amiodarona que han sido sometidos a cirugía o angiografía pulmonar⁽⁵¹⁾. Se ha postulado que



FIGURA 4. Radiografía de tórax de un paciente con infiltrado pulmonar intersticial, asimétrico y bilateral por toxicidad por amiodarona.

la amiodarona podría sensibilizar a estas personas a concentraciones de oxígeno inspirado altas o a medios de contraste yodados. En consecuencia, se recomienda controlar estrechamente la concentración de oxígeno (FiO_2) en pacientes tratados con amiodarona y sopesar con cuidado la cirugía, especialmente si existe disfunción pulmonar preoperatoria.

Masa pulmonar solitaria. Se han descrito casos de masas pulmonares que simulan cánceres pulmonares⁽⁵²⁾.

Diagnóstico

La espirometría suele dar un patrón restrictivo, pero la prueba de función respiratoria más sensible y que se altera más precozmente es la DLco. Su normalidad sirve para descartar afectación pulmonar por este fármaco⁽⁵³⁾. El diagnóstico se basa en la aparición de síntomas nuevos o empeoramiento de los ya presentes, infiltrados nuevos en la radiografía, deterioro funcional ($VC > 15\%$, $DLco > 20\%$), la presencia de macrófagos espumosos en el lavado bronquioalveolar (que sólo indicarían exposición, pero su ausencia haría poco probable el diagnóstico)⁽⁵⁴⁾. También es relativamente característica en el BAL la linfocitosis acusada $CD8+$. La biopsia pulmonar muestra la existencia de fibrosis septal de distribución irregular acompañada de fenómenos de neumonía organiza-

da con abundantes folículos linfoides y frecuentes macrófagos espumosos alveolares, y la mejoría tras retirar el fármaco⁽⁵⁴⁾.

Tratamiento

Consiste en la supresión del fármaco y en los casos más sintomáticos se suele añadir corticoides (40-60 mg retirándolos progresivamente en 6 meses). La recuperación y mejoría de las pruebas de función se observa en los meses siguientes a la supresión del fármaco. El pronóstico suele ser favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Myers J, Salleh A, Buchanan N, Smith D, Neutel J, Bowes E, Froelicher VF. Ventilatory mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J.* 1992;124:710-719.
2. Parker GW, Gorlin R. Immediate exercise vital capacity: a measure of increased pulmonary capillary pressure. *Am J Med Sci.* 1969;257:365-369.
3. Hales CA, Kazemi H. Clinical significance of pulmonary function tests. Pulmonary function after uncomplicated myocardial infarction. *Chest.* 1977;72:350-358.
4. Light RW, George RB. Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch Intern Med.* 1983;143:429-433.
5. Morris MJ, Smith MM, Clarke BG. Lung mechanics after cardiac valve replacement. *Thorax.* 1980;35:453-460.
6. Wasserman K, Zhang YY, Gitt A, Belardinelli R, Koike A, Lubarsky L, Agostoni PG. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation.* 1997;96:2221-2227.
7. Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M, Doria E, Salvioni A, Perego G, Lauri G, Giraldi F, Grazi S, Guazzi MD. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:424-431.
8. Guazzi M, Marenzi G, Alimento M, Contini M, Agostoni P. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with enalapril in chronic heart failure and counteracting effect of aspirin. *Circulation.* 1997;95:1930-1936.
9. Olson TP, Beck KC, Johnson JB, Johnson BD. Competition for intrathoracic space reduces lung capacity in patients with chronic heart failure: a radiographic study. *Chest.* 2006;130:164-171.

10. Hosenpud JD, Stibolt TA, Atwal K, Shelley D. Abnormal pulmonary function specifically related to congestive heart failure: comparison of patients before and after cardiac transplantation. *Am J Med.* 1990;88:493-496.
11. Conforti E, Fenoglio C, Bernocchi G, Bruschi O, Miserocchi GA. Morpho-functional analysis of lung tissue in mild interstitial edema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282:L766-L774.
12. De Pasquale CG, Arnolda LF, Doyle IR, Grant RL, Aylward PE, Bersten AD. Prolonged alveolocapillary barrier damage after acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2003;31:1060-1067.
13. Townsley MI, Fu A, Mathieu-Costello O, West JB. Pulmonary microvascular permeability. Responses to high vascular pressure after induction of pacing-induced heart failure in dogs. *Circ Res.* 1995;77:317-325.
14. Lee YS. Electron microscopic studies on the alveolar-capillary barrier in the patients of chronic pulmonary edema. *Jpn Circ J.* 1979;43:945-954.
15. Puri S, Baker BL, Dutka DP, Oakley CM, Hughes JM, Cleland JG. Reduced alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure. Its pathophysiological relevance and relationship to exercise performance. *Circulation.* 1995;91:2769-2774.
16. Guazzi M, Agostoni P, Bussotti M, Guazzi MD. Impeded alveolar-capillary gas transfer with saline infusion in heart failure. *Hypertension.* 1999;34:1202-1207.
17. Mettauer B, Lampert E, Charloux A, Zhao QM, Epailly E, Oswald M, Frans A, Piquard F, Lonsdorfer J. Lung membrane diffusing capacity, heart failure, and heart transplantation. *Am J Cardiol.* 1999;83:62-67.
18. Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD. Alveolar-capillary membrane conductance is the best pulmonary function correlate of exercise ventilation efficiency in heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:1017-1022.
19. Agostoni P, Cattadori G, Bianchi M, Wasserman K. Exercise-induced pulmonary edema in heart failure. *Circulation.* 2003;108:2666-2671.
20. Guazzi M, Pontone G, Brambilla R, Agostoni P, Reina G. Alveolar-capillary membrane gas conductance: a novel prognostic indicator in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2002;23:467-476.
21. Guazzi M, Agostoni P, Guazzi MD. Modulation of alveolar-capillary sodium handling as a mechanism of protection of gas transfer by enalapril, and not by losartan, in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:398-406.
22. Abraham MR, Olson LJ, Joyner MJ, Turner ST, Beck KC, Johnson BD. Angiotensin-converting enzyme genotype modulates pulmonary function and exercise capacity in treated patients with congestive stable heart failure. *Circulation.* 2002;106:1794-1799.
23. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev.* 2008;13:245-269.
24. Guazzi M, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Ben-simhon D, Chase P, Arena R. The added prognostic value of ventilatory efficiency to the Weber classification system in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2008;129:86-92.
25. Guazzi M, Marenzi G, Assanelli E, Perego GB, Cattadori G, Doria E, Agostoni PG. Evaluation of the dead space/tidal volume ratio in patients with chronic congestive heart failure. *J Card Fail.* 1995;1:401-408.
26. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1585-1590.
27. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, Snader CE, Hoercher K, Young JB, Lauer MS. Ventilatory and heart rate responses to exercise: better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation.* 1999;100:2411-2417.
28. Witte KK, Thackray S, Nikitin NP, Cleland JG, Clark AL. The effects of long-term beta-blockade on the ventilatory responses to exercise in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:612-617.
29. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2136-2144.
30. Myers J, Dziekan G, Goebbels U, Dubach P. Influence of high-intensity exercise training on the ventilatory response to exercise in patients with reduced ventricular function. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31:929-937.
31. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR. Effects of cardiac resynchronization on disease progression

- in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004; 110: 2864-2868.
32. Chadda K, Annane D, Hart N, Gajdos P, Raphael JC, Lofaso F. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2002;30:2457-2461.
 33. Rasanen J, Heikkila J, Downs J, Nikki P, Vaisanen I, Viitanen A. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol*. 1985;55:296-300.
 34. Kelly CA, Newby DE, McDonagh TA, Mackay TW, Barr J, Boon NA, Dargie HJ, Douglas NJ. Randomised controlled trial of continuous positive airway pressure and standard oxygen therapy in acute pulmonary oedema; effects on plasma brain natriuretic peptide concentrations. *Eur Heart J*. 2002;23:1379-1386.
 35. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010;152:590-600.
 36. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1119-1126.
 37. Barbera JA, Escribano P, Morales P, Gomez MA, Oribe M, Martinez A, Roman A, Segovia J, Santos F, Subirana MT. Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus Statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC). *Arch Bronconeumol*. 2008;44:87-99.
 38. Galie N, Palazzini M, Leci E, Manes A. Current therapeutic approaches to pulmonary arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:708-724.
 39. Handoko ML, de Man FS, Vonk-Noordegraaf A. The rise and fall of endothelin receptor antagonists in congestive heart failure. *Eur Respir J*. 2011; 37:484-485.
 40. Bouzas B, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:465-469.
 41. Rostad H, Sorland S. Atrial septal defect of secundum type in patients under 40 years of age. A review of 481 operated cases. Symptoms, signs, treatment and early results. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;13:123-127.
 42. John Sutton MG, Tajik AJ, McGoon DC. Atrial septal defect in patients ages 60 years or older: operative results and long-term postoperative follow-up. *Circulation*. 1981;64:402-409.
 43. Sanders C, Bittner V, Nath PH, Breatnach ES, Soto BS. Atrial septal defect in older adults: atypical radiographic appearances. *Radiology*. 1988;167:123-127.
 44. Az-Caraballo E, Gonzalez-Garcia AE, Renones M, Sanchez-Recalde A, Garcia-Rio F, Oliver-Ruiz JM. Long-term bosentan treatment of complex congenital heart disease and Eisenmenger's syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1046-1049.
 45. Martin W J, Rosenow, EC, III. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part I). *Chest*. 1988;93:1067-1075.
 46. Kharabsheh S, Abendroth CS, Kozak M. Fatal pulmonary toxicity occurring within two weeks of initiation of amiodarone. *Am J Cardiol*. 2002; 89:896-898.
 47. Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med*. 1987; 316:455-466.
 48. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Arch Intern Med*. 2000;160:1741-1748.
 49. Stelfox HT, Ahmed SB, Fiskio J, Bates DW. Monitoring amiodarone's toxicities: recommendations, evidence, and clinical practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:110-122.
 50. Valle JM, Alvarez D, Antunez J, Valdes L. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: a rare aetiology. *Eur Respir J*. 1995;8:470-471.
 51. Van MW, Coolen L, Malysse I, Lacquet LM, Deneffe GJ, Demedts NG. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest*. 1994;105:1642-1645.
 52. Piccione W Jr, Faber LP, Rosenberg MS. Amiodarone-induced pulmonary mass. *Ann Thorac Surg*. 1989;47:918-919.
 53. Camus P, Martin WJ, Rosenow, III EC. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*. 2004;25:65-75.
 54. Costabel U, Uzaslan E, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med*. 2004;25:25-35.