

hipertensión pulmonar

Actualización en hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda: diagnóstico y tratamiento

Update in pulmonary hypertension due to left heart disease: diagnosis and treatment

M. Sánchez García, I. García Lunar, I. Sayago Silva, M. Gómez Bueno, J. Segovia
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid)

Introducción: de los conceptos clásicos al Simposio Mundial de Niza de 2013

La hipertensión pulmonar (HTP) asociada a cardiopatía izquierda se considera la causa más frecuente de hipertensión pulmonar. Pese a ello, los estudios epidemiológicos y los ensayos de terapias farmacológicas dirigidos a este grupo son menos numerosos que los dedicados a otras formas de HTP, como la hipertensión «arterial» pulmonar. Este tipo de HTP forma el grupo 2 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (Dana Point, 2008), en la que se define como grupo 1 la hipertensión arterial pulmonar, como grupo 3 la secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxemia, como grupo 4 la HTP secundaria a enfermedad tromboembólica crónica y como grupo 5 la de etiología incierta o multifactorial. Dentro del grupo 2 encontramos tres categorías de HTP: la debida a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, la causada por disfunción diastólica y la originada por enfermedad valvular izquierda. En la clínica, es frecuente que varias de estas causas estén presentes simultáneamente¹.

El uso de la velocidad de regurgitación tricuspídea mediante ecocardiografía Doppler para la estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) es el método habitual de detección de la HTP. Se sospecha la presencia de HTP leve cuando la PSAP oscila entre 35 y 45 mmHg, de HTP moderada cuando la PSAP es de 46-60 mmHg, y de HTP grave si la PSAP es mayor de 60 mmHg. No obstante, la determi-

Dirección para correspondencia:

Manuel Sánchez García. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Manuel de Falla, 1. 28222 Majadahonda (Madrid). Correo electrónico: msanchez.cardio@gmail.com

Dirección:

**Dr. Miguel Ángel
Gómez Sánchez**

Unidad de Insuficiencia Cardíaca
y Trasplante. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid. España

S U M A R I O

Actualización en hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda: diagnóstico y tratamiento

Update in pulmonary hypertension due to left heart disease: diagnosis and treatment

M. Sánchez García, I. García Lunar, I. Sayago Silva, M. Gómez Bueno, J. Segovia

Trasplante bipulmonar por hipertensión pulmonar con grave deterioro de la función ventricular derecha: discrepancia clínico-hemodinámica. ¿Cuándo debemos indicar el trasplante?

Primary pulmonary hypertension with severe right ventricle dysfunction awaiting for lung transplantation: discrepancy between clinic and haemodynamic. When we should indicate lung transplantation?

A. de Pablo, R. Alonso, V. Pérez, P. Escribano

Amiloidosis e hipertensión pulmonar: una rara asociación. Presentación de un nuevo caso y revisión de la literatura

Amyloidosis and pulmonary hypertension: an odd association. Reporting a new case and a review of the literature

R. González León, F.J. García Hernández, J. Sánchez Román, M.ªJ. Castillo Palma

nación exacta de la presión pulmonar mediante un cateterismo derecho es fundamental en el diagnóstico, sobre todo cuando de ello depende la toma de decisiones. Esto se debe a que la correlación entre la medida ecocardiográfica y la invasiva es modesta ($r=0,7$) y las diferencias tanto al alza como a la baja son sustanciales². El cateterismo derecho va a permitir, además, realizar otras mediciones como el gasto cardiaco (GC) y la presión capilar pulmonar (PCP) y, con ello, el cálculo del gradiente transpulmonar medio (GTPm) y de las resistencias vasculares pulmonares (RVP).

Clásicamente, las guías han categorizado la HTP según sus parámetros hemodinámicos:

- No existe HTP si la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) <25 mmHg.
- La HTP es leve si la PAPm es de 25-35 mmHg, moderada si la PAPm es de 35-45 mmHg y severa si la PAPm es >45 mmHg.
- Existe HTP precapilar si la PAPm es ≥ 25 mmHg con una PCP ≤ 15 mmHg.
- Existe HTP poscapilar (asociada a cardiopatía izquierda) si la PAPm es ≥ 25 mmHg con una PCP >15 mmHg. A su vez, la HTP poscapilar se subdivide en pasiva (si el GTPm es ≤ 12 mmHg) y reactiva o «fuera de proporción» (si el GTPm es >12 mmHg)³.

En el reciente Simposio Mundial sobre HTP (Niza, 2013) se ha recomendado el empleo del gradiente diastólico pulmonar (GDP), el cual se define como la diferencia entre la presión diastólica de la arteria pulmonar (PAPd) y la PCP ($GDP = PAPd - PCP$), que permite identificar a los pacientes con HTP reactiva que presentan un remodelado vascular significativo y un incremento en la mortalidad. Su rango normal oscila entre 1 y 2 mmHg; cifras mayores a 5 mmHg se consideran anormalmente elevadas, aunque no alcanzan un valor pronóstico desfavorable hasta los 7 mmHg⁴. La ventaja principal del GDP es su independencia de las condiciones de presión, vo-

lemia y gasto cardiaco, que sí influyen de forma marcada en el GTPm.

En la misma reunión se ha propuesto una modificación de la terminología clásica con el fin de unificar la nomenclatura, evitar confusiones y adherirse más a la fisiopatología. Para ello se recomienda el abandono de las denominaciones «reactiva» y «fuera de proporción» y su reemplazo por las de «HTP poscapilar aislada» (si la PCP es >15 mmHg con un GDP <7 mmHg) e «HTP combinada precapilar y poscapilar» (si la PCP es >15 mmHg con un GDP ≥ 7 mmHg).

Cuanto mayor es la severidad de la insuficiencia cardiaca izquierda más frecuente es la presencia de HTP. De hecho, la presencia de HTP se asocia a un notable incremento de la morbimortalidad⁵. La evolución hacia el fracaso del ventrículo derecho en estos casos implica un pronóstico ominoso; en la fase terminal puede observarse una reducción de la PSAP pese a mantenerse las RVP elevadas, debido a una reducción del volumen de eyección del ventrículo derecho. En el contexto del trasplante cardiaco, la HTP se asocia a un marcado descenso de la supervivencia a corto y largo plazo, y puede llegar a ser una contraindicación absoluta⁶.

Aproximación diagnóstica

El paso fundamental en el diagnóstico de HTP secundaria a cardiopatía izquierda es la demostración de la propia enfermedad del corazón izquierdo, así como descartar otras causas posibles del cuadro.

Historia clínica. En la anamnesis deberemos interrogar al paciente sobre los factores de riesgo cardiovascular, los antecedentes cardiológicos, la exposición a fármacos cardiotóxicos o las enfermedades sistémicas que pueden producir afectación cardiaca. Los síntomas más específicos de insuficiencia cardiaca izquierda son la ortopnea y la disnea pa-

roxística nocturna; no obstante, la disnea de esfuerzo suele ser el síntoma más frecuente. Los edemas periféricos y la fatigabilidad son menos específicos y pueden observarse en HTP de otras etiologías. En la exploración física es importante prestar atención a la presencia de soplos, galope por tercer o cuarto tonos y crepitantes en la auscultación pulmonar^{1,7,8}.

Electrocardiograma, radiografía de tórax y analítica.

En el electrocardiograma, el hallazgo de un bloqueo de rama izquierda, ondas Q, hipertrofia de ventrículo izquierdo, crecimientos auriculares y fibrilación auricular debe hacernos sospechar la presencia de cardiopatía izquierda. En la radiografía de tórax es posible apreciar la presencia de cardiomegalia, edema intersticial o alveolar y derrame pleural. En los casos de HTP secundaria a cardiopatía izquierda los péptidos natriuréticos están elevados con mayor frecuencia que en otros casos^{1,7,8}.

Ecocardiograma.

Es una prueba fundamental en la detección y el estudio de esta entidad. Como ya se ha comentado, permite estimar la PSAP y valorar signos indirectos de HTP. La presencia de una fracción de eyección reducida o de alteraciones significativas en el flujo valvular mitral hace más probable el origen izquierdo de la HTP. La mayor dificultad diagnóstica reside en los casos de insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada, puesto que la presencia de algún grado de disfunción diastólica es relativamente habitual en los casos de HTP de otras etiologías. No obstante, el grado de disfunción diastólica suele ser mayor en los casos secundarios a cardiopatía izquierda, especialmente si existe patrón diastólico restrictivo, dilatación de la aurícula izquierda y/o hipertrofia del ventrículo izquierdo. Las alteraciones en el ventrículo derecho son más inespecíficas, y cuando se presentan de forma aislada hacen más improbable un origen izquierdo de la HTP. El ecocardiograma de estrés puede ser una herramienta útil en los pacientes

con disnea de esfuerzo, ya que un aumento en la PSAP puede traducir la presencia de una insuficiencia cardiaca con la función sistólica preservada^{1,7,8}.

Resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC). La RM es otra técnica de imagen con gran futuro en la HTP. Permite obtener información precisa sobre el grosor, las dimensiones y la función sistólica del ventrículo derecho, al igual que posibilita el diagnóstico de otras entidades como las enfermedades infiltrativas, las valvulopatías y las cardiopatías congénitas. La TC de tórax de alta resolución puede mostrar áreas con un patrón en vidrio deslustrado, correspondientes a un edema intersticial crónico. La TC y la RM permiten además descartar otras causas de HTP, como la tromboembólica^{1,7,8}.

Cateterismo derecho. Como ya hemos comentado, el hallazgo de una PAPm mayor de 25 mmHg con una PCP mayor de 15 mmHg (o una presión telediastólica del ventrículo izquierdo [PTD-VI] mayor de 18 mmHg) es diagnóstico de un origen izquierdo de la HTP. En pacientes con sospecha de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y cifras de PCP cercanas al límite, la infusión de 0,5-1 L de suero salino puede clarificar la presencia o ausencia de insuficiencia cardiaca izquierda como causa de la HTP. También el cateterismo de esfuerzo puede ayudar a diferenciar una HTP de esfuerzo de la HTP asociada a insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada. Una elevación de la PCP por encima de 15-25 mmHg (según los estudios) con el esfuerzo apoyaría esta última posibilidad.

En los casos de HTP combinada precapilar y poscapilar, a veces es necesaria la realización de un test de vasodilatación para determinar si la HTP es reversible, algo fundamental en el estudio previo al trasplante cardiaco⁹. En este caso se deben evitar los vasodilatadores pulmonares específicos (epoprostenol, sildenafil), que pueden provocar un

edema pulmonar; los fármacos más utilizados son el nitroprusiato y los inotrópicos con efectos vasodilatadores como milrinona o dobutamina^{1,7,8}.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento pasan por conseguir una mejora sintomática, reducir la morbimortalidad o servir como terapia puente para el trasplante cardiaco. Dado que el incremento de las presiones pulmonares es debido a un aumento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, cualquier medida destinada a disminuir estas últimas será especialmente eficaz en estos casos de HTP. Para ello, y de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes, se utilizarán dosis máximas toleradas de diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina y betabloqueadores, así como terapia de resincronización cardiaca⁹. El tratamiento definitivo pasará por resolver la causa desencadenante⁷: cirugía mitral o aórtica en caso de valvulopatías severas, o trasplante cardiaco o asistencias ventriculares en los casos que así lo precisen.

El empleo de vasodilatadores pulmonares selectivos, tan efectivos en el grupo 1 de HTP, ha presentado resultados decepcionantes en los ensayos clínicos realizados en el grupo 2 (tabla 1). Esto se debe probablemente a la incapacidad del ventrículo izquierdo para manejar el incremento del flujo sanguíneo pulmonar. En cierto modo, es preocupante la creciente utilización de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) como sildenafil en pacientes con HTP asociada a insuficiencia cardiaca. Aunque la administración aguda de sildenafil en estos pacientes produce un descenso en las RVP y un incremento del índice cardiaco sin hipotensión sistémica significativa⁸, no existe evidencia de beneficio en la administración crónica, y son precisos estudios más amplios antes de recomendar su uso de forma ruti-

naria⁷. En nuestro país está actualmente en marcha el estudio SIOVAC (Sildenafil for Improving Outcomes after Valvular Correction), un ensayo multicéntrico que aleatoriza a pacientes con antecedentes de intervención sobre válvulas izquierdas y HTP residual para recibir sildenafil o placebo. La publicación de sus resultados en los próximos años será, previsiblemente, un hito fundamental para el manejo clínico de estos pacientes.

Actualmente están en estudio nuevas dianas terapéuticas, como los activadores de la guanilato ciclasa soluble (riociguato) en pacientes con HTP y disfunción sistólica (estudio LEPHT) y con HTP y disfunción diastólica (estudio DILATE). Los resultados preliminares del estudio LEPHT fueron adelantados en forma de comunicación oral a finales de 2012¹⁰: de 201 pacientes con HTP y fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 40%, la mitad recibieron riociguato durante 16 semanas y el resto, placebo equivalente. El grupo tratado con riociguato no mostró una reducción significativa de la presión pulmonar pero sí un incremento del índice cardiaco, una reducción de las resistencias vasculares pulmonares y, lo que parece más atractivo, una mejoría en la calidad de vida y una prolongación del tiempo hasta la aparición de deterioro clínico. La tolerancia al fármaco fue excelente y no se diferenció del placebo. Nuevos estudios centrados en objetivos clínicos más relevantes nos darán en los próximos años una medida de la utilidad de riociguato en estos pacientes.

La HTP en el contexto del trasplante cardiaco se asocia a un peor pronóstico, de modo que puede llegar a ser una contraindicación para este procedimiento. Sin embargo, cuando el test de vasodilatación en estos pacientes es positivo, los peligros del trasplante cardiaco se reducen de forma sustancial y habitualmente puede realizarse la intervención con un riesgo aceptable¹¹. En los pacientes con HTP persistente a

Tabla 1. Ensayos clínicos con vasodilatadores pulmonares en insuficiencia cardiaca

Estudio/fármaco	N.º de pacientes	Criterios de inclusión	Criterio principal de valoración	Resultado	Comentarios
FIRST Epoprostenol: 4,0 ng/kg/min (media)	471	FEVI <25%, NYHA III-IV, PAPm >25 mmHg	Supervivencia	Negativo	Mejoría aguda en PAPm, PCP y RVP. No mejoría crónica en test 6 min, calidad de vida o morbilidad
RITZ-1 Tezosentán: 25 mg/h i.v. 1 h; después 50 mg 24-72 h	669	Hospitalización urgente	Síntomas a las 24 h	Negativo	Supervivencia o empeoramiento del IC en 24 h, sin diferencias significativas
RITZ-2 Tezosentán: 50 o 100 mg/h i.v.	215	Hospitalización urgente, IC <2,5 L/min/m ² . L2 y PCP <15 mmHg	IC a las 6 h	Positivo	Mejoría de 0,37 a 0,38 L/min/m ² . L2 con descenso en PCP
RITZ-5 Tezosentán: 50-100 mg/h en 24 h	84	EAP: tratamiento con oxígeno, furosemida, morfina, nitratos	Cambios en la saturación arterial de oxígeno	Negativo	Sin cambios en saturación, muerte, EAP recurrente, VM e infarto de miocardio
ENABLE Bosentán: 125 mg 2 veces al día, 9 meses	1.613	FEVI <35%, NYHA III-IV	Mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardiaca	Negativo	Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con bosentán
REACH-1 Bosentán: 250 mg 2 veces al día, 6 meses	370	FEVI <35%, NYHA III-IV, test 6 min <375 m	Cambio en la situación clínica	Negativo	Detenido precozmente por alteración hepática
HEAT-1 Darusentán: intervalo de dosis 3 semanas: 30, 100, 300 mg	179	FEVI <35%, NYHA III, PCP >12 mmHg, IC <2,6 L/min/m ²	Cambio en PCP, IC	Negativo	>IC y <RVP comparado con placebo. Sin cambios en PCP, PAPm, RVP, FC, PAI, PAm. Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con dosis altas
EARTH-2 Darusentán: intervalo de dosis 24 semanas: 10, 25, 50, 100, 300 mg	642	FEVI <35%, NYHA II-IV	Cambio en el VTDVI por RM	Negativo	Sin efecto significativo en el remodelado cardiaco o los síntomas

Modificada de Fang et al. (2012)¹. EAP: edema agudo de pulmón; EARTH: Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure; ENABLE: Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure; FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FIRST: Flolan International Randomized Survival Trial; HEAT: Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial; IC: índice cardiaco; i.v.: intravenoso; NYHA: New York Heart Association; PAI: presión de la aurícula izquierda; PAm: presión arterial media; PAPm: presión media de la arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; REACH: Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure; RITZ: Randomized Intravenous Tezosentan; RM: resonancia magnética; RVP: resistencias vasculares pulmonares; VM: ventilación mecánica; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

pesar de las maniobras farmacológicas agudas se han ensayado diferentes estrategias, incluyendo el tratamiento a largo plazo con inodilatadores, el tratamiento con sildenafil o bosentán y, en casos sin respuesta, el trasplante cardiopulmonar. La utilización de dispositivos mecánicos de asistencia ventricular izquierda consigue una reducción drástica en las presiones de llenado izquierdas, lo que frecuentemente se sigue de una disminución del componente pasivo y reactivo de la HTP. Su empleo a medio plazo ha logrado incluso una reducción de la presión pulmonar cuando ya se habían producido supuestamente cambios «fijos», y ha permitido en algunos pacientes el acceso al trasplante cardiaco^{12,13}.

Conclusiones

La HTP supone una importante causa de morbimortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca. El ecocardiograma es una prueba esencial para la detección de la HTP y el diagnóstico de cardiopatía izquierda, y el estudio hemodinámico mediante cateterismo derecho es habitualmente necesario para confirmar el diagnóstico y su etiología. El fundamento terapéutico de esta entidad es el tratamiento de la cardiopatía responsable. A diferencia de lo observado en la HTP del grupo 1, los vasodilatadores pulmonares no han demostrado beneficio significativo a largo plazo. Está pendiente la consecución de diversos ensayos clínicos en este campo que pueden aportar importantes evidencias en los próximos años.

Las asistencias ventriculares tienen un papel prometedor como puente al trasplante cardiaco en casos de HTP precapilar y poscapilar refractaria a otros tratamientos.

Bibliografía

1. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 913-933.
2. Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011; 97: 612-622.

3. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30: 2.493-2.537.
4. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in out-of-proportion pulmonary hypertension. *Chest*. 2013; 143: 758-766.
5. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ Jr, Kitchen JG 3rd, Dougherty MJ, Yih DF, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 888-895.
6. Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA, Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; 114: 627-634.
7. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation*. 2012; 126: 975-990.
8. Barnett CF, De Marco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Failure*. 2012; 8: 447-459.
9. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1.787-1.847.
10. Semigran M, Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis ED, et al. Late breaking clinical trials abstracts. Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension Riociguat Trial (LEPHT). *Circulation*. 2012; 126: 2.776-2.779.
11. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 1.024-1.042.
12. Zimpfer D, Zrunek P, Sandner S, Schima H, Grimm M, Zuckermann A, et al. Post-transplant survival after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 31: 698-702.
13. Haft J, Armstrong W, Dyke DB, Aaronson KD, Koelling TM, Farrar DJ, et al. Hemodynamic and exercise performance with pulsatile and continuous-flow left ventricular assist devices. *Circulation*. 2007; 116(11 Suppl): I8-I15.

Trasplante bipulmonar por hipertensión pulmonar con grave deterioro de la función ventricular derecha: discrepancia clinicohemodinámica. ¿Cuándo debemos indicar el trasplante?

Primary pulmonary hypertension with severe right ventricle dysfunction awaiting for lung transplantation: discrepancy between clinic and haemodynamic. When we should indicate lung transplantation?

A. de Pablo¹, R. Alonso¹, V. Pérez¹, P. Escribano²

¹Servicio de Neumología. ²Servicio de Cardiología. Unidad de Trasplante Pulmonar y Unidad de Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción

En los casos de hipertensión pulmonar del grupo 1 (hipertensión arterial pulmonar o HAP) se considera que el trasplan-

te está indicado^{1,2} cuando el paciente, con el máximo tratamiento posible, se encuentra en clase funcional III o IV de la New York Heart Association (NYHA),

recorre menos de 300 metros en el test de la marcha de 6 minutos y presenta valores hemodinámicos de índice cardíaco (IC) <2 L/min/m² y presión en la aurí-

Dirección para correspondencia:

Alicia de Pablo. Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. Correo electrónico: alic1575@separ.es

Tabla 1. Evolución de los datos hemodinámicos y tratamientos añadidos

Año	AD (mmHg)	PAP sistólica/diastólica (media) (mmHg)	PCP (mmHg)	GC/IC (L/min/m ²)	RVP (UW)	Tratamiento añadido tras el cateterismo
2005 (diagnóstico)	4	136/55 (91)	14	4/2,5	19	Sildenafil 40 mg/8 h Bosentán 125 mg/12 h
2008	8	122/59 (85)	5	2,5/1,23	35	Inicia prostaciclina subcutánea + doble terapia oral
2010	6	130/68 (85)	8	3,2/1,8	26	Se pasa a prostaciclina intravenosa + doble terapia oral
2011	14	134/63 (90)	11	4,5/2,5	17	Se incluye en lista de trasplante pulmonar

AD: presión en la aurícula derecha; GC: gasto cardiaco; IC: índice cardiaco; PAP: presión en la arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares totales.

cula derecha (PAD) >15 mmHg. Sin embargo, las guías internacionales de hipertensión pulmonar³ han identificado otros factores de mal pronóstico relacionados con la velocidad de progresión de la enfermedad, con ciertos datos clínicos de alarma y con la presencia de disfunción del ventrículo derecho detectada por ecocardiograma o resonancia magnética, que identifican a pacientes con mal pronóstico a corto plazo y que deberían ser evaluados para trasplante. Presentamos un caso clínico con una discordancia clínica y hemodinámica muy importante, que llegó al trasplante bipulmonar con una afectación grave de la función del ventrículo derecho discordante con su clase funcional.

Caso clínico

Varón de 41 años, con disnea y síncope en 2005, en el que tras un estudio hemodinámico (tabla 1) se confirma el diagnóstico de hipertensión pulmonar idiopática del grupo 1 (HAP) y se inicia tratamiento con sildenafil 20 mg/8 h con incremento posterior de su dosis. Un año después, aún en clase funcional II, presenta una hemiparesia izquierda debido a un infarto protuberancial isquémico de perfil cardioembólico, ocurrido a través de un foramen oval permeable con *shunt* derecho-izquierdo debido a la progresión de la HAP, por lo que se asocia a su tratamiento bosentán 125 mg/12 h y se le mantiene anticoagulado, con recuperación completa del deterioro neurológico.

En 2008 presenta un nuevo episodio de síncope y deterioro hemodinámico (tabla 1), con empeoramiento ecocardiográfico (ventrículo derecho [VD] dilatado: 53 mm), índice de Tei de 0,60, índice de excentricidad diastólico de 1,45 y presión sistémica pulmonar (PSP) de 94 mmHg. Debido a la presencia de una insuficiencia tricuspídea ligera, sin derrame pericárdico y con desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE, por sus siglas en inglés) de 18 mm, manteniendo aún el paciente la clase funcional II, se inicia tratamiento con prostaciclina subcutánea, con progresivos incrementos de dosis al considerar la respuesta terapéutica insatisfactoria.

En el año 2010, a pesar de que, clínicamente, el paciente reconoce sólo una muy leve progresión de la disnea y mantiene una vida laboral activa (clase funcional II), el estudio hemodinámico (tabla 1) demuestra de nuevo un deterioro, por lo que se cambia la prostaciclina subcutánea a intravenosa.

En 2011 aparecen por primera vez edemas de miembros inferiores que desaparecen con diuréticos, sin que el paciente reconozca una mayor limitación en su actividad física (sigue en clase funcional II). En el momento de la exploración destacan: presión arterial (PA) de 92/63 mmHg, presión venosa elevada, auscultación cardiaca rítmica con segundo tono fuerte sin soplos, y hepatomegalia de 4 cm, junto con edemas. La

valoración cardiológica muestra datos de muy mal pronóstico en mayo de 2011. Bajo tratamiento con anticoagulación, bosentán 125 mg/12 h, sildenafil 60 mg/8 h, espirolactona 50 mg/24 h, furosemida 10 mg/24 h y epoprostenol intravenoso en dosis de 28 ng/kg/min, el ecocardiograma identifica un VD más dilatado (65 mm), un índice de Tei de 1,2, un índice de excentricidad diastólico de 1,7 y una PSP de 122 mmHg. Se detecta asimismo una insuficiencia tricuspídea ligera, derrame pericárdico y un deterioro del TAPSE a 12 mm. El consumo de oxígeno muestra un pico de 15 mL O₂/kg/min (41%), un pulso pico de 6,8 mL y un umbral anaerobio de 8 mL/kg/min (38%), con una PA máxima de 140 mmHg y una desaturación mínima del 83%. En la resonancia magnética se objetiva un VD dilatado con función sistólica global severamente deprimida (fracción de eyección del 28%), hipocinesia global, diámetro telediastólico del VD de 58 mm y grosor de la pared libre del VD de 11 mm; aurícula derecha 46,4 cm² (75 × 72 mm), aurícula izquierda 22,2 cm² (57 × 36 mm), tronco de la arteria pulmonar 34,7 mm, septo interventricular con aplanamiento sistodiastólico e índice de excentricidad 1,8; ventrículo izquierdo no dilatado, con espesor de paredes normal y función sistólica global conservada. Derrame pericárdico ligero. El electrocardiograma muestra un ritmo sinusal de crecimiento de cavidades derechas y alteraciones de la repolarización, y el estudio hemodinámico (tabla 1) evidencia un grave deterioro.

La función respiratoria mantiene una pequeña restricción, con descenso leve de la disfunción en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}) (65%) y la insuficiencia respiratoria, y manteniendo muy estable la distancia recorrida en el test de la marcha, aunque con desaturación (en 2009 recorría 500 m y en 2011, 485 m). Los valores del péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) siguen en aumento (588 pg/mL en 2009, 1.058 pg/mL en 2010 y 1.448 pg/mL en 2011) a pesar de los incrementos constantes del tratamiento.

Por la suma de datos de mal pronóstico (tabla 2) se propone al paciente entrar en lista de espera, pero éste muestra su rechazo al no sentirse gravemente sintomático (clase funcional II). Sin embargo, 3 meses después experimenta una progresión de su disnea y los edemas, con episodios de dolor precordial y palpitations, TA máxima de 84/59 mmHg (que no se modifica durante el test de la marcha [430 m]) y aumentos del NT-proBNP hasta 1.663 pg/mL, por lo que finalmente acepta su inclusión en la lista de espera.

El paciente es trasplantado 5 meses después, con cierre del foramen oval durante la cirugía, realizada bajo circulación extracorpórea (CEC). Durante toda la cirugía se objetiva una mala función ventricular derecha, con una importante obstrucción del tracto de salida al abandonar la CEC. Precisa ventilación mecánica prolongada durante 19 días, hasta la consecución de la estabilización hemodinámica y respiratoria. Al mes del trasplante el ecocardiograma muestra un VD no dilatado, severamente hipertrofiado (13 mm), hiperdinámico y con la función sistólica conservada. Se observa asimismo una cava inferior dilatada (23 mm) y una obstrucción dinámica muy grave en el tracto de salida del VD, con un gradiente máximo (60 mmHg). Persiste la insuficiencia tricuspídea leve y ha desaparecido el derrame pericárdico. Se inicia tratamiento

Tabla 2. Criterios de mal pronóstico para ser incluido en un programa de trasplante pulmonar en 2011

Criterio de mal pronóstico	Datos en este paciente
Insuficiencia cardíaca a pesar de máximo tratamiento	Sí
Velocidad de progresión de la hipertensión muy rápida	No (llevaba 6 años de evolución)
Presencia de síncope	Sí
Clase funcional III o IV	No
Test de la marcha de 6 minutos <300 m	No (recorría 480 metros, aunque sin modificar su PA)
Ergoespirometría pico <12 mL/min/kg	No (pico de 15 mL/min/kg)
Pro-BNP muy elevado y aumentando	Sí
TAPSE <15 mm o derrame pericárdico en el ecocardiograma	Sí
Valores hemodinámicos de PAP >15 mmHg y de IC <2 L/min/m ²	No (bajo tratamiento con prostaciclina en altas dosis, mantenía una PAP= 14 mmHg y un IC= 2,5 L/min/m ²)
Dosis de prostaciclina necesaria	30 ng/min/kg (muy elevada)

IC: índice cardíaco; PAP: presión en la arteria pulmonar; pro-BNP: péptido natriurético cerebral; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (*tricuspid annular plane systolic excursion*).

con betabloqueadores, hasta conseguir la desaparición de la obstrucción del tracto de salida 6 meses después del trasplante.

En la actualidad, 14 meses después del trasplante, el paciente no ha presentado ninguna complicación y mantiene una excelente calidad de vida.

Discusión

Para mejorar los resultados del trasplante pulmonar, en 2006 se definieron unos criterios para la derivación de los pacientes antes de que se cumplieran las condiciones que aconsejan incluir un paciente en la lista de trasplantes. Sin embargo, en los pacientes con HAP, y dada la mejor respuesta que actualmente se consigue con las terapias combinadas, las guías^{1,2} siguen aconsejando derivar a los pacientes cuando se encuentren en clase funcional III o IV a pesar del tratamiento médico combinado, sin definir ningún otro criterio salvo la rápida progresión y reservando la indicación del trasplante para el momento en que los datos hemodinámicos o el test de la marcha sean de muy mal pronóstico. Sin embargo, la mortalidad pe-

rioperatoria de los trasplantes pulmonares realizados como consecuencia de una HAP sigue siendo mucho más elevada que para el resto de patologías⁴, y existen aún distintas opiniones sobre cuál debe ser el mejor trasplante que realizar (bipulmonar o cardiopulmonar), condicionado principalmente por la grave disfunción del VD.

En el paciente que nosotros presentamos destacan la escasa afectación de la clase funcional (estadio II), mantenida hasta sólo 2 meses antes de entrar en lista de espera, y el excelente test de la marcha, pero con datos ecocardiográficos y de resonancia magnética de muy mal pronóstico. Por otro lado, queremos destacar el hecho de que las altas dosis de prostaciclina utilizadas para mejorar la clínica de los pacientes pueden enmascarar los valores de gasto cardíaco e índice cardíaco, por lo que todos estos parámetros deben ser valorados en su conjunto para considerar la gravedad de la situación hemodinámica.

En conclusión, este caso ilustra que la valoración pronóstica de los pacientes con HAP debe ser multifactorial, integrando la clínica, la capacidad funcional

y la disfunción del ventrículo (parámetros hemodinámicos, NT-proBNP, imagen del VD), así como el tratamiento del paciente, a fin de poder identificar el momento preciso para indicar el trasplante pulmonar.

Bibliografía

1. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update –a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 745-755.
2. Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47: 303-309.
3. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30: 2.493-2.537.
4. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 1.073-1.086.

Amiloidosis e hipertensión pulmonar: una rara asociación. Presentación de un nuevo caso y revisión de la literatura

Amyloidosis and pulmonary hypertension: an odd association. Reporting a new case and a review of the literature

R. González León^{1,2}, F.J. García Hernández^{1,2}, J. Sánchez Román¹, M.ªJ. Castillo Palma^{1,2}

¹Grupo de Investigación CTS-279 (Colagenosis). ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario «Virgen del Rocío». Sevilla

Introducción

La afectación pulmonar en la amiloidosis, sistémica o localizada, es infrecuente. Se ha clasificado en tres formas: traqueobronquial, nodular y alveoloseptal¹. Aunque se han comunicado casos de hipertensión pulmonar (HTP) en pacientes con amiloidosis, su número es muy limitado. En este artículo presentamos un nuevo caso de amiloidosis primaria y HTP y revisamos la bibliografía existente.

Caso clínico

Varón de 68 años que había trabajado manipulando amianto y disolventes y había sido fumador hasta 2 años antes.

Tiene psoriasis y cardiopatía hipertensiva con fibrilación auricular paroxística, y está en tratamiento con atenolol, furosemida y warfarina. Desde hacía 2 años refería edemas en las piernas, fatigabilidad, disnea progresiva (clase funcional IV), con episodios de disnea paroxística nocturna, macroglosia, disfagia alta, y dolor y pérdida de fuerza en las manos. En la exploración destacaba: deterioro del estado general; hiperpigmentación eritematoviolácea descamativa generalizada con infiltración dérmica; apertura bucal limitada y macroglosia; uñas psoriásicas; hiperqueratosis palmoplantar; ingurgitación yugular a 45° y crepitantes en bases pulmonares; auscultación cardiaca normal, frecuencia cardiaca de

66 sístoles por minuto y presión arterial de 120/70 mmHg; hepatomegalia de 2 cm; edemas en miembros inferiores y escroto; maniobra de Phalen positiva.

Se llevaron a cabo las siguientes pruebas complementarias: *Determinaciones analíticas*: hemograma, glucosa, creatinina, enzimas hepáticas, lípidos, proteinograma; inmunoglobulinas, tiroxina, hormona hipofisaria estimulante del tiroides, hormona de crecimiento, anticuerpos antinucleares, anticentrómero y anticardiolipinas, anticoagulante lúpico y elemental de orina normales o negativos. Cadenas ligeras (CL) sólo aumentadas en la orina (CL κ: 1,7 mg/dL; CL λ: 43 mg/dL). *Tomografía toracoab-*

Dirección para correspondencia:

María Jesús Castillo Palma. Correo electrónico: majeca@telefonica.net

dominal: placas pleurales, algunas calcificadas; derrame pleural moderado bilateral; engrosamiento de septos interlobulares y subpleurales; atelectasias en ambas bases; cardiomegalia a expensas de cavidades derechas; aumento de calibre de arterias pulmonares; ausencia de trombos; hepatomegalia de estasis. *Toracocentesis*: permitió descartar mesotelioma (trasudado con citología, bacteriología, y cuerpos ferruginosos negativos). *Electrocardiograma*: bajo voltaje, ritmo sinusal y hemibloqueo anterior izquierdo. *Ecocardiograma transtorácico (ECGTT)*: hipertrofia de ventrículo izquierdo; función sistólica conservada con ausencia de restricción, aurícula izquierda ligeramente dilatada (46 mm) y aurícula derecha dilatada (52 mm); ventrículo derecho normal; regurgitación tricuspídea; presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) 70 mmHg. *Prueba de la marcha de los 6 minutos*: interrumpida a los 150 m por dolor en los miembros inferiores. *Estudio funcional respiratorio*: no realizado por inadaptación a la boquilla del espirómetro. *Esofagogastroscofia*: pequeña hernia de hiato y gastritis antral. *Electroneurograma*: síndrome de túnel carpiano bilateral. *Biopsia cutánea*: depósitos de amiloide; tinción positiva para rojo Congo resistente al permanganato; marcada positividad para CL λ , moderada para prealbúmina y mínima para CL κ . *Aspirado/biopsia de médula ósea*: no concluyente para amiloidosis; normocelularidad con células plasmáticas normales (7%) pero con fenotipo de mieloma (CD19⁻, CD56⁺) y positividad aislada de tinción para CL λ . *Mapa óseo*: normal. *SPECT miocárdico de perfusión*: sin depósitos patológicos; isquemia inducida por estrés farmacológico en cara anterior y ápex; disfunción de ventrículo derecho (fracción de eyección 23%). *Cateterismo cardíaco derecho (CCD)* (dificultado por mala tolerancia): PAPs 58 mmHg, presión arterial pulmonar media (PAPm) 35 mmHg, presión capilar pulmonar (PCP) 23 mmHg, gradiente transpulmonar 12 mmHg, índice cardíaco 2,3 L/min, resistencia vascular

pulmonar 227 dinas/seg/cm⁻⁵, saturación de oxígeno arterial del 97% y venosa pulmonar del 68%.

Se interpretó el cuadro como HTP asociada a enfermedad cardíaca izquierda. El paciente respondió al tratamiento diurético (desaparición de edemas y paso a clase funcional I-II), y mediante el tratamiento para amiloidosis generalizada (melfalán, prednisona y colchicina) se resolvió la disfagia y disminuyó la infiltración cutánea. Fue dado de alta pero volvió a ingresar a las 3 semanas por edema agudo de pulmón desencadenado por fibrilación auricular, que se resolvió con tratamiento convencional. En un nuevo ECGTT, la PAPs fue de 40 mmHg. Un mes más tarde, el paciente reingresó por sepsis de foco respiratorio (aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* en el esputo); desarrolló un shock séptico con fracaso cardiorrespiratorio y falleció. En la necropsia se confirmó la presencia de amiloidosis pulmonar de localización vascular: hipertrofia de la íntima con depósito amiloide en la media de las arterias segmentarias y subsegmentarias (figuras 1 y 2). Los mismos hallazgos se constataron en árbol coronario (figura 3). No se comprobó depósito amiloide en el miocardio ni parénquima pulmonar.

Discusión

La amiloidosis consiste en la infiltración tisular de fibras insolubles resistentes a la proteólisis, con disposición beta-plegada, procedentes de diferentes proteínas², que interfieren en la función de los órganos y pueden conducir a la muerte prematura. La clasificación de las amiloidosis se basa en las características de la proteína constitutiva, su distribución y la existencia o no de origen familiar³. La amiloidosis primaria o inmunocítica (AL) es la variante que más se relaciona con la HTP, seguida por la amiloidosis secundaria (AA), relacionada con procesos inflamatorios (como la fiebre mediterránea familiar), infecciones crónicas o

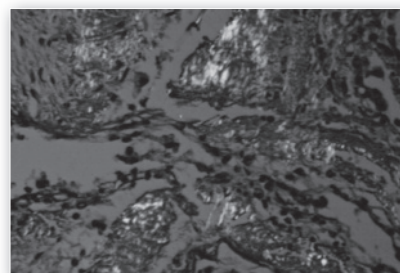


Figura 1. Arteria pulmonar segmentaria. Hipertrofia de la íntima y depósito amiloide en la capa media (tinción con rojo Congo y observación con luz polarizada)

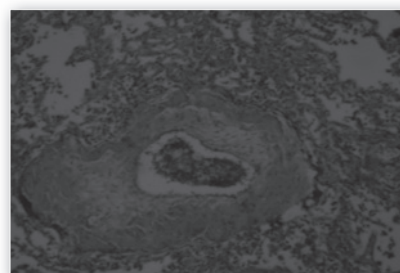


Figura 2. Arteriola pulmonar subsegmentaria. Proliferación de la íntima y engrosamiento de la media con desarrollo de estenosis

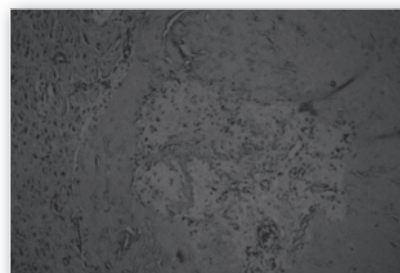


Figura 3. Arteria coronaria (rama). Hiperplasia de la íntima, engrosamiento de la media con depósito amiloide y trombosis-recanalización

neoplasias, y por la amiloidosis por beta-2-microglobulina (β_2M), que se desarrolla en individuos sometidos a diálisis. En la amiloidosis AL, la amiloide está constituida por fragmentos de CL y se tiñe específicamente con rojo Congo (birrefringencia verde con luz polarizada y resistente a permanganato), que se deposita en diferentes órganos (corazón, riñón, hígado, sistema nervioso autónomo y periférico). No se relaciona con ningún otro proceso, salvo con el mieloma; en un 10-15% de los pacientes con mieloma múltiple (MM) se comprueba amiloidosis AL⁴. Aunque la vasculopatía amiloide se ha descrito

Tabla 1. Características de los pacientes con amiloidosis e hipertensión pulmonar descritos en la bibliografía

Referencia bibliográfica	Edad y sexo	Afección pulmonar	Clínica	Tipo de amiloide	Edad del diagnóstico		PAPm (mmHg)	PCP (mmHg)	Mieloma	Días hasta el fallecimiento
					Amiloidosis	HTP				
11	70 M	Alv-sept Vascular (N)	Disnea, IC	AL	70	69	40	30	Sí	16
12	65 M	Alv-sep leve Vascular (B)	Disnea, IC	AL	65	65,5	39	10	Sí	41
13	48 M	Alv-sept leve Vascular (N)	Disnea	AA (FMF)	10	49	63	17	No	~365
7 y 16	54 M	Alv-sept leve Vascular (N)	Disnea, IC	AL	54	54	38	29	No	73
14	61 M	Vascular (N)	Disnea, IC	β_2 M	61	55	¶	–	No	61
15	91 M	Alv-sept Vascular(N)	IC	AL	91	61	–	–	No	–
16	61 M	–	Disnea, IC	AL	61	66,5	58	–	Sí	19
16	64 M	–	Disnea, IC	AL	64	64	*	–	Sí	892
16	82 V	–	Disnea, IC	AL	82	82	**	–	No	1.036
16	48 M	Alv-sept Vascular (N)	Disnea, IC. Dolor torácico	AA (FMF)	48	48	62	–	No	61
17	73 M	–	Disnea, IC	AL	71	73	&	–	Sí	240
18	48 V	–	Disnea	AL	48	48	40	11	Sí (MQ)	>365
19	69 V	–	Disnea, IC	AL	69	69	#	–	Sí	60
Act	68 V	Vascular (N)	Disnea, IC	AL	66	68	70	23	No/¿Sí? (FM)	90

AA: amiloidosis secundaria; Act: paciente actual; AL: amiloidosis primaria o inmunocítica; Alv-sept: alveoloseptal; B: biopsia; β_2 M: amiloidosis por beta-2-microglobulina; FM: fenotipo de mieloma en células plasmáticas; FMF: fiebre mediterránea familiar; HTP: hipertensión pulmonar; IC: insuficiencia cardíaca; M: mujer; MQ: mieloma quiescente; N: necropsia; PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión capilar pulmonar; V: varón. Valores especificados de PAPs (ECGT): & 90 mmHg; ¶ 75 mmHg. Valores especificados de velocidad-pico del reflujo tricúspideo (ECGT): * 2,8 m/seg; ** 4,2 m/seg; # HTP (valor no especificado).
Modificada de Eder et al.⁵

en hasta el 88-90% de los pacientes con amiloidosis AL, su expresión clínica es infrecuente. En la circulación pulmonar aparece en la mayoría de los casos de amiloidosis sistémica^{1,5}, pero la HTP manifiesta es poco habitual. Se considera que la sintomatología propia de ésta depende, en distintas proporciones, de la cardiopatía amiloide restrictiva y del depósito pulmonar (vascular y/o intersticial) de amiloide^{6,7}. Lehtonen y Kettunen⁸ sugieren un efecto tóxico de la amiloide sobre el endotelio, aunque en pacien-

tes con amiloidosis primaria existe disfunción endotelial y proliferación de células musculares vasculares que preceden a su depósito⁹, por lo que sería necesario algo más que la afectación puramente mecánica para desarrollar HTP. En 1956, Symmers¹⁰ describió cambios sugestivos de HTP (aterosclerosis de la arteria pulmonar e hipertrofia del ventrículo derecho) en pacientes con amiloidosis pulmonar extensa. Desde entonces, se han publicado 14 casos^{5-8,11-16}, ocho de ellos recogidos en la revisión de Eder et al.⁵ de 2007.

En la tabla 1 se resumen los casos de amiloidosis e HTP descritos en la bibliografía hasta la fecha. Todas las publicaciones se centran en un solo caso, excepto el artículo de Dingli et al.¹⁶, que expone cinco casos, uno de ellos publicado previamente⁷. La mayoría (79%) corresponden a amiloidosis AL, dos (14%) a amiloidosis AA (con fiebre mediterránea familiar) y uno a amiloidosis β_2 M (7%). Siete pacientes con amiloidosis AL (64%) presentaban un MM, uno de ellos quiescente. En otro más (motivo de este trabajo) se comprobó

un fenotipo de células plasmáticas propio de un MM, aunque no cumplía los criterios necesarios para dicho diagnóstico¹⁷ (los datos inmunofenotípicos no están estandarizados para el diagnóstico del MM)¹⁷ y el predominio de CL λ es más propio de amiloidosis primaria que de MM. Por ello, se plantean dudas entre una amiloidosis no mielomatosa o un MM en estado muy precoz (un tanto forzosamente, en estadio I de la clasificación de Salmon y Durie¹⁸). La proporción mujer/varón fue de 2,5/1; los dos casos de fiebre mediterránea familiar y el de amiloidosis β 2M correspondían a mujeres. Se asoció MM en el 71% de las mujeres y el 50% de los varones (el 75% si se incluye el caso actual) con amiloidosis AL. La edad media fue de 68 ± 12 años en los casos de amiloidosis AL y de 48 en los de amiloidosis AA; el paciente con amiloidosis β 2M tenía 61 años. La clínica dominante fue la disnea, que se dio en todos los casos, y la insuficiencia cardiaca derecha (ICD), que afectó a la mayoría. En todos los pacientes excepto en uno, se diagnosticó HTP mediante ECGTT (PAPs ≥ 35 mmHg) con función sistólica de ventrículo izquierdo normal (FE $>55\%$). Se realizó CCD en 8 pacientes (57%), y en todos se confirmó HTP (PAP= $51,2 \pm 13$ mmHg; límites: 38-70). Consta registro de PCP en 6 pacientes (43%); en 3 de ellos era inferior a 18 mmHg, con un valor medio de 12,6 (escogemos un punto de corte de 18 mmHg por la dificultad para discriminar, en muchos pacientes, entre hipertensión arterial pulmonar [HAP] e HTP relacionada con alteraciones del lado izquierdo del corazón si se establece en 15 mmHg)¹⁹; en los 3 restantes, el valor de la PCP fue de 30, 29 y 23 mmHg, por lo que probablemente la HTP se debía a ICD. Se cuenta con datos anatomopatológicos de nueve pacientes (64%), en 2 casos por biopsia y en 7 por necropsia. Se comprobó afectación vascular pulmonar amiloide en todos ellos; en 7 (78%) concurría amiloidosis alveoloseptal, intensa sólo en 4; en los 2 restantes, valorados me-

dante necropsia (uno de ellos el que motiva este trabajo), la afectación pulmonar fue exclusivamente vascular. Se describen dos patrones distintos de afectación vascular pulmonar en la amiloidosis. La primera se caracteriza por depósitos en las paredes arteriales, con escasa participación alveoloseptal, e imágenes vasculares prominentes, visibles en la periferia, en la radiografía de tórax. En la segunda, los depósitos se localizan en los espacios intersticio-alveolares, por lo que se produce una compresión de los capilares; el aspecto radiológico es el de un patrón intersticial difuso de predominio alveolar¹². Las arterias pulmonares afectadas son las de tamaño mediano-pequeño, rara vez las mayores; sólo en un caso (con amiloidosis β 2M)⁵ se describe afectación concomitante de vénulas. En ningún caso se han detectado lesiones plexiformes, enfermedad pulmonar venooclusiva ni fenómenos trombóticos. En 7 pacientes se investigó, mediante ECGTT, la presencia de alteraciones compatibles con amiloidosis cardiaca, con resultado negativo. Por el contrario, se detectó amiloidosis cardiaca en 5 de 7 pacientes en los que se practicó necropsia (depósitos miocárdicos y vasculares en 4; afectación exclusivamente coronaria en 1). Apenas existe experiencia en cuanto al tratamiento de la HTP en estos pacientes. Tres de los descritos por Dingli et al.¹⁶ se trataron con antagonistas de los canales de calcio, aunque con mala tolerancia debido a hipotensión ortostática. El paciente de Lehtonen y Kettunen⁸, el único que aún vivía en el momento de la publicación del artículo, fue tratado con sildenafil y estaba asintomático al cabo de un año. Los demás pacientes (de los que tenemos información en cuanto a supervivencia) fallecieron a los 7-8 meses (mediana de 61 días; límites: 16-1.036). Se desconoce si el tratamiento de la amiloidosis podría mejorar la HTP, ya que se trata de pacientes con enfermedad avanzada y supervivencia corta, y el tiempo disponible para valorar la respuesta es insuficiente. En el

caso que presentamos, pese a la existencia de una cardiopatía hipertensiva previa, los hallazgos del ECGTT no justificaban completamente una HTP relacionada con el lado izquierdo del corazón (aunque la aurícula izquierda estaba ligeramente dilatada, los parámetros de función sistólica y diastólica eran normales), por lo que se realizó un CCD para investigar una posible arteriopatía amiloide añadida. La constatación de incremento de la PAPm, junto con una resistencia vascular pulmonar poco elevada y una PCP de 23 mmHg, así como la mejora experimentada con el tratamiento diurético, orientaban más bien a una HTP de origen cardiaco (poscapilar). Sin embargo, la comprobación necrótica de una intensa arteriopatía pulmonar amiloide con ausencia de afectación miocárdica y parenquimatosa pulmonar nos obliga a reconsiderar los datos del CCD. En primer lugar, su realización fue dificultosa y la PCP podría estar sobrevalorada. En el 31% de los casos, las mediciones de PCP (medida indirecta de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo [PTDVI]) no se realizan de forma correcta, y aproximadamente el 50% de las curvas de presión son malinterpretadas²⁰. En un análisis retrospectivo se comprobó que, en un número significativo de las mediciones, se observan desviaciones en la PCP >5 mmHg en comparación con la medición directa de la PTDVI mediante cateterismo cardiaco izquierdo²⁰. Por otra parte, el gradiente transpulmonar (PAPm-PCP), de 12 mm, estaba en límites altos de normalidad. Se considera que un gradiente transpulmonar ≥ 12 mm, en un paciente con HTP poscapilar, indica una asociación con HAP²⁰. Si suponemos que la PCP pudo estar sobrevalorada, la consecuencia es una valoración, a la baja, del gradiente transpulmonar. La interpretación de los autores es que se trataba de una HTP «mixta»: una cardiopatía hipertensiva previa con ICD, a la que se añadiría una HAP por angiopatía amiloide; la conjunción de ambas agravó la ICD.

AVANCES EN hipertensión pulmonar

En conclusión: la amiloidosis generalizada es una enfermedad de mal pronóstico. La HTP, frecuentemente multicausal, aparece en fases avanzadas y limita la supervivencia del paciente. No hay recomendaciones claras en cuanto a su tratamiento.

Bibliografía

1. Gillmore JD, Hawkins PN. Amyloidosis and the respiratory tract. *Thorax*. 1999; 54: 444-451.
2. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis: recognition, confirmation, prognosis and therapy. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74: 490-494.
3. Husby G. Nomenclature and classification of amyloid and amyloidoses. *J Intern Med*. 1992; 232: 511-512.
4. Bahlis NJ, Lazarus HM. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38: 7-15.
5. Eder L, Zisman D, Wolf R, Bitterman H. Pulmonary hypertension and amyloidosis –an uncommon association: a case report and review of the literature. *J Gen Intern Med*. 2007; 22: 416-419.
6. Chim CS, Wong M, Fan Y. Pulmonary interstitial amyloidosis complicating multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 504-506.
7. Veinot JP, Edwards WD, Robert A, Kyle RA. Pulmonary vascular amyloid causing pulmonary hypertension. Report of a case and review of literature. *Cardiovasc Pathol*. 1993; 2: 231-235.
8. Lehtonen J, Kettunen P. Pulmonary hypertension as a dominant clinical picture in a case of amyloidosis and smoldering multiple myeloma. *Int J Cardiol*. 2007; 115: e29-e30.
9. Berghoff M, Kathpal M, Khan F, Skinner M, Falk R, Freeman R. Endothelial dysfunction precedes C-fiber abnormalities in primary (AL) amyloidosis. *Ann Neurol*. 2003; 53: 725-730.
10. Symmers W St C. Primary amyloidosis: a review. *J Clin Pathol*. 1956; 9: 187-211.
11. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case 49-1992; case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1.740-1.749.
12. Shiue ST, McNally DP. Pulmonary hypertension from prominent vascular involvement in diffuse amyloidosis. *Arch Intern Med*. 1988; 148(3): 687-689.
13. Johnson WJ, Lie JT. Pulmonary hypertension and familial Mediterranean fever: a previously unrecognized association. *Mayo Clin Proc*. 1991; 66: 919-925.
14. Lutz AE, Schneider U, Ehlerding G, Frenzel H, Koch KM, Kuhn K. Right ventricular cardiac failure and pulmonary hypertension in a long-term dialysis patient –unusual presentation of visceral beta 2-microglobulin amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10: 555-558.
15. Chapman AD, Brown PA, Kerr KM. Right heart failure as the dominant clinical picture in a case of primary amyloidosis affecting the pulmonary vasculature. *Scott Med J*. 1999; 44(4): 116-117.
16. Dingli D, Utz JP, Gertz MA. Pulmonary hypertension in patients with amyloidosis. *Chest*. 2001; 120: 1.735-1.738.
17. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011; 117: 4.701-4.705.
18. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975; 36(3): 842-854.
19. Galiè N, Hoyer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2.493-2.537.
20. Rosenkranz S, Bonderman D, Buerke M, Felgendreher R, Freyhaus H, Grünig E, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease: updated recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011; 154 Supl: S34-S44.

Edita:



©2013 EDICIONES MAYO, S.A.
Aribau, 185-187
08021 Barcelona

C/ Condado de Treviño nº 9, Local 1
28033 Madrid

Preimpresión:
M4 Autoedición Asociados

Depósito legal: B-38.889-2003

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor. El contenido de esta revista es responsabilidad exclusiva de los autores.

www.edicionesmayo.es

Este número se ha publicado con ayuda de una beca sin restricciones de Ferrer