

Edema agudo de pulmón no cardiogénico secundario a hidroclorotiazida

B. Jara Chinarro^a, J. de Miguel Díez^b, J.L. García Satue^a, M.A. Juretschke Moragues^a y J.A. Serrano Iglesias^a

^aServicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid.

^bServicio de Neumología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Diversos fármacos utilizados con asiduidad pueden producir edema agudo de pulmón no cardiogénico. En la mayoría de los casos es difícil establecer la relación causal por la inespecificidad de los síntomas. Presentamos el caso clínico de un edema pulmonar inducido por un diurético de uso frecuente, la hidroclorotiazida. Esta complicación puede presentarse tras la primera toma del fármaco, o aparecer en pacientes que lo habían tomado previamente sin problemas. Se debe a una reacción idiosincrásica, no inmunitaria. La evolución suele ser favorable en las primeras 14 h con tratamiento de soporte respiratorio y hemodinámico. En caso de recurrencia, aumenta la gravedad, por lo que señalamos la importancia del diagnóstico en el primer episodio.

Palabras clave: Edema de pulmón no cardiogénico. Hidroclorotiazida. Reacción a fármacos.

Acute non-cardiogenic pulmonary edema secondary to hydrochlorothiazide therapy

Several commonly prescribed drugs can cause acute non-cardiogenic pulmonary edema. A cause-effect relationship is usually difficult to establish because symptoms are not specific. We report a case of pulmonary edema induced by a common diuretic, hydrochlorothiazide. This complication can occur after a first dose of the drug or in patients who have been taking it with no side effects. Edema is due to an idiosyncratic reaction rather than an immune response. The clinical course is usually favorable over the first 24 hours with treatment of blood pressure and respiratory support. Given that severity increases with recurrence, we underline the importance of diagnosis in the first episode.

Key words: Non-cardiogenic pulmonary edema. Hydrochlorothiazide. Pharmacology: side effect, adverse reaction.

Introducción

El edema agudo de pulmón (EAP), desde el punto de vista fisiopatológico, puede clasificarse en dos tipos: *a*) cardiogénico, debido al aumento de la presión hidrostática vascular, y *b*) no cardiogénico, por alteración de la permeabilidad vascular debido a lesión del endotelio capilar o de las células epiteliales¹. El EAP no cardiogénico, según la Sociedad Americana y Europea de Medicina Intensiva, es aquel que cumple los siguientes criterios: *a*) daño pulmonar de inicio agudo; *b*) relación PaO₂/FiO₂ de 300 o menor; *c*) infiltrados alveolares bilaterales en la radiografía de tórax, y *d*) presión de enclavamiento de 18 mmHg o mayor si es posible medirla, o no evidencia de hipertensión en la aurícula izquierda en el caso de no existir esta medición².

Numerosos fármacos pueden desencadenar la aparición de EAP no cardiogénico. Dadas la escasa incidencia documentada de algunos de ellos y la inespecifici-

dad del cuadro clínico, pocas veces se llega a establecer una relación causal³. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló EAP no cardiogénico secundario a la administración de hidroclorotiazida.

Caso clínico

Mujer de 46 años de edad, con obesidad mórbida e hipertensión, en tratamiento farmacológico con enalapril (20 mg/día) con mal control de las cifras tensionales. En 1995, y en relación con la toma, por primera vez, de hidroclorotiazida, presentó un episodio de hipotensión grave e insuficiencia respiratoria no bien documentado.

En 1999 consultó en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital por un cuadro de 4 h de evolución de enrojecimiento facial, debilidad generalizada, diarrea y dificultad respiratoria progresiva. Los síntomas se habían iniciado 1 h después de la ingesta de un compuesto de hidroclorotiazida y enalapril que su médico acababa de introducir ante el mal control de la hipertensión arterial. A su llegada a nuestro centro se registraron una presión arterial de 115/40 mmHg, febrícula (37,4 °C) y una frecuencia cardíaca de 148 lat/min. La paciente estaba taquipneica a 36 respiraciones/min, con cianosis central y periférica, tendencia al sueño e importante trabajo respiratorio. La saturación de oxihemoglobina basal (FiO₂ 0,21) era del 78%. En la auscultación cardiopulmonar destacaba la existencia de un soplo sistólico II-III/VI en foco aórtico y crepitan-

Correspondencia: Dra. B. Jara Chinarro.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe.
Ctra. de Toledo, Km 12,500. 28905 Getafe. Madrid. España.
Correo electrónico: beat1089@separ.es

Recibido: 10-7-2002; aceptado para su publicación: 8-10-2002.



Fig. 1. La radiografía de tórax posteroanterior realizada en la sala de urgencias objetiva un infiltrado alveolar bilateral y simétrico sin cardiomegalia.

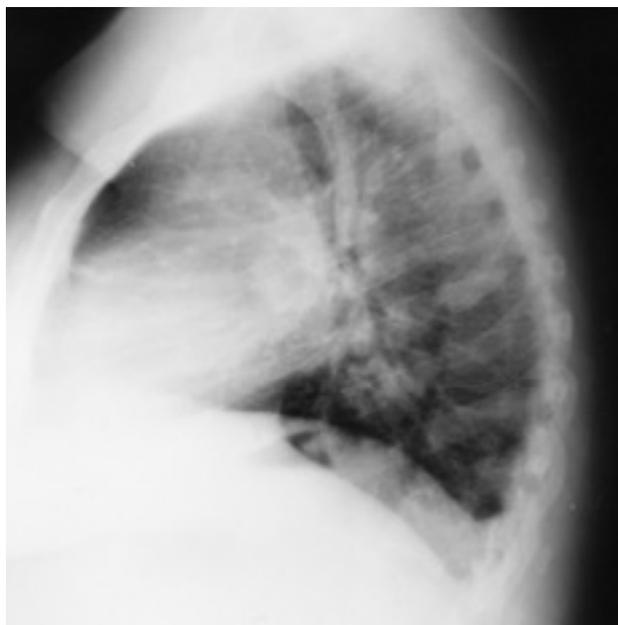


Fig. 2. La radiografía realizada 24 h después del ingreso de la paciente no demuestra alteraciones.

húmedos bilaterales hasta el tercio medio. No se apreciaron otros signos de interés en la exploración física general. En las pruebas complementarias realizadas no hallamos alteraciones significativas en la glucemia, iones séricos, función renal, hepática, hemograma y recuento leucocitario. La determinación de las enzimas indicativas de lesión miocárdica (CPK fracción MB, GOT, lactatodeshidrogenasa y troponina T) fue normal. El electrocardiograma objetivó una taquicardia sinusal sin alteraciones de la repolarización. En la radiografía de tórax posteroanterior (PA) observamos un infiltrado alveolar bilateral, simétrico, sin cardiomegalia (fig. 1). En la sala de urgencias, la paciente precisó expansión de volumen por inestabilidad hemodinámica y altas concentraciones de oxígeno para mantener una adecuada oxigenación (en la gasometría arterial, con una FiO_2 de 0,50; pH, 7,33; pCO_2 , 32 mmHg, pO_2 , 69 mmHg; bicarbonato, 16,6 mmol/l, EB -7,9). Inicialmente,

ante la sospecha de reacción anafiláctica se instauraron corticoides a dosis altas. No llegó a necesitar intubación orotraqueal ni fármacos vasoactivos, con una buena respuesta a medio plazo. A las 24 h observamos una mejoría clínica significativa con desaparición de la disnea y el trabajo respiratorio en reposo. En la gasometría arterial realizada en ese momento, con una FiO_2 de 0,31, presentaba un pH de 7,35, pCO_2 de 36 mmHg, pO_2 de 82 mmHg y bicarbonato de 19 mmol/l. La radiografía de tórax PA ya no objetivaba infiltrados alveolares pulmonares (fig. 2). La paciente fue dada de alta y no presentó incidencias ni secuelas en el seguimiento durante el año posterior.

Discusión

El EAP no cardiogénico inducido por hidroclorotiazida es una entidad poco frecuente. Fue descrito por primera vez en 1968 por Steinberg⁴. El número de casos recogidos en la bibliografía es variable: 15 según Fine et al⁵ y 34 según Biron et al⁶. Una revisión posterior establece un total de 29 casos⁷. La disparidad ya existente en cuanto a la frecuencia y la denominación de este proceso nos da una idea del escaso conocimiento y de la dificultad de diagnóstico del mismo.

El daño pulmonar agudo por hidroclorotiazida es más frecuente en mujeres, con un riesgo relativo de 9:1. La edad media de presentación es en la quinta-sexta décadas de la vida. Puede aparecer tras la primera toma del fármaco, a dosis de 25-50 mg, o bien presentarse en pacientes que habían tomado previamente este tratamiento sin presentar incidencias, o que presentaron síntomas leves no atribuidos a éste. En el caso de recurrencia la gravedad aumenta⁵⁻⁷. En nuestra paciente no podemos asegurar este punto dado que no existía documentación fiable del primer episodio. Suponemos que fue leve puesto que, según la misma, revirtió en pocas horas y no precisó ingreso.

Persisten dudas sobre la patogenia de este proceso. Se ha postulado la existencia de un mecanismo inmunológico (anafilaxia mediada por una reacción antígeno-anticuerpo) que no ha podido ser demostrado. No hay un aumento de IgE sérica, no se produce activación del complemento y no aparece eosinofilia sérica. Algunos autores han observado un descenso en la concentración de IgG, IgG1, IgG4, IgM y C3 séricos, lo que podría hacer pensar en un depósito de IgG en la membrana alveolar inducido por el fármaco⁸. Probablemente se trate, por tanto, de una reacción idiosincrásica, no inmunitaria, como las que se han descrito para otros fármacos (narcóticos, salicilatos)^{5,7}.

Este efecto es únicamente subsidiario de la hidroclorotiazida. No parece darse con otras tiazidas. Aunque la furosemida y las tiazidas pertenecen al mismo grupo farmacológico de las sulfonamidas, este diurético se usó en alguno de los pacientes sin problemas, por lo que no hay evidencia de reacción cruzada⁵.

El cuadro clínico consiste en la aparición de disnea, dificultad respiratoria, cianosis, náuseas, vómitos y dolor torácico y abdominal de características inespecíficas. La latencia de aparición de los síntomas desde la toma del fármaco es de unos 10 a 60 min. A pesar de la relación temporal directa con la toma del medicamento, dada la

inespecificidad de los síntomas, no siempre se establece la etiología. Hasta en un tercio de los casos se describe fiebre autolimitada, con o sin leucocitosis, que se inicia en las primeras 24 h⁸. Esto, junto a la aparición de hipotensión, con un patrón hemodinámico compatible con sepsis, puede hacernos sospechar un cuadro infeccioso inicialmente^{7,9}. En nuestra paciente no había signos indicativos de infección, por lo que fue tratada como una reacción anafiláctica inespecífica, con corticoides a altas dosis. No se sospechó la relación del cuadro clínico con la hidroclorotiazida hasta la investigación, una vez recuperada la paciente, de la historia farmacológica reciente, junto al antecedente de un síndrome semejante asociado a la toma del mismo fármaco.

La analítica sanguínea suele ser normal. En algunos casos aparece hemoconcentración, probablemente debido a la existencia de diarrea. Hay al menos dos pacientes descritos que asociaron leucopenia y trombocitopenia transitorias¹⁰. La leucopenia puede deberse al secuestro intrapulmonar inicial de granulocitos, estimulado por un aumento de interleucina 8. No aparece eosinofilia periférica⁵. En la gasometría arterial se observa hipoxemia aguda, de etiología multifactorial (alteración predominante de la relación ventilación/perfusión). La radiografía de tórax recoge los cambios anatomopatológicos en distintas fases: primero edema intersticial perivascular y septal, y posteriormente edema alveolar bilateral, que puede ser simétrico o asimétrico. El índice cardiotorácico se mantiene dentro de la normalidad. El estudio hemodinámico mediante catéter de Swan-Ganz pone de manifiesto una presión de enclavamiento (PCP) normal, indicativo de una función ventricular izquierda conservada. En nuestro caso no contamos con estos datos dado que, ante la buena evolución inicial, la paciente no precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Existen, sin embargo, al menos dos casos descritos en los que se observó depresión reversible de la función miocárdica. Esto indica que el corazón sería uno de los órganos diana de la reacción de hipersensibilidad desencadenada por la tiazida^{7,11}.

Con tratamiento de soporte respiratorio y hemodinámico este cuadro suele evolucionar favorablemente y los síntomas se resuelven en 24 h. En la radiografía de tórax podemos observar, como en el caso que describimos, la desaparición del patrón alveolar en ese período, aunque la alteración radiológica puede permanecer unos días^{5,9}. El gradiente alveoloarterial de oxígeno se mantiene patológicamente alto, incluso durante un mes posterior a la resolución del cuadro clínico, lo que apunta a un edema intersticial residual que se resuelve gradualmente. Esto se manifiesta también al medir la capacidad

de difusión del monóxido de carbono, que está algo disminuida inicialmente y alcanza, en la mayoría de los casos, la normalidad en una segunda medición tras un mes. Clínicamente estas alteraciones residuales se correlacionan con la tolerancia al esfuerzo del paciente⁷. La tasa de mortalidad calculada por Biron et al⁶ fue del 6% (dos de 34 casos). Sólo un tercio de los pacientes descritos precisó ventilación mecánica invasiva en la fase aguda.

Ante la gravedad del cuadro descrito, debemos conocer este probable efecto adverso de la hidroclorotiazida. El diagnóstico de asociación con el fármaco en la primera exposición puede evitar recurrencias posteriores con un pronóstico fatal. Es importante reseñar en la anamnesis de los pacientes con EAP no cardiogénico la historia previa de exposición a fármacos, e incluir esta posibilidad en el diagnóstico diferencial^{12,14}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marinelli WA, Inghar DN. Diagnosis and management of acute lung injury. *Clin Chest Med* 1994;15:517-46.
2. Bernard GR, Artigas A, Kenneth L, Brigham KL, Carlet J, Falke K, et al. Report of The American-European consensus Conference on Acute Respiratory Distress Syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Crit Care* 1994;9:72-81.
3. Reed CR, Glauser FL. Drug-induced noncardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1991;100:1120-4.
4. Steinberg AD. Pulmonary edema following ingestion of hydrochlorothiazide. *JAMA* 1968;204:167-8.
5. Fine SR, Lodha A, Zoneraich S, Mollura JL. Hydrochlorothiazide-induced acute pulmonary edema. *Ann Pharmacother* 1995;29:701-3.
6. Biron P, Dessureault J, Napke E. Acute allergic interstitial pneumonitis induced by hydrochlorothiazide. *Can Med Assoc J* 1991;145:28-34.
7. Mas A, Jordana R, Vallés J, Cervantes M. Recurrent hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema. *Intensive Care Med* 1998;24:363-5.
8. Bernal C, Pataca R. Hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema and associated immunologic changes. *Ann Pharmacother* 1999;33:172-4.
9. Reed CR, Glauser FL. Drug-induced noncardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1991;100:1120-4.
10. Prupas HM, Brown D. Acute idiosyncratic reaction to hydrochlorothiazide ingestion. *West J Med* 1983;138:101-2.
11. Frierson JH, Marvel SL, Thomas GM. Hydrochlorothiazide-induced-pulmonary edema with severe acute myocardial dysfunction. *Clin Cardiol* 1995;18:112-4.
12. Fernández Vázquez E, Sáez Roca G, Martín-Vivaldi F. Edema pulmonar debido a la inhalación de dióxido de nitrógeno. *Arch Bronconeumol* 1999;35:101-2.
13. González Moya JF, Calderón Serna E, Pastor Ferrer Y. Edema pulmonar agudo tras anestesia con sevoflurano. *Arch Bronconeumol* 1999;35:194.
14. Fuentes Pradera MA, Díaz Cañaverl L, Barrot Cortés E. Edema pulmonar tras el uso de ritodrina y corticoides en una paciente asmática embarazada. *Arch Bronconeumol* 1999;35:513-4.