



Edema pulmonar no cardiogénico posterior a intoxicación con amlodipino

Noncardiogenic pulmonary edema after intoxication with amlodipine.

Jenifer Andrea Campo-Barraza,¹ Karen Lorena Rangel-Rivera,⁴ Diego Rangel-Rivera,² Luis Daniel Cabeza-Ruiz³

Resumen

ANTECEDENTES: Los dihidropiridínicos son un grupo de fármacos antagonistas de los canales de calcio prescritos en el tratamiento de la hipertensión arterial, la angina de pecho y las arritmias cardíacas. Sus reacciones adversas son infrecuentes; el edema agudo de pulmón no cardiogénico es una de ellas. Es causado por diversos trastornos que desencadenan aumento de la permeabilidad de la membrana alvéolo capilar.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 16 años de edad, quien 8 horas después de ingerir seis tabletas de amlodipino manifestó dolor torácico persistente asociado con disnea. En su estancia hospitalaria se evidenció hipoxemia marcada con signos de edema y congestión pulmonar, por lo que se inició terapia con diurético y requerimiento de soporte vasopresor. Se consideró cuadro de edema pulmonar no cardiogénico relacionado con intoxicación por amlodipino con buena respuesta al tratamiento.

CONCLUSIONES: En muchas ocasiones distinguir qué tipo de edema agudo de pulmón tiene el paciente puede ser complejo; sin embargo, no debe descartarse la posibilidad de ingestión de medicamentos, como en el caso comunicado.

PALABRAS CLAVE: Edema pulmonar no cardiogénico; dihidropiridínicos; dificultad respiratoria.

Abstract

BACKGROUND: Dihydropyridines are a group of calcium channel antagonist drugs used in the management of high blood pressure, angina pectoris and cardiac arrhythmias. Their adverse reactions are infrequent, acute noncardiogenic lung edema is one of them. It is caused by various disorders that trigger an increase in the permeability of the alveolar capillary membrane.

CLINICAL CASE: A 16-year-old male, who, 8 hours after taking six tablets of amlodipine, presented persistent chest pain associated with dyspnea. In his hospital stay, hypoxemia marked with signs of edema and pulmonary congestion was evidenced, thus, diuretic therapy was initiated, and vasopressor support required. It was considered a picture of noncardiogenic pulmonary edema related to amlodipine intoxication with good response to treatment.

CONCLUSIONS: In many occasions, distinguishing what type of acute lung edema the patient has can be complex; however, the possibility of ingesting medications should not be ruled out, as in the reported case.

KEYWORDS: Noncardiogenic pulmonary edema; Dihydropyridines; Respiratory distress.

¹ Estudiante de medicina de XII semestre de la Universidad del Magdalena. Médico interna.

² Médico residente de segundo año de medicina interna.

³ Internista, Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario de Santander, Santander, Colombia.

⁴ Estudiante de medicina de VII semestre. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia.

Recibido: 23 de junio 2019

Aceptado: 18 de julio 2019

Correspondencia

Luis Daniel Cabeza Ruiz
luisdaniel1988@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Campo-Barraza JA, Rangel-Rivera KL, Rangel-Rivera D, Cabeza-Ruiz LD. Edema pulmonar no cardiogénico posterior a intoxicación con amlodipino. Med Int Méx. 2020; 36 (6): 876-880.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i6.3299>



ANTECEDENTES

El edema agudo de pulmón es un padecimiento con alto riesgo de mortalidad, en el que existe lesión pulmonar que dificulta la utilización del oxígeno y la eliminación del dióxido de carbono del organismo. Genera disnea, tos con expectoración de aspecto rosado, náuseas, vómito, dolor abdominal y picos febriles.¹ En términos fisiopatológicos, se divide en edema agudo de pulmón cardiogénico, desencadenado en pacientes con insuficiencia cardíaca previa compensada o sin antecedentes cardíacos, y no cardiogénico, por aumento de la permeabilidad de la membrana alvéolo capilar.²

El edema agudo de pulmón no cardiogénico, también conocido como síndrome de dificultad respiratoria aguda, fue definido por la Conferencia Americana Europea en el consenso del SDRA como un cuadro clínico de inicio agudo, con infiltrado bilateral en la radiografía de tórax y presión de la arteria pulmonar menor a 18 mmHg, o evidencia clínica de que no existe hipertensión en la aurícula izquierda e hipoxemia grave (evaluado por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg para síndrome de dificultad respiratoria aguda).³ Para evaluar la gravedad de la hipoxemia, según la definición de Berlín, se recomienda el uso de tres categorías que estadifican el síndrome de dificultad respiratoria aguda según el grado de hipoxemia: leve ($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg), moderada ($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) y severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg).⁴

Según un estudio realizado de los efectos del amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave, se concluye que los bloqueadores de los canales de calcio pueden causar edema pulmonar al dilatar las arteriolas pulmonares en lugar de afectar negativamente al corazón con riesgo de edema pulmonar pequeño (5%).⁵ A continuación se comunica un caso de

edema agudo de pulmón no cardiogénico causado por amlodipino.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 16 años de edad, sin antecedentes clínicos de importancia, con cuadro clínico de un día de evolución caracterizado por cefalea holocraneana, no pulsátil, sin fosfenos o acúfeno, con náuseas sin emesis. Por la intensidad del dolor refirió automedicarse erróneamente con cuatro tabletas de acetaminofén de 500 mg y seis tabletas de amlodipino de 10 mg, con alivio inicial de los síntomas. Sin embargo, 6 horas después de la ingesta de esos medicamentos tuvo deterioro del cuadro clínico con episodios eméticos múltiples y picos febriles subjetivos, por lo que acudió a un hospital de segundo nivel en donde fue remitido como urgencia vital por sospecha de intoxicación con amlodipino.

Su reporte de estudios paraclínicos previos al ingreso fue: leucocitos $17,900 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $14,420 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $321,000 \times 10^3/\mu\text{L}$, ALT 18 U/L, AST 27 U/L, creatinina 1.1 mg/dL, BUN 16 mg/dL, sodio 139 mmol/L, potasio 3.0 mmol/L y cloro 105 mmol/L. El electrocardiograma mostraba ritmo sinusal, eje en 60 grados e infradesnivel del punto J en DII, DIII, V4 y V5 con frecuencia cardíaca de 115 lpm.

Al ingreso se encontraba alerta, orientado, con presión arterial de 90/50 mmHg, frecuencia cardíaca de 127 lpm, afebril, sin signos de dificultad respiratoria, con dolor abdominal a la palpación profunda de la zona epigástrica, sin signos de irritación peritoneal. Ruidos cardíacos y respiratorios normales, sin sobreagregados. El examen neurológico era normal.

Ocho horas después del ingreso tuvo empeoramiento progresivo del cuadro clínico, destacó dolor torácico persistente asociado con disnea

en reposo con signos de dificultad respiratoria y expectoración de tonalidad rosada, requiriendo intubación orotraqueal. Bajo la sospecha de broncoaspiración se inició esquema antibiótico con ampicilina-sulbactam 3 g cada 6 horas y claritromicina 500 mg cada 12 horas por vía endovenosa.

Los resultados de los estudios paraclínicos institucionales fueron: gases arteriales con pH de 7.43, PCO_2 28.0 mmHg, HCO_3^- 18.8 mmol/L, PO_2 45.5 mmHg con FiO_2 de 50%; lactato 5.3 mmol/L, glucosa sérica 164 mg/dL, PCR 3.7 mg/L, AST 10.9 U/L, ALT 11.6 U/L, Hb 13.3 g/dL, leucocitos $19.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $16,590 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $314,000 \times 10^3/\mu\text{L}$ y creatinina 0.9 mg/dL. Fue trasladado a la UCI con necesidad de inicio de soporte vasopresor. Mostró gases arteriales de control con hipoxemia marcada. Se encontraba con signos de edema y congestión pulmonar, por lo que se inició terapia con diurético (furosemida 20 mg cada 6 horas endovenoso). La radiografía de tórax en proyección AP identificó opacidades y consolidaciones con distribución difusa en ambos campos pulmonares con predominio en los lóbulos inferiores y regiones parahilares, sin hallazgos sugerentes de derrame pleural (**Figura 1**). Se tomaron dos hemocultivos, un urocultivo y un cultivo de secreción bronquial, todos fueron negativos.

Dos días después se suspendió soporte vasopresor al encontrarse hemodinámicamente estable, con mejoría de los índices de oxigenación. Se extubó sin complicaciones el día 4 de manejo hospitalario. Ante los resultados de cultivos y procalcitonina negativos se decidió suspender el tratamiento antibiótico. Se indicó valoración por psiquiatría por alta sospecha de autólisis, donde se consideró trastorno depresivo mayor, asociando el consumo de amlodipino y acetaminofén con un episodio de discusión familiar. Luego de seis días de estancia en la UCI fue trasladado



Figura 1. Radiografía de tórax.

al servicio de medicina interna para continuar manejo, en donde tuvo evolución clínica satisfactoria y tres días después fue trasladado a la unidad de salud mental.

DISCUSIÓN

Los antagonistas de canales de calcio se prescriben comúnmente en el manejo de la hipertensión arterial, la angina de pecho, las arritmias cardíacas y otros trastornos del corazón.⁶ Estos pueden dividirse en dos categorías principales según su mecanismo de acción: los dihidropiridínicos (amlodipino, nifedipino, nicardipino, etc.), que bloquean principalmente canales de calcio tipo L en el músculo liso vascular, y no dihidropiridínicos, que bloquean los mismos tipos de canales, pero en el miocardio.⁷ La intoxicación por el primer grupo generalmente produce vasodilatación arterial y taquicardia refleja;⁸ sin embargo, a medida que aumenta la dosis la selectividad puede perderse y los antagonistas de canales de calcio dihidropiridínicos pueden afectar el miocardio y los sistemas de conducción.



El edema pulmonar se debe al movimiento de líquido y partículas a los alvéolos como resultado de una alteración en una o más de las fuerzas de Starling.⁹ El mecanismo fisiopatológico del edema pulmonar no cardiogénico en pacientes con sobredosis de antagonistas de canales de calcio no se conoce bien. Se atribuye a la trasudación capilar pulmonar excesiva debido a la vasodilatación precapilar selectiva que provoca aumento de la presión hidrostática transcavilar y, en última instancia, el edema intersticial. Este edema intersticial puede ser causado por otras formas, como el bloqueo de otros tipos de canales de calcio, los efectos del sistema de isoenzimas del citocromo P450 o el transporte mediado por la glicoproteína P.¹⁰

La hipotensión es generada por vasodilatación y disminución del gasto cardíaco, lo que podría explicar las cifras tensionales al ingreso de nuestro paciente en 90/55 mmHg y frecuencia cardíaca de 127 lpm. También ocurre depresión miocárdica y, secundaria a ésta, los pacientes pueden padecer edema pulmonar.

Algunas causas de edema agudo de pulmón no cardiogénico incluyen la altitud elevada, edema pulmonar neurogénico, sobredosis de opiodes, embolia pulmonar, eclampsia, lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión¹¹ y, como en el caso comunicado, la toxicidad de medicamentos tipo antagonistas de canales de calcio del grupo de los dihidropiridínicos. Siempre que sea posible, debe determinarse el tiempo de ingestión, el tipo, la cantidad y la preparación del fármaco. Para 2017, en Colombia 33.7% de las intoxicaciones por sustancias químicas tuvieron en primer lugar a los medicamentos. Estos mismos generaron 11.1% de las muertes debido a intoxicaciones según el Informe de Intoxicaciones por Sustancias Químicas en Colombia de 2017.¹² Los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda padecen insuficiencia respiratoria grave con disnea, aparición aguda

de infiltrados radiográficos torácicos difusos e hipoxemia, hallazgos evidenciados en nuestro paciente, teniendo una PaFi de 91 mmHg que evidencia un síndrome de dificultad respiratoria aguda grave. Su aparición ocurre la mayor parte de las veces dentro de las primeras dos horas después de un evento precipitante, aunque puede retrasarse hasta uno o tres días.⁹ Los pacientes con edema agudo de pulmón no cardiogénico rara vez padecen edema unilateral.¹³

Son pocos los casos publicados en la bibliografía acerca de intoxicación por amlodipino, por ello, el tratamiento sigue siendo un reto. En la actualidad no hay medidas conocidas para corregir la anomalía de la permeabilidad en el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

En 2011 Ruarini y su grupo publicaron el caso de una mujer de 22 años que ingirió 280 mg de amlodipino; fue tratada con resucitación con líquidos e infusión de gluconato de calcio, padeció edema agudo de pulmón no cardiogénico con necesidad de terapia diurética.¹⁴ En 2015 Hedayaty y su grupo publicaron el caso de intoxicación con 500 mg de amlodipino que mostró edema agudo de pulmón no cardiogénico sin hipotensión resistente y bradicardia. Para el tratamiento prescribieron ventilación mecánica, dexametasona, ipratropio, inhalación de Pulmicort y antibióticos. Finalmente tuvo recuperación completa.¹⁰ Las pruebas funcionales respiratorias suelen reflejar un patrón restrictivo con reducción de la transferencia de CO₂, hipoxemia o insuficiencia respiratoria y curación sin secuelas al retirar el fármaco, en caso de la intoxicación por antagonistas de canales de calcio.¹⁵ El manejo clínico se basa en el tratamiento de la causa subyacente y medidas de apoyo para mantener la función celular y metabólica, mientras se espera el alivio de la lesión pulmonar aguda. Estas medidas de apoyo incluyen ventilación mecánica, mantenimiento de nutrición adecuada y vigilancia hemodinámica.¹⁶ La reducción de la presión

de cuña de la arteria pulmonar con diuréticos y restricción de líquidos puede mejorar la función pulmonar y quizás el resultado.

CONCLUSIONES

El edema agudo de pulmón no cardiogénico originado por amlodipino, un antagonista de los canales de calcio, no está claramente descrito. Como se describió anteriormente, se atribuye a aumento del fluido filtrado desde el compartimiento vascular al intersticial debido a aumento de la presión hidrostática intracapilar. En muchas ocasiones distinguir qué tipo de edema agudo de pulmón tiene el paciente puede ser complejo; sin embargo, no debe descartarse la posibilidad de ingestión de medicamentos, como en el caso comunicado. El tratamiento consistió en terapia diurética y, por la evidencia radiográfica solicitada en donde se observaron opacidades en los cuatro cuadrantes de tipo alveolares sin hallazgos sugerentes de derrame pleural, se consideró finalmente el diagnóstico de edema pulmonar no cardiogénico relacionado con intoxicación por amlodipino, porque no se documentó ningún otro causante, incluyendo un estudio de ecocardiograma transtorácico dentro de límites normales.

REFERENCIAS

1. Venegas J, Marambio C, Benavides MG, Inzunza C. Hydrochlorothiazide induced non-cardiogenic acute pulmonary edema. A case report. *Rev Chil Enferm Respir* 2017; 33: 316-319.
2. Harrison, Longo, D. Edema pulmonar agudo. En: *Manual de medicina*. 19th ed. México: McGraw Hill Education, 2013; 69-70.
3. Villar J, Kacmarek RM. The American-European Consensus Conference definition of the acute respiratory distress syndrome is dead, long live positive end-expiratory pressure!. *Med Intensiva* 2012; 36 (8): 571-575. DOI: 10.1016/j.medicine.2012.10.011
4. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2012; 122 (8): 2731-2740. doi: 10.1172/JCI60331
5. Packer M, O'Connor CM, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114. doi: 10.1056/NEJM199610103351504
6. Triggie DJ. Calcium channel antagonists: Clinical uses - Past, present and future. *Biochem Pharmacol* 2007; 74 (1): 1-9. doi: 10.1016/j.bcp.2007.01.016
7. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med* 2004; 116: 35. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.08.027
8. Hofer CA, Smith JK, Tenholder MF. Verapamil intoxication: a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. *Am J Med* 1993; 95: 431. doi: 10.1016/0002-9343(93)90314-f
9. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2005; 353: 2788. doi: 10.1056/NEJMc052699
10. Hedayaty M, Eizadi-Mood N, Sabzghabae AM. Noncardiogenic pulmonary edema after amlodipine overdose without refractory hypotension and bradycardia. *Case Rep Emerg Med* 2015; 1-4. doi: 10.1155/2015/546012
11. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure; pulmonary edema, high-output failure. In: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia.
12. Ministerio de Salud, Colombia. Informe de Intoxicaciones por Sustancias Químicas. <https://www.ins.gov.co/busador-eventos/Informesdeevento/INTOXICACIONES2017.pdf>. Published 2017.
13. Kanner C, Hardy SM. An unusual cause of unilateral pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2013; 158: 639. doi: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00020
14. Hasson R, Mulcahy V, Tahir H. Amlodipine poisoning complicated with acute non-cardiogenic pulmonary oedema. *BMJ Case Rep* 2011.
15. Estarriol MH, Goday MR, Turmo B. Lesiones pulmonares inducidas por fármacos. *Medicina Integral* 2002; 40 (2): 37-93.
16. Cheng IW, Matthay MA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 2003; 19: 693. doi: 10.1016/s0749-0704(03)00050-2