

MEDICINA INTENSIVA

**EDEMA AGUDO DE PULMON
SECUNDARIO A TOCOLITICOS:
(Reporte de un caso)**

Juan Ignacio Silesky Jiménez*

Giselle Preinfalk Lavagni**

Warner Rodríguez Jeréz***

S U M M A R Y

Motivation: The beta-agonists have been used for the last thirty years to inhibit premature uterine activity, lowering perinatal mortality. However, since then, there has been described acute pulmonary edema as an adverse effect potentially fatal. Purpose: In this article, we will discuss a case and we will analyze the possible predisposing factors and the probable pathophysiology, diagnosis as well as the most adequate treatment of pulmonary edema with the use of beta-agonists according to several literature positions. Conclusions: And also we point out the possibility of tocolytics being the cause of severe pulmonary edema.

I N T R O D U C C I Ó N

Los tocolíticos (del griego tókos: parto y lytos: disolución) son medicamentos que han sido utilizados por más de tres décadas para inhibir las contracciones uterinas prematuras (3, 9, 14, 15), con su utilización se ha reducido la tasa de mortalidad perinatal, y a largo plazo, han beneficiado con la disminución de personas discapacitadas debido a la reducción en la prematuridad. (15)

**PRESENTACION
DEL CASO CLINICO**

Paciente femenina de 18 años que fue ingresada al Servicio de Emergencias del Hospital San Juan de

Dios, luego de haber sufrido un accidente de tránsito. Se le documentó un embarazo de aproximadamente 29 semanas por ultrasonido con placenta y líquido amniótico normal; además de edema cerebral, hemo neumotórax izquierdo, luxación de codo y fractura de clavícula izquierda. Se ingresó a la unidad de cuidados intensivos para manejo. Desde el día de su ingreso requirió soporte ventilatorio, medidas de neuroprotección y en vista de que inició con dinámica uterina asociando cambios en cuello uterino (70% borramiento y el hoz externo permeable), se manejó con salbutamol 10mg en 500 cc suero fisiológico a 12 cc / hora (4 mg / min), indometacina

* Médico-Cirujano, especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Asistente de la Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital San Juan de Dios, Hospital CIMA San José.

** Médico General.

*** Médico General

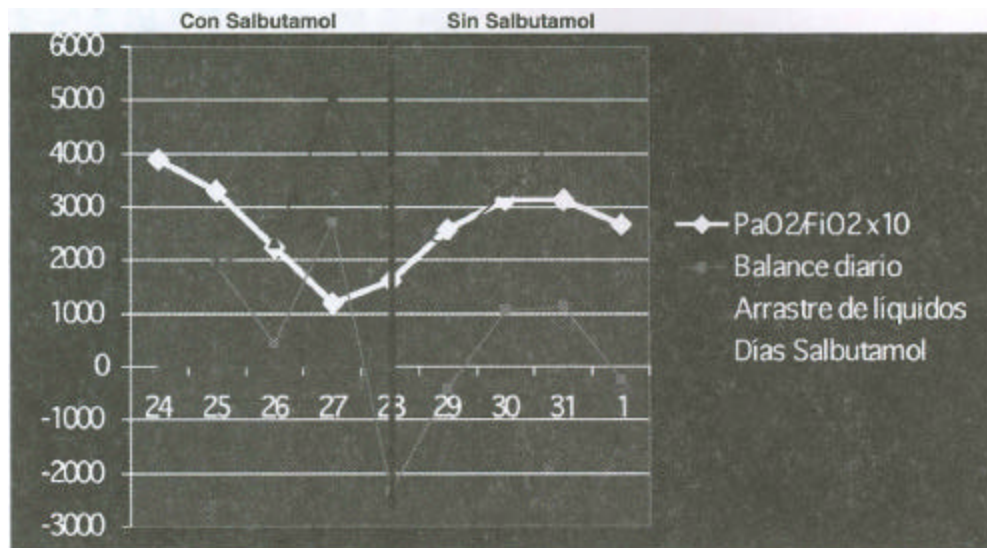
100 mg cada 12 horas vía rectal y dexametasona 6mg cada 12 horas #4 dosis, con el fin de inducir maduración la pulmonar del feto. Dos días después, la paciente inició con secreciones bronquiales rosadas, crépitos pulmonares bilaterales e hipoxemia, por lo que se le disminuyó el suministro de líquidos y inició tratamiento con diuréticos y oxígeno suplementario; lo anterior, sin adecuada respuesta, por lo que se decidió suspender la infusión de salbutamol, mejorando con esto, su condición respiratoria a las 24 horas. (Ver [gráfico 1](#)). Se realizó ecocardiografía que demostró una fracción de eyección de 60% sin lesiones valvulares ni alteraciones en la contractilidad miocárdica. Nunca presentó datos clínicos de embolismo grasoso. Como complicaciones, la paciente presentó en primera instancia una infección pulmonar por *Streptococcus pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*; seguido de un estridor laríngeo, complicaciones que resolvieron con tratamiento específico. A nivel de laboratorio, durante su estancia, presentó alteraciones en: hemoglobina 5,6 g/dL, albúmina 2,4 g/dL, no presentó alteraciones hidroelectrolíticas, ni en la función renal.

La paciente no presentó complicaciones obstétricas.

DISCUSIÓN

Dentro de los tocolíticos más em-

Gráfico 1:
Evolución de la relación PaO₂/FI₀₂ con respecto a los líquidos y tiempo de utilización del salbutamol.



pleados están los B-agonistas, los inhibidores de la prostaglandina sintetasa, el sulfato de magnesio y los bloqueadores de los canales de calcio. (9). La acción fisiológica de los B-agonistas ocurre por medio de un aumento en la cantidad de AMP cíclico intracelular, el cual actúa como segundo mensajero, disminuyendo la actividad de la enzima kinasa de cadena liviana de miosina; limitando la contracción uterina. (7, 14). La limitante que presentan estos medicamentos consiste en que los efectos fisiológicos se deben no sólo a su acción sobre los receptores B-2 (vasos sanguíneos, riñón, bronquiolos y miometrio), sino también sobre los B-1 (corazón, intestino delgado, riñón), lo cual explica algunos de los efectos adversos de estos medicamentos como: taquicardia, hiperglicemia, hipokalemia, antiuresis, etc. (9,14) (Ver [cuadro No. 1](#))

Uno de los efectos adversos de los B-agonistas más importantes y más severos, exclusivo de mujeres embarazadas, es el edema pulmonar (4, 10, 11, 14), con una incidencia estimada de 0% a 4.4% (1, 2, 5, 9, 13, 14), ésto ha motivado la investigación de un medicamento tocolítico que sea idóneo tanto para la madre como para el feto.

Entre los factores predisponentes más importantes para el desarrollo de edema pulmonar secundario a tocolíticos, en mujeres embarazadas con labor de parto pretérmino, se incluyen:

- . Sobrecarga de líquidos (1, 3, 10, 12)
- . Anormalidades cardiacas preexistentes: esto debido a que, los b-agonistas producen una disminución en la concentración de potasio sérico, gracias a la

Cuadro No. 1.
RESUMEN DE LA ESTIMULACIÓN DE
LOS RECEPTORES β ADRENÉRGICOS

ACTIVIDAD β 1	ACTIVIDAD β 2
RENAL	RENAL
↓ del flujo sanguíneo	↑ Renina ↑ Aldosterona
METABÓLICA	METABÓLICA
↑ Cetogénesis ↓ HC03 ↑ Paso de K ⁺ al espacio intracelular	↑ Liberación de insulina ↑ Glucogenolisis
CARDÍACA	MÚSCULO LISO
↑ Frecuencia cardíaca ↑ Volumen sistólico	↓ Tono uterino ↓ Tono bronquiolar . ↓ Tono vascular ↓ Tono intestinal

ne ninguna relación en fisiopatología del edema pulmonar secundario a tocolíticos, esto principalmente, debido a la escasa cantidad de casos reportados, a pesar, de que durante la última década ha aumentado la utilización de los glucocorticoides para acelerar la maduración pulmonar fetal, con lo que establecen la poca relación entre la utilización concomitante de glucocorticoides y tocolíticos como causante de esta patología (1, 13)

- Aumento de la permeabilidad de los vasos pulmonares (1, 10)
 - Disminución de la presión oncótica (1, 13)
- Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona por el medicamento simpático-mimético, causando un aumento en la reabsorción de sodio y agua (1, 13)
- Aumento de la producción de Aldosterona en embarazo, llegando a su pico alrededor de la semana 34, aumentando la retención de sodio; (10)
- Aumento de la secreción de Hormona Antidiurética con el uso de tocolíticos, que conlleva a retención de agua e hipotonicidad; (10)
- Hipoalbuminemia fisiológica del embarazo (10)
- Embarazo gemelar: ya que estas mujeres tienen mayor expansión del volumen intravascular que las mujeres con embarazos únicos. (3, 5, 13)

introducción del mismo a la célula por medio de la insulina.

La hipokalemia, en asociación con enfermedad cardíaca preexistente aumenta el riesgo de arritmias, con descompensación cardíaca y por consiguiente de edema pulmonar. (1, 3, 12, 13)

- Toxemia(12)
- Reacción idiosincrática del individuo al medicamento(12)
- El posible efecto cardiaco directo de los b-agonistas (1, 12)

- Uso concomitante de esteroides, lo cual es controversial, en la literatura se presentan dos posiciones, los que están en favor de que los esteroides están implicados en la fisiopatología del edema pulmonar secundario a tocolíticos ya que tienen cierta actividad mineralocorticoide capaz de causar retención de sodio y agua, además, de hipokalemia (3, 5, 10, 14); y los que abogan de que el uso concomitante de esteroides, no tie-

- Tiempo de infusión del medicamento por más de las 24 horas
 - Utilización de soluciones tocolíticas que contengan sodio (5)
 - Aumento de la presión capilar pulmonar (4)
- Anemia: generalmente dilucional, cuya gravedad se correlaciona con el mayor riesgo de la paciente a desarrollar edema pulmonar (2, 3)
- Infecciosa: se ha estimado que aproximadamente un 40% de las pacientes que se presentan con labor de parto pretérmino de forma espontánea, es debido a etiología infecciosa. (13), dato relevante, ya que la labor de parto pretérmino en estas mujeres, es refractaria al tratamiento con tocolíticos, por lo que es necesario utilizar dosis mayores del medicamento para obtener resultados similares a los obtenidos en mujeres que no lo presentan, con lo que se aumenta el riesgo de edema pulmonar, lo anterior, aunado a la evidencia de que la infección produce aumento en la permeabilidad de la membrana capilar pulmonar por medio de endotoxinas, colaborando ésto, con la génesis del edema pulmonar de tipo no cardiogénico que se expondrá a continuación(13). A su vez, la infección se puede presentar como complicación en estas pacientes.

En un estudio realizado en Suecia por Ingermarsson

y cols.(5), encontraron que un 51 % de las mujeres estudiadas, presentaba al menos uno de los factores reconocidos como predisponentes. Lo cual concuerda con nuestra paciente, pues ella presentó, además, de los cambios fisiológicos del embarazo que la predisponen al desarrollo del edema pulmonar por tocolíticos (anemia, hipoalbuminemia, aumento de la producción de Aldosterona, aumento en la secreción de Hormona Antidiurética con el uso de tocolíticos en mujeres gestantes); la sobrecarga de líquidos contenedores de sodio, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona por el medicamento simpático-mimético; el uso concomitante con glucocorticoides; además, de otros factores que probablemente contribuyeron como son la reacción idiosincrática de cada individuo al medicamento, el efecto cardiaco directo de los β -agonistas y el aumento de la permeabilidad de los vasos pulmonares secundario al trauma torácico que recibió la paciente. La fisiopatología del edema pulmonar como efecto adverso de los medicamentos β -agonistas en mujeres embarazadas ha sido ampliamente discutido, sin embargo, no se ha logrado establecer con exactitud, por lo que se han propuesto ambos mecanismos tanto el cardiogénico, como el no cardiogénico:

- Edema Pulmonar de tipo Cardiogénico: Las mujeres embarazadas presentan resistencias vasculares periféricas disminuidas, sin embargo, ellas logran mantener la presión arterial

estable gracias un aumento fisiológico del gasto cardiaco entre 40-60%, por esta razón, cualquier evento que descompense este equilibrio como vasodilatación, aumento en la frecuencia cardiaca, entre otros, puede causar insuficiencia cardiaca izquierda de tipo diastólico, aumentando la presión retrógrada de la aurícula izquierda y con esto, aumento en la presión hidrostática de los capilares pulmonares, favoreciendo así la génesis del edema pulmonar. (2, 3, 8, 13, 14).

Para este mecanismo se han propuesto diferentes causas. Los β -agonistas producen vasodilatación, lo que lleva a hipotensión sistólica con aumento compensatorio de la frecuencia cardiaca, gasto cardiaco, volumen latido y tardíamente, una vez compensado el proceso, también de la presión sistólica.

Otros factores contribuyentes al edema de pulmón por tocolíticos de origen cardiogénico son:

- a- enfermedad cardiaca preexistente, causante de insuficiencia cardiaca secundaria a deterioro de la fase de relajación ventricular, sin embargo, en nuestra paciente, así como en la mayoría de literatura revisada la valoración ecocardiográfica no reveló

- anomalía valvular, de contractilidad miocárdica o ninguna otra alteración. (1,2)
- b- el uso continuado de β -agonistas con elevación secundaria de hormona antidiurética.(10)
- c- sobrecarga de líquidos (1, 3,10, 12)
- d- Necrosis miocárdica relacionada con catecolaminas. (1)
- Edema Pulmonar No Cardiogénico: para este mecanismo se han propuesto diferentes causas:
 - a- El aumento de la permeabilidad de los vasos pulmonares, una de las principales posibilidades etiológicas de este mecanismo, por cualquiera que sea su génesis, ya sea infecciosa, traumática, etc (1, 10)
 - b- Disminución de la presión oncótica por la hipoalbuminemia fisiológica del embarazo (1, 10, 13)
 - c- Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, por el medicamento simpático-mimético generando un aumento en la reabsorción de sodio y agua (1, 13)
 - d- Aumento de la secreción de Hormona Antidiurética con el uso de tocolíticos(10)

Se ha propuesto que el Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA) tenga relación con la génesis del edema pulmonar secundario a tocolíticos de tipo no cardiogénico o bien que el SDRA se presente como complicación de

CUADRO No. 2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL EDEMA PULMONAR ASOCIADO AL TRATAMIENTO TOCOLÍTICO

CRITERIOS MAYORES

- Inicio Súbito (en menos de 24 horas de haber iniciado el tratamiento)
- Disnea antes del parto o menos de 12 horas postparto en mujeres que recibieron tratamiento con tocolíticos.
- Radiografía de torax con infiltrado alveolar uni o bilateral.
- Evidencia de hemodilución, ya sea por disminución del hematocrito o hipokalemia.
- Mejoría clínica rápida (menos de 24 horas) en respuesta al tratamiento con diuréticos y oxígeno suplementario.

CRITERIOS MENORES

- Estudios de ventilación-prefusión normales.
- Ecocardiografía normal.
- Evidencia de sobrecarga de líquidos.

esta entidad, es difícil hacer la diferenciación entre ambas patologías, sobretodo porque comparten un factor importante, y es el daño al capilar pulmonar, causante de aumento de la permeabilidad vascular en los capilares alveolares (10, 13). Sin embargo, la rápida respuesta clínica al tratamiento, es característico del edema pulmonar secundario a tocolíticos en donde el paciente mejora en menos de 24 horas de haber iniciado tratamiento adecuado, lo que excluye al SDRA como probabilidad diagnóstica en este tipo de pacientes. (14) La combinación de tocolíticos, con los cambios fisiológicos en las embarazadas, aunado a la disminución de la presión oncótica

y a la sobrecarga de volumen, por medio del mecanismo fisiopatológico anteriormente descrito, nos plantea la posibilidad de que la causa del edema pulmonar sea por un aumento de la presión hidrostática a nivel pulmonar. (2, 3, 13, 14)

Debido a que el edema pulmonar secundario a β -agonistas tiene una presentación clínica, pronóstico y tratamiento muy diferente de otras causas de dificultad respiratoria en mujeres embarazadas, es importante el diagnóstico temprano para iniciar el tratamiento adecuado lo más pronto posible y así obtener la recuperación pronta; en el cuadro No. 2 se describen los cri-

terios diagnósticos de esta entidad según Pasini y colaboradores. (14) La literatura revisada propone como medidas terapéuticas principales, la suspensión el medicamento, mantenimiento de la tensión arterial, monitoreo cardíaco continuo, forzamiento de la diuresis, administración de oxígeno suplementario, la restricción de líquidos y administración de potasio y calcio de ser necesario, además, de la sustitución por un medicamento tocolítico diferente. (1, 2, 9, 14) Existen diferentes estudios sobre los beneficios de los b-agonistas en labor de parto pretérmino, algunos refieren que se puede llegar a prolongar el embarazo, disminuyendo la frecuencia del parto pretérmino y del bajo peso al nacer (5, 6, 15). En nuestro caso se obtuvo la prolongación del embarazo por 19 días durante su internamiento, se desconoce el día exacto del parto ya que la paciente perdió controles. Los tocolíticos están contraindicados en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente, alergia al medicamento, preeclampsia y eclampsia severas (11), entre otras. El uso de β -agonistas en mujeres embarazadas, ha sido ampliamente utilizado desde los años ochentas por su buen funcionamiento como terapia tocolítica, sin embargo, siempre que tengamos una paciente que inicie con los signos y síntomas de edema

pulmonar, se debe tener en consideración la posibilidad de que se trate de un edema pulmonar secundario a medicamentos, en este caso, los β -agonistas.

RESUMEN

Justificación: Desde hace más de 30 años se han utilizado los β -agonistas con el fin de inhibir la actividad uterina prematura, disminuyendo la mortalidad perinatal. Sin embargo, desde entonces se ha descrito el edema agudo de pulmón como efecto adverso potencialmente fatal. **Objetivo:** En este artículo, se discutirá un caso clínico y se revisarán los factores predisponentes y los posibles mecanismos fisiopatológicos en la génesis del edema pulmonar secundario a tocolíticos, así como, el diagnóstico y manejo más adecuado del mismo según diferentes revisiones. **Conclusión:** se resalta la importancia, de tener presente la posibilidad etiológica de los tocolíticos como causantes del edema pulmonar.

BIBLIOGRAFIA

(1) Arnaud de la Chapelle, Stephane Benoit, Mohamed Bouregba, Marc Durand-Reville, Marc Raucoules-Aimé. The Treatment of Severe Pulmonary Edema Induced by Beta Adrenergic Agonist Tocolytic Therapy with Continuous Positive Airway Pressure Delivered by Face Mask: Case Report. *Anasth*

Anal 2002;94: 1593-4.

(2) D. Leduc, R Naeije, M. Leeman, C. Homans, R. J. Kahn. Severe Pulmonary Edema associated with Tocolytic Therapy: Case report with hemodynamic study. *Intensive Care Med* 1996;22:1280-1

(3) Eduard C. Rosenow III, Jeffrey L. Myers, Stephen J. Swensen, Richard J. Pisani. Drug-induced Pulmonary disease: An update. *Chest* 1992; 102:239-250.

(4) Hamid A. Hadi, Abdulla M. Abdulla, Hossam E. Fadel, Miltiadis A. Stefadouros, William P. Metheny. Cardiovascular Effects of Ritodrine Tocolysis: A New Noninvasive Method to Measure Pulmonary Capillary Pressure During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 70(4):608-612.

(5) Inger Ingemarsson, Bengt Bengtsson. A Five- Year Experience With Terbutaline for Preterm Labor: Low Rate of Severe Side Effects. *Obstet Gynecol* 1985; 66 (2) : 176-180.

(6) James J. King, Adrian Grant, Marc J. N. C. Keirse, Iain Chalmers. Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 211-222.

(7) Kenneth J. Leveno, F. Gary Cunningham. β -Adrenergic agonists for preterm labor. *N Engl J Med* 1992; 327 (5) : 349-351.

(8) Marshall D. Lindheimer, Adrian I. Katz. Current Concepts. Sodium and Diuretics in Pregnancy. *N Eng J Med* 1973; 288 (17): 891-894.

(9) Michael R. Foley, Thomas H. Strong. Cuidados Intensivos en Obstetricia, Manual Práctico. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 1999, 352 - 361.

(10) Nancy L. Ericksen and Valerie M. Parisi. Adult Respiratory Distress Syndrome and Pregnancy. *Seminars in Perinatology* 1990; 14 (1) : 68-78.

(11) Norbert Gleicher, Frantz Bazile, Haim Elrad. Pulmonary Edema After Ritodrine Therapy in a Patient with Preeclampsia: Letter. *N Engl J Med* 1982 ; 306: 174.

(12) Phillip A. Brodey, Allan E. Fisch, Joyce Huffaker. Acute Pulmonary Edema Resulting from Treatment for Premature Labor. *Radiology* 1981; 140: 631 - 633.

(13) R. F. Lamont. The Pathophysiology of pulmonary oedema with the use of beta-agonists: Review. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107 : 439 - 444.

(14) Richard J. Pisani, Edward C. Rosenow III. Pulmonary Edema Associated with Tocolytic Therapy: Clinical Review. *Ann Inter Med* 1989; 110: 714 -718.

(15) The Canadian Preterm Labor Investigators Group. J. M. Moutquin et al. Treatment of Preterm Labor with the Beta-Adrenergic Agonist Ritodrine. *N Engl J Med* 1992; 327 (5) : 308 - 312