



Nota clínica

Insuficiencia respiratoria aguda inducida por hidroclorotiazida

J. A. Iglesias Vázquez, M. D. Macías Robles, M. P. López Fonticiella, M. García Peliz, E. Suárez González-Fierro, M. Martínez Muñoz*

SERVICIO DE URGENCIAS. *SERVICIO DE MEDICINA INTERNA (SECCIÓN DE NEUMOLOGÍA).
HOSPITAL SAN AGUSTÍN. AVILÉS. ASTURIAS

RESUMEN

Se describe una paciente con insuficiencia respiratoria aguda recurrente, inducida por la toma repetida de hidroclorotiazida. La patogenia de esta reacción adversa es aún desconocida. Lo más probable es que el mecanismo de producción sea idiosincrásico. El tratamiento es de soporte. Este efecto adverso es raro, pero de grave compromiso vital y producido por un fármaco de uso muy común, de ahí la importancia de que sea reconocido en los Servicios de Urgencias.

Palabras Clave: *Insuficiencia Respiratoria Aguda. Hidroclorotiazida.*

INTRODUCCIÓN

Los diuréticos tiazídicos son de amplio uso en la práctica médica diaria. Las reacciones tóxicas sin embargo son relativamente raras. Se han descrito como más frecuentes: vómitos, calambres musculares, debilidad y alteraciones electrolíticas, que disminuyen y a menudo desaparecen al bajar la dosis. También se han comunicado pancitopenia, púrpura, dermatitis por fotosensibilidad y vasculitis necrotizante como reacciones de idiosincrasia^{1,2}.

Desde que en 1968 Steinberg³ describió por primera vez un caso de edema pulmonar e hipotensión como reacción al tratamiento con hidroclorotiazida (HCT), se han comunicado distintos casos con las mismas características pero sin establecer una clara fisiopatología^{2,4}.

ABSTRACT

Acute respiratory failure induced by hydrochlorothiazide

To describe a patient with recurrent acute respiratory failure, induced after repeated intake of hydrochlorothiazide. The pathogenesis of this adverse reaction remains unknown. The mechanism of production is, probably idiosyncratic. The treatment of the syndrome involves supportive therapy. The adverse effect is rare, but the potential for life-threatening and because of the high use of this drug it is important to recognize it in the Emergency.

Key Words: *Acute Respiratory Failure. Hydrochlorothiazide.*

Presentamos una paciente que tuvo dos cuadros recurrentes de hipotensión e insuficiencia respiratoria aguda tras la ingesta de HCT. Describimos los posibles mecanismos implicados. Es necesario que los médicos en el Servicio de Urgencias conozcan esta rara, pero grave reacción adversa producida por un fármaco de uso tan común.

CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años, fumadora de 20 cigarrillos/día, sin alergias conocidas, ni enfermedades de interés. Acudió al Servicio de Urgencias (SU) por cuadro de dos horas de disnea con intensa diaforesis, vómitos y dolor torácico retroesternal pleurítico. En la exploración física destacó: disnea en reposo, 40



Figura 1.

respiraciones/min, cianosis, TA de 90/70 mmHg, pulso a 120 latidos/min, signos de mala perfusión periférica y no había ingurgitación yugular. La auscultación cardíaca era normal y en la pulmonar sibilancias aisladas. La gasometría arterial: pH 7,43, PaO₂ 48, PaCO₂ 32 mmHg y Sat.O₂ 83%. El hemograma, función renal, iones y enzimas cardíacos fueron normales. La radiografía de tórax (RxT) inicial no mostró alteraciones. ECG: taquicardia sinusal con bloqueo incompleto de rama derecha. La paciente es tratada con salbutamol nebulizado, esteroides i.v. y oxigenoterapia. La gasometría con mascarilla reservorio objetivó: PaO₂ 61, PaCO₂ 33 y Sat.O₂ 91%. Una 2ª RxT mostró un patrón intersticial bibasal poco significativo (Fig. 1). Con el diagnóstico de probable tromboembolismo pulmonar (TEP) (hipoxemia grave no explicada, dolor torácico y RxT prácticamente normal), se inició heparina sódica en perfusión continua, dopamina y expansores de volumen. A las 12 horas la paciente se encontraba hemodinámicamente estable con apoyo inotrópico y mantenía un excelente intercambio gaseoso (PaO₂ 117). Una vez estabilizada se trasladó para realizar una gammagrafía de ventilación-perfusión que no demostró criterios de TEP. En una anamnesis más detallada refirió que media hora antes del inicio de los síntomas había ingerido 25 mg de hidroclorotiazida (HCT). Además tomaba "pastillas" para adelgazar y ansiolíticos. A las 48 horas de ingreso, se retiró el apoyo inotrópico y la heparina. Todos los parámetros clínicos y analíticos se normalizaron (Sat.O₂ basal del 97%). Es dada de alta al 5º día con el diagnóstico de "Insuficiencia Respiratoria Aguda resuelta de causa no filiada". En la consulta externa a los dos meses: exploración, RxT, gasometría y espirometría normales.

Cuatro meses después del episodio citado acudió de nuevo al SU porque a las 2 horas de tomar 50 mg de HCT comenzó con mareo, sudoración y disnea progresiva. En la exploración destacó: disnea intensa, taquipnea, cianosis, TA

70/40 mmHg y crepitantes finos bibasales en la auscultación pulmonar. La gasometría arterial: PaO₂ 39, PaCO₂ 36 y Sat.O₂ 75%. Se cuantificaron inmunoglobulinas (Ig), incluida IgE y complemento que fueron normales. La RxT: patrón intersticial bilateral, con silueta cardíaca normal (Fig. 2). Se trató con dopamina, esteroides y oxígeno, siendo la respuesta favorable. A las 72 horas es dada de alta. Con la supresión radical del fármaco la paciente se encuentra asintomática después de un año de seguimiento.

DISCUSIÓN

Debido a la circunstancia común de la toma de HCT, precediendo a ambos episodios, y dado que se han descartado razonablemente otras posibilidades diagnósticas consideramos que nuestra paciente ha presentado una reacción a la ingesta de HCT. En el primer ingreso ya se había sospechado después de no confirmarse TEP, pero en ese momento la paciente refería ingesta de varios fármacos simultáneamente y no había claros signos de neumonitis. Después del 2º episodio se relacionó la HCT con el cuadro clínico, así ha ocurrido en la mayoría de los casos que han sido diagnosticados después de episodios recurrentes^{1,2,4,7}.

La patogenia de la sensibilidad pulmonar a la HCT permanece aún desconocida. Varias son las teorías argumentadas: 1) El secuestro intrapulmonar de granulocitos y el depósito de IgG en la membrana alveolar puede jugar un papel en el edema pulmonar inducido por HCT. La infiltración de neutrófilos y macrófagos ha sido asociada con la producción local de interleucina-8 que activaría los neutrófilos. En estos casos existiría leucopenia precoz transitoria (no ha ocurrido en nuestra pacien-

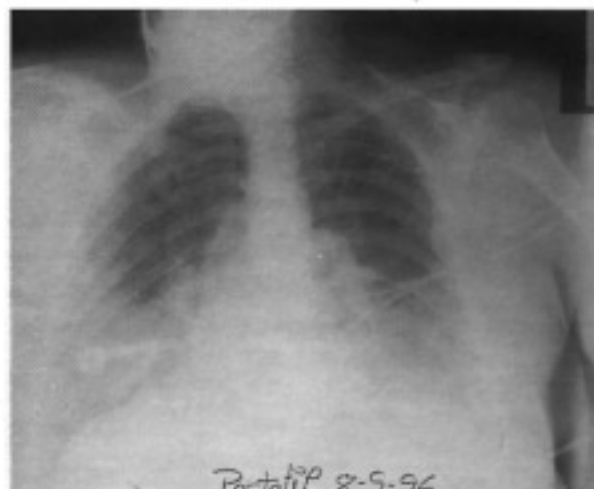


Figura 2.



te). Depósitos de IgG (subclases 1 y/o 4) inducido por HCT pueden interferir con la función del surfactante¹⁹. 2) Hipersensibilidad mediada por reacción antígeno-anticuerpo tipo IgE. Esto estaría apoyado porque en general los episodios sucesivos son más graves que el primero lo que sugeriría un mecanismo de sensibilización mediado por IgE. Los signos de baja perfusión periférica configurarían un cuadro de shock anafiláctico secundario probablemente a un fenómeno de disminución de resistencias periféricas que se produce conduce a disminución del volumen sanguíneo con hipotensión y colapso circulatorio; y el estado de hiperpermeabilidad generalizado en la microcirculación ocasionaría extravasación originando edema pulmonar²⁰. 3) El predominio de casos de edema pulmonar inducido por HCT en mujeres iría a favor de un mecanismo autoinmune⁹. La reacción de idiosincrasia es la más aceptada^{21,22}.

La reacción pulmonar es específica de la HCT y no se ha descrito común a otros diuréticos tiazídicos⁹.

Los pacientes son casi siempre mujeres (ingesta esporádica por retención de líquidos, como nuestro caso). Clínicamente el comienzo de la disnea, vómitos, dolor torácico o abdominal, diaforesis con hipoxemia aguda ocurre a las pocas horas, más concretamente en los primeros 60 minutos, después de la ingesta de la primera o segunda dosis. Parece que casi siempre ha existido contacto previo con la HCT²¹⁻²³. La fiebre de bajo grado ocurre en un 30% de los casos y requieren ventilación mecánica en la fase aguda otro 30%²³. En la analítica se ha comunicado esporádicamente eosinofilia²⁴ y leucopenia transitoria^{24,25}. El ECG muestra usualmente taquicardia sinusal y alteraciones inespecíficas a nivel ST-T²³.

En la RxT aparece patrón intersticial sin cardiomegalia. Estudios hemodinámicos han demostrado presión capilar pulmonar normal, compatible con edema pulmonar debido a incremento de la permeabilidad alveolo-capilar²⁴. No se han comunicado biopsias pulmonares de los casos.

En el ecocardiograma se ha objetivado depresión difusa de la función miocárdica. Estas alteraciones sugieren una sensibilidad del miocardio a la HCT y probablemente este efecto sea responsable al menos, en parte de la hipotensión que acompaña a estos pacientes²⁴.

El cuadro clínico suele revertir en 24-48 horas con tratamiento de soporte, la RxT puede persistir alterada hasta 6 días y hasta un mes el gradiente alveolo-arterial de oxígeno por edema intersticial residual^{11,26}.

Este efecto adverso de la HCT es raro, pero grave. Dado el amplio uso de este diurético es importante establecer un diagnóstico precoz, sobre todo si tenemos en cuenta que los episodios repetidos son de gravedad progresiva, y por tanto de mayor compromiso vital²¹.

El diagnóstico puede presentar aún mayor dificultad en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva a los que se les ha prescrito tratamiento con HCT. El diagnóstico diferencial con edema pulmonar cardiogénico es difícil, pudiendo quedar infraestimada esta complicación. Este cuadro debe ser por tanto, sospechado en un paciente con edema agudo de pulmón y una historia reciente de toma de HCT²⁴.

El tratamiento es de soporte de la circulación y de la insuficiencia respiratoria. La HCT debe ser suspendida de por vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson TJ, Berthiaume Y, Matheson D, Boiteau P. Hydrochlorothiazide-associated pulmonary edema. *Chest* 1999;96:695-7.
- Mas A, Jordana R, Vallés J, Cervantes M. Recurrent hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema. *Intensive Care Med* 1998;24:363-5.
- Steinberg AD. Pulmonary edema following ingestion of hydrochlorothiazide. *JAMA* 1968;204:825-7.
- Klein MD. Non-cardiogenic pulmonary edema following hydrochlorothiazide ingestion. *Ann Emerg Med* 1987;16:901-3.
- Alted E, Navarro M, Cantalapiedra JA, Álvarez JA, Blasco MA, Nuñez A. Non-cardiogenic pulmonary edema after oral ingestion of hydrochlorothiazide. *Intensive Care Med* 1987;13:364-5.
- Dom MR, Walker BK. Non-cardiogenic pulmonary edema associated with hydrochlorothiazide therapy. *Chest* 1981;79:482-3.
- Arnaú JM, López Vivanco J, Vilaseca J. Edema pulmonar inducido por hidroclorotiazida. *Med Clin (Barc)* 1986; 86:780-1.
- Fine SR, Lodha A, Zonerach S, Molura JL. Hydrochlorothiazide-induced acute pulmonary edema. *Ann Pharmacother* 1995;29:701-3.
- Bernal C, Patarca R. Hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema and associated immunologic changes. *Ann Pharmacother* 1989;33:172-4.
- Pedrol E, Bosch X, Sajche JC, Font J. Edema pulmonar no cardiogénico inducido por hidroclorotiazida. *Rev Clin Esp* 1989;185:336-7.
- Reed CR, Glauser FL. Drug-induced non-cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1991;100:1120-4.

12- Kavaru MS, Ahmad M, Amirhalin-gam KN. Hydrochlorothiazide induced acute pulmonary edema. *Cleve Clin J Med* 1990;57:181-4.

13- Biron P, Dessureault J, Napke E. Acute allergic interstitial pneumonitis induced by hydrochlorothia-

zide. *Can Med Assoc J* 1991;145: 28-34.

14- Barroso MS, Sole T, Moitinho E, Pedrol E. Hidroclorotiazida y edema de pulmón no cardiogénico. *An Med Interna (Madrid)* 1993;10: 207.

15- Frierson JH, Marvel SL, Thomas GM. Hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema with severe acute myocardial dysfunction. *Clin Cardiol* 1995; 18:112-4.

16- Bell RT, Lippmann M. Hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema. *Arch Intern Med* 1979;139:817-9.