

## ¿CÚAL ES SU DIAGNÓSTICO?

### UN VARÓN INTOXICADO CON ALCOHOL SUFRE UN EDEMA AGUDO DE PULMÓN

Dr. Pablo Corral

Un varón de 17 años, sin antecedentes de importancia, fue traído al hospital luego de una ingesta importante de bebidas alcohólicas. Según sus acompañantes había sido encontrado inconciente minutos más tarde de ocurrida la ingesta. No habían visto al paciente vomitar ni toser.

Al examen presentaba los siguientes signos vitales: temperatura axilar de 34,4 °C, tensión arterial de 100/60, frecuencia cardíaca de 100 por minuto y frecuencia respiratoria de 20 por minuto. Al examen tenía Glasgow 3/15, pupilas midriáticas arreactivas, reflejos fotomotor, consensual, corneanos y oculocefálicos negativos, sin respuesta a estímulos nociceptivos, arreflexia generalizada, reflejos plantares indiferentes. Presentaba además algunas lesiones contusas en cabeza y tronco. El resto del examen, tanto cardiológico como respiratorio, era normal.

Se realizó intubación endotraqueal y se comenzó tratamiento de la hipotermia y la intoxicación aguda alcohólica.

Como exámenes complementarios se realizaron: una tomografía de cráneo que no mostró alteraciones, un electrocardiograma que mostró un bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, y una radiografía de tórax que evidenció un área cardíaca normal con un patrón intersticial alveolar bilateral a predominio perihilar interpretado como edema (figura 1a). Veinticuatro horas después se repitió la radiografía de tórax que fue informada como normal (figura 1b).

El laboratorio mostró los siguientes resultados: hematocrito 53%, hemoglobina 17,9 gr/dl, volumen corpuscular medio 93  $\mu\text{m}^3$ , plaquetas 198.000 por ml, glóbulos blancos 12.800 por ml, segmentados 66 %, linfocitos 26%, monocitos 6%, basófilos 1% y eosinófilos 1%. Gases en sangre: pH 7,26,  $\text{pO}_2$  79 mm Hg,  $\text{PCO}_2$  43 mm Hg, bicarbonato 18,3 mEq/l,  $\text{FIO}_2$  40%, saturación de hemoglobina 90%, lactato 2,7 mEq/l. Hepatograma, creatinina, glucosa, ionograma, calcio, fósforo, magnesio en sangre y tiempos de coagulación normales; metabolitos de cocaína y marihuana negativos. Enzimas cardíacas (troponina T y CK-MB masa) seriadas, negativas.

Niveles de alcoholemia aproximadamente dos horas después de la ingesta arrojaron un valor de 380 mg/dl y cinco horas más tarde el nivel fue de 270

mg/dl.

Diez horas luego del ingreso al hospital y ante la persistencia de los hallazgos neurológicos se decidió realizar hemodiálisis y 6 horas después se logró extubar al paciente con un examen clínico y neurológico completamente normales.

Fue dado de alta de unidad de cuidados intensivos a internación general, donde presentó buena evolución clínica sin complicaciones.

Cuarenta y ocho horas después fue externado, con exámen físico completamente normal y un ecocardiograma con Doppler color sin evidencia alguna de alteración.

¿Cuál es su diagnóstico?

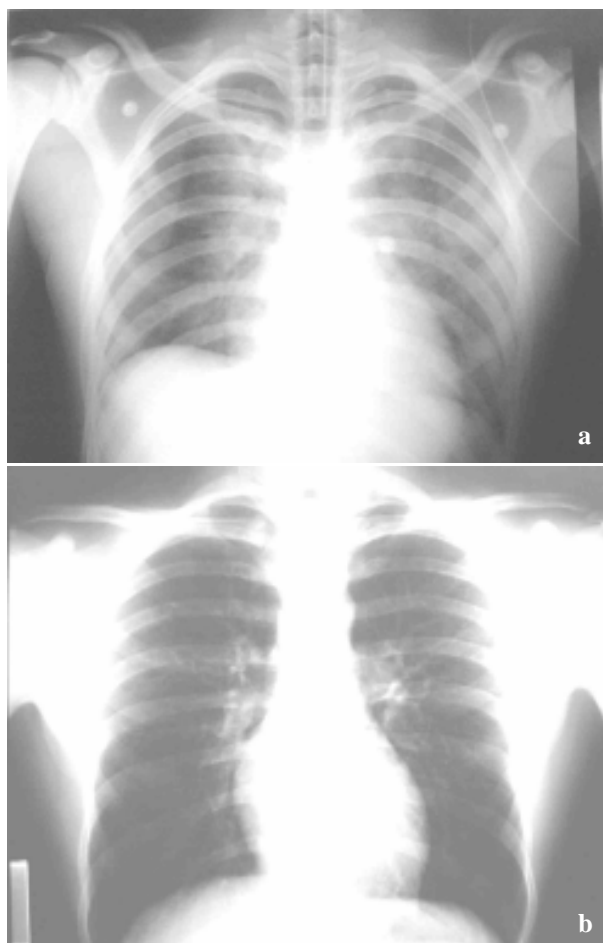


Figura 1. a. Radiografía de tórax tomada al ingreso b. Veinticuatro horas después.

## DIAGNÓSTICO

### Edema pulmonar. Siete posibles causas

El edema pulmonar se produce por el pasaje de líquido desde la sangre hacia el espacio intersticial y, en algunas instancias, hacia el alvéolo, excediendo el retorno del líquido hacia la sangre y su drenaje a través del sistema linfático<sup>1</sup>.

Existen múltiples causas que producen este fenómeno, siendo la clasificación de acuerdo al mecanismo inicial<sup>1</sup>, la más comúnmente utilizada, dividiendo en cuatro los procesos fisiopatológicos responsables:

- 1) desbalance entre las fuerzas de Starling
- 2) alteración de la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar (síndrome de *distress* respiratorio del adulto)
- 3) insuficiencia linfática
- 4) causa desconocida o mecanismo incompletamente conocido

Si bien clásicamente se ha utilizado a la radiografía de tórax como herramienta fundamental para la diferenciación inicial sobre la etiología del edema agudo de pulmón (EAP), se ha postulado que tendría un valor limitado para determinar la causa y el mecanismo de la formación de este proceso en pacientes agudamente enfermos en unidad de cuidados intensivos<sup>2</sup>.

Siete probables etiologías pueden explicar el edema pulmonar encontrado en nuestro paciente, no siendo autoexcluyentes totalmente una con la otra.

El primer mecanismo posible, se refiere a la entidad denominada **edema agudo de pulmón post-obstructivo** (EAPPO)<sup>3,5</sup>. Esta entidad se produce como consecuencia de una obstrucción alta de la vía aérea. Se ha descrito en niños como consecuencia de epiglotitis aguda y aspiración de cuerpos extraños y en adultos luego de postoperatorio y extubación. En contraposición con el edema pulmonar cardiogénico, en donde las fuerzas hidrostáticas contribuyen a la formación del edema a través de una membrana capilar normal, el edema pulmonar en este caso parece ser consecuencia de una lesión directa a esta membrana<sup>3,4</sup>. Existen dos tipos diferentes de EAPPO; el tipo I, más frecuente, sigue a un episodio súbito y severo de obstrucción de la vía aérea superior, como por ejemplo, secundario a laringoespasma postextubación, estrangulación o ahorcamiento; el tipo II se desarrolla luego de una liberación quirúrgica de una obstrucción crónica de la vía aérea superior. Los dos tipos se presentan como un síndrome de *distress* respiratorio y pueden ser sólo hallazgos radiográficos.

La patogenia de este cuadro es multifactorial; intentos forzosos de inhalar en contra a una obstrucción (maniobra de Meuller) crean una presión intratorácica altamente negativa, que causa aumento del retorno venoso, disminuyendo el gasto cardíaco que lleva a la trasudación de fluido al espacio

intraalveolar; similar mecanismo se ha postulado para explicar el EAP visto como complicación de la crisis asmática. La maniobra de Meuller, resulta en un aumento del volumen de sangre pulmonar y disminución de las presiones pulmonares del capilar perivascular, favoreciendo ambos a la formación de edema.

El daño mecánico que se desarrolla durante la respiración en contra de una obstrucción respiratoria alta, contribuye con injuria directa hacia la membrana alvéolo-capilar.

Otros factores pueden jugar un rol significativo en el desarrollo de este tipo de EAP; la hipoxia que ocurre secundaria a la obstrucción puede incrementar la presión arterial pulmonar por vasoconstricción hipóxica, que puede llevar a aumentar la presión capilar pulmonar favoreciendo el pasaje de líquido al intersticio. La hipoxia puede también lesionar directamente la membrana alvéolo-capilar, resultando en aumento de la permeabilidad.

Por último la hiper-insuflación de los pulmones es una complicación probable secundaria a una obstrucción alta de la vía aérea, llevando al desarrollo de presión positiva al final de la espiración autogenerada (auto-PEEP); la presencia de auto-PEEP a niveles significativos puede comprometer la función ventricular por disminución del gasto cardíaco y finalmente contribuir al desarrollo del edema.

El hecho que nuestro paciente, joven y en aparente buen estado de salud previo, haya sido encontrado en estado de coma profundo, en el contexto de una falta de comprobación de mecanismo aspirativo, e historia de función cardíaca normal, hace que la hipótesis del EAPPO figure entre los probables mecanismos fisiopatológicos que explican los fenómenos encontrados.

La segunda hipótesis para explicar el cuadro del paciente, es la **toxicidad directa del etanol sobre el miocardio**. Estudios en humanos han demostrado que la ingesta aguda de alcohol etílico puede llevar a alteraciones, tanto de la función mecánica como de las propiedades electrofisiológicas del corazón<sup>6</sup>. Se ha comprobado que la ingesta aguda de etanol, en pacientes sin evidencia de enfermedad cardíaca, ha producido resultados variables<sup>6,7</sup>. Los cambios notados en el intervalo de tiempo sistólico, fueron consistentes con depresión de la función miocárdica, aunque los efectos finales observados fueron mínimos, balanceado por un reflejo simpático-adrenal, aumento de la actividad hipotalámica y por último, el acetaldehído, metabolito del etanol, puede causar liberación de noradrenalina miocárdica<sup>7,8</sup>. Sin embargo otros investigadores han comprobado que la depresión cardíaca producida por el etanol sería concentración dependiente y que niveles por arriba de 300 mg/dl serían suficientes para producir depresión severa de la función miocárdica y alteraciones

hemodinámicas, evidenciado por aumento de la presión de diástole del ventrículo izquierdo y disminución concomitante de la presión sistólica o índice cardíaco<sup>6</sup>. Estudios a nivel molecular han demostrado que la respiración mitocondrial y el transporte de calcio del retículo-sarcoplásmico de la célula cardíaca se ven francamente alteradas en presencia del etanol, por lo tanto se hipotetiza que dicho alcohol interactúa con la membrana celular o subcelular, alterando la función global del corazón<sup>6</sup>.

Queda por destacar y citar el estudio realizado por Child y col. donde se comprobó que luego de un bloqueo autonómico a partir de propranolol y atropina en sujetos previamente sanos, conjuntamente con la ingesta aguda de alcohol produjo una significativa disminución en la contractilidad miocárdica, con efecto inotrópico negativo, infiriendo que la descarga del sistema autónomo y catecolaminérgico enmascaran el efecto depresor directo de este alcohol sobre el corazón<sup>8</sup>. A partir de este estudio podemos hipotetizar que el grado profundo de depresión neurológica en el que se encontraba nuestro paciente, podría haber actuado en forma similar al bloqueo autonómico y conjuntamente con el etanol, producir una depresión miocárdica severa y edema pulmonar subsecuente.

El tercer fenómeno que explicaría los hallazgos de este caso, sería el denominado **edema pulmonar neurogénico**. Se postula que una sobreactividad simpática produciría un desbalance del volumen sanguíneo desde la circulación sistémica a la pulmonar, con la consiguiente elevación de la presión auricular izquierda y presiones del capilar pulmonar<sup>9,10</sup>. Una secuencia fisiopatológica muestra que una lesión en el sistema nervioso central que cause aumento de la presión intracraneana, dispararía *up-regulation* del sistema simpático para asegurar la perfusión cerebral<sup>11</sup>. El aumento del tono vascular venoso, arterial y cardíaco traerían como consecuencias inmediatas el fallo ventricular izquierdo y el edema pulmonar; adicionalmente el fluido resultante del edema, rico en proteínas, puede llevar a incrementar la permeabilidad endotelial en el circuito pulmonar<sup>11</sup>. Las estructuras del sistema nervioso central más frecuentes e importantemente comprometidas son el bulbo raquídeo y el hipotálamo<sup>11</sup>. Las lesiones asociadas a este tipo de edema pulmonar incluyen hemorragias subaracnoideas, tumores cerebrales y eventos convulsivos<sup>11</sup>. Un estudio reportó que la incidencia de este cuadro es de 1% luego de un traumatismo de cráneo, 71% luego de una hemorragia cerebral y 2% luego de eventos convulsivos, con una mortalidad de 60-100% independientemente de la etiología<sup>12</sup>.

Radiográficamente el edema pulmonar neurogénico se manifiesta como bilateral, con predominio en los ápices en aproximadamente el 50% de los casos<sup>10</sup>.

No existe tratamiento estándar para este cuadro, porque mientras los simpaticolíticos prevendrían el

edema pulmonar, no tendrían lugar, desde el momento en que las presiones del capilar pulmonar retornan a lo normal al tiempo que el síndrome es diagnosticado<sup>1</sup>.

El cuarto mecanismo fisiopatológico propuesto es el de la **hipotermia accidental**. Esta se define como una pérdida inintencional de temperatura llegando a menos de 35 °C<sup>13,14</sup>. Estos niveles de temperatura desplazan la curva de disociación de la oxihemoglobina a la izquierda, resultando en la disminución de la liberación de la hemoglobina a los tejidos. Vasoconstricción, alteración de la ventilación-perfusión e incremento de la viscosidad sanguínea son alteraciones adicionales de la oxigenación tisular<sup>13</sup>. La acidosis metabólica es causada por la disminución de la perfusión tisular, el temblor y la falta de excreción de ácidos<sup>13</sup>. La deshidratación y secuestro de líquidos a nivel pulmonar por daño de la membrana alvéolo-capilar son vistas en forma relativamente frecuentes<sup>13</sup>. El hematocrito aumenta 2% por cada grado que declina la temperatura<sup>13</sup>.

Las complicaciones mayores de la hipotermia incluyeron en un estudio insuficiencia renal aguda 43%, neumonía aspirativa y rabdomiólisis 22% y síndrome de *distress* respiratorio del adulto 12%<sup>13,15</sup> y se observó que la mortalidad estaba relacionada claramente con esta última complicación más que con la temperatura al ingreso<sup>15</sup>.

Una vez más el mecanismo fisiopatológico del acúmulo de líquido a nivel pulmonar fue atribuido al daño en la membrana alvéolo-capilar, aunque el proceso no está aclarado enteramente.

Otro efecto descripto secundario a la hipotermia es la disminución gradual de la frecuencia y gasto cardíaco con irritabilidad miocárdica y alteración en la conducción, que plantea la hipótesis alternativa del edema agudo de pulmón secundario a causa cardiogénica<sup>16,17</sup>.

La quinta hipótesis a desarrollar plantea una **lesión directa del etanol y sus metabolitos sobre la membrana alvéolo-capilar**, si bien esta teoría permanece aún muy discutida<sup>13</sup>. El efecto irritante y vasodilatador sobre la mucosa respiratoria es el mecanismo fisiopatológico más importante de injuria del etanol sobre el pulmón<sup>18-20</sup>.

La capacidad de difusión del monóxido de carbono (CDCO), es una medida útil de perfusión del capilar pulmonar y una reducción de esta prueba puede indicar un daño en las estructuras pulmonares vasculares e intersticiales<sup>18</sup>. Se ha comprobado una disminución de hasta el 80% del valor predictivo en 30 pacientes alcohólicos hospitalizados por intoxicación aguda<sup>18</sup>.

Otro mecanismo propuesto es la gran movilización de triglicéridos, resultante de la ingesta aguda de etanol, con disminución transitoria del CDCO,

debido a un bloqueo a nivel del capilar pulmonar<sup>18</sup>.

Existen reportes donde atribuyen a la **hipoglucemia** una relación causa-efecto con el edema pulmonar<sup>21-23</sup>. Datos obtenidos luego de *shock* insulínico, muestran que el edema pulmonar es una complicación vista hasta en 12% de los casos, con una mortalidad de alrededor de 16%<sup>21</sup>.

Dos casos reportados de sobredosis de insulina, con hipoglucemia consecuente, desarrollaron edema pulmonar con características de síndrome de *distress* respiratorio del adulto. La falla respiratoria y el compromiso pulmonar fueron atribuidas a severa hipertensión arterial y falla cardíaca congestiva<sup>22</sup>.

El edema pulmonar en estos casos es también atribuido a mecanismo neurogénico que implicaría hiperestimulación simpática, con vasoconstricción linfática y agregación plaquetaria con formación de microémbolos; este mecanismo llevaría al aumento de la presión hidrostática del capilar pulmonar, que sumado a la probable disrupción de la membrana alvéolo-capilar, por ser dependiente su metabolismo de la glucosa, contribuirían a la formación del edema pulmonar<sup>22</sup>.

El último fenómeno fisiopatológico a plantear es el **mecanismo aspirativo**, que debe ser considerado en todo paciente con intoxicación aguda alcohólica y estado de profunda depresión del sistema nervioso central<sup>24</sup>. Nungester y Berkowitz reportaron la supresión del reflejo glótico y la alteración del reflejo tusígeno en pacientes alcohólicos que predisponen a la aspiración<sup>18</sup>.

Si bien, ni la hipoglucemia (la muestra sanguínea fue obtenida luego de la infusión de dextrosa), ni la aspiración fueron procesos confirmados, deben plantearse como posibles causas del cuadro encontrado en nuestro paciente.

Como conclusión, puede decirse que a pesar de no tener un diagnóstico etiológico de certeza sobre los hallazgos encontrados en este caso, ninguna de las siete hipótesis descriptas pueden ser descartadas plenamente; si bien algunas parecen tener más concordancia y una relación causa-efecto más estrecha al edema agudo de pulmón encontrado luego de una ingesta aguda importante de etanol.

Se deberán tener en cuenta todas las hipótesis planteadas ante un caso similar y extremar las medidas tanto del soporte vital, hemodinámico y manejo de la vía aérea sin dejar de lado las posibles causas tratables, teniendo siempre en cuenta la probable etiología multicausal de este cuadro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E, Colucci WS, Grossman W. *Clinical aspects of heart failure: High-output heart failure; Pulmonary edema*. En: Braunwald E. *Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine*. 5ta. Ed. WB Sanders Company. Philadelphia 1997, pág. 445-70
2. Aberle DR, Wiener-Kronish JP, Webb W, et al. *Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema: diagnosis based on radiographic criteria in critically ill patients*. *Radiology* 1988;168:73-9
3. Kollef MH, Pluss DO. *noncardiogenic pulmonary edema following upper airway obstruction*. *Medicine* 1991;70:91-8
4. Van Kooy MA, Gargiulo RF. *Postobstructive pulmonary edema*. *Am Fam Physician* 2000;62:401-4
5. Willms D, Shure D. *Pulmonary edema due to upper airway obstruction in adults*. *Chest* 1988;94:1090-2
6. Segel LD, Klausner SC, Harney Gnad JT, et al. *Alcohol and the heart*. *Medical Clinics of North America* 1984;68:147-61
7. Regan TJ, Aider B. *Ethanol abuse and heart disease*. *Circulation* 1981;64(III):14-9
8. Child JS, Kovick RB, Levisman JA, et al. *Cardiac effects of acute ethanol ingestion unmasked by autonomic blockade*. *Circulation* 1979;59:120-5
9. Hamdy O, Maekawa H, Shimada Y, et al. *Role of central nervous system nitric oxide in the development of neurogenic pulmonary edema in rats*. *Crit Care Med* 2001;29:1222-8
10. Gluecker T, Capasso P, Schnyder P, et al. *clinical and radiologic features of pulmonary edema*. *Radiographics* 1999;19:1507-31
11. Gragosavac D, Falcao AL, Araujo S, et al. *Neurogenic pulmonary edema. Report of 2 cases*. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:305-9
12. Brambrink AM, Dick WF. *Neurogenic pulmonary edema. Pathogenesis, clinical picture and therapy*. *Anaesthesist* 1997;46:953-63
13. Danzl DF, Pozos RS. *Accidental hypothermia*. *N Engl J Med* 1994;331:1756-60
14. Green Larach M. *Accidental hypothermia*. *The Lancet* 1995;345:493-8
15. Mégarbane B, Axler O, Chary I, et al. *Hypothermia with indoor occurrence is associated with a worse outcome*. *intensive Care med* 2000;26:1843-9
16. Reuler JB. *Hypothermia: pathophysiology, clinical settings and management*. *Annals of Internal Medicine* 1978;89:519-27
17. Danzl DF, Hedges JR, Pozos RS. *Hypothermia outcome score: development and implications*. *Crit Care Med* 1989;17:227-31
18. Krump PE, Cumiskey JM, Lillington GA. *Alcohol and the respiratory tract*. *Medical Clinics of North America* 1984;68:201-19
19. Peavy HH, Summer WR, Gurtner G. *The effects of acute ethanol ingestion on pulmonary diffusing capacity*. *Chest* 1980;77:488-92
20. Emirgil C, Sobol BJ. *Pulmonary function in former alcoholics*. *Chest* 1977;72:45-51
21. Ortega E, Wagner A, Caix A, et al. *Hypoglycemia and pulmonary edema: a forgotten association*. *Diabetes Care* 2000;23:1023-4
22. Arem R, Zoghbi W. *Insulin overdose in eight patients: insulin pharmacokinetics and review of the literature*. *Medicine* 1985;64:323-32
23. Baruh S, Sherman L. *Hypoglycemia, a cause of pulmonary edema: progressive fatal pulmonary edema complicating hypoglycemia induced by alcohol and insulin*. *J Natl Med Assoc* 1975;67:200-4
24. Marik PE. *Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia*. *N Engl J med* 2001;344:665-71