

Edema agudo de pulmón perioperatorio por asociación de nifedipino y sulfato de magnesio en gestación gemelar: Caso clínico

Acute perioperative pulmonary edema due to the association of nifedipine and magnesium sulfate in twin pregnancy, case report

Francisco Antonio Cevallos Sacoto MD.^{1,*}, Diana Elizabeth Guaman Azuero MD.², Vanessa Viviana Plaza Pesántez MD.³

¹ Especialista en anestesiología y reanimación, Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca Ecuador, MSC en investigación en ciencias de la salud. Docente del Posgrado de Anestesiología de la Universidad de Cuenca. Ecuador.

² Residente del Posgrado de Anestesiología de la Universidad de Cuenca, Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, Ecuador.

³ Médica, MSC en Investigación en ciencias de la salud Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

Fecha de recepción: 22 de mayo de 2023 / Fecha de aceptación: 12 de julio de 2023

ABSTRACT

Introduction: The association of various drugs is capable of creating both beneficial and counterproductive effects by synergy or addition, factors such as: dose, speed and intervals of administration must be taken into account, since they can trigger complications from mild to severe; Within these, drugs that share similar mechanisms of action deserve special care; In the same way, characteristics of each individual or stages that are taking place, such as gestational, generate physiological changes that must be taken into account since they can precipitate said complications. The case of a pregnant twin with a threat of preterm labor is presented, who is administered tocolytic treatment with nifedipine, betamethasone for lung maturation, and magnesium sulfate (MgSO₄) as a neuroprotectant, which by various mechanisms such as fluid retention and cardiopulmonary disorders can trigger Cardiogenic or non-cardiogenic acute pulmonary edema, a rare complication that puts maternal-fetal well-being at risk. The use of pulmonary ultrasonography in the perioperative period made it possible to make both a rapid diagnosis and to guide an adequate treatment. **Methods:** A clinical case and its bibliographic review are presented. **Conclusions:** It is important to take measures to prevent this complication considering the independent risk factors for Acute Pulmonary Edema (PAD) during pregnancy and thus individualize pharmacotherapy, and according to some studies, do not use MgSO₄ together with nifedipine.

Key words: Acute lung edema, tocolytic therapy, pulmonary ultrasound.

RESUMEN

Introducción: La asociación de diversos fármacos es capaz de crear por sinergia o adición efectos tanto beneficiosos como contraproducentes, factores como: dosis, velocidad e intervalos de administración deben ser tomados en cuenta, pues pueden desencadenar complicaciones desde leves hasta severas; dentro de estas, los fármacos que comparten mecanismos de acción similares merecen un especial cuidado; de igual forma características propias de cada individuo o etapas que se encuentren cursando como la gestacional generan cambios fisiológicos que se deben tener en cuenta pues pueden precipitar dichas complicaciones. Se presenta el caso de una gestante gemelar con amenaza de parto pretérmino, a la que se le administra tratamiento tocolítico con nifedipino, para maduración pulmonar betametasona, y como neuroprotector sulfato de magnesio (MgSO₄), los cuales por diversos mecanismos como retención hídrica y alteraciones cardiopulmonares pueden desencadenar edema agudo de pulmón cardiogénico o no cardiogénico, complicación poco frecuente pero que pone en riesgo el bienestar materno fetal. El empleo de ultrasonografía pulmonar en el perioperatorio permitió realizar tanto un diagnóstico rápido como guiar un adecuado tratamiento. **Material y Métodos:** Se presenta un caso clínico y su revisión bibliográfica. **Conclusiones:** Es importante tomar medidas para prevenir esta complicación tomando en cuenta los factores independientes de riesgo para Edema Agudo de Pulmón (EAP) durante la gestación y de esta manera individualizar la farmacoterapia, y según algunos estudios no emplear MgSO₄ junto a nifedipino.

Palabras clave: Edema agudo de pulmón, terapia tocolítica, ultrasonido pulmonar.

md.franciscevallos@gmail.com

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7416-1956>

ISSN: 0716-4076



Introducción

La amenaza de parto pretérmino es una de las principales causas de morbilidad perinatal a nivel mundial[1]. El tratamiento comprende, fármacos tocolíticos, para maduración pulmonar, neuroprotectores entre otros, sin embargo, factores como, dosis, velocidad, intervalos de administración y asociación de algunos de estos medicamentos, son capaces de desencadenar complicaciones desde leves hasta severas. La evidencia sobre los bloqueadores de los canales de calcio y el sulfato de magnesio como agentes tocolíticos existe y los constituyen como tratamientos de primera línea, pero esta asociación ha generado en la literatura revisada casos aislados de edema agudo de pulmón, debido a esto, algunos estudios retrospectivos y de regresión logística han encontrado asociación entre el edema agudo de pulmón y la terapia con nifedipino y sulfato de magnesio por lo que recomiendan no emplearlos en forma simultánea[2],[3]. Las tasas estimadas de edema pulmonar agudo en el embarazo son diversas, desde 0,08% hasta 1,5%[4].

El hospital Vicente Corral Moscoso es un hospital de referencia del sur del Ecuador, atiende un promedio de 10 a 15 partos y cesáreas por día, con una tasa de parto prematuro de 0,8%. Condición en la que se emplea nifedipino como terapia tocolítica rutinariamente y sulfato de magnesio en menor medida, sin embargo, es la primera ocasión en la que se reporta edema agudo de pulmón en una gestación gemelar con amenaza de parto pretérmino, por lo que se considera este caso clínico con esta complicación poco frecuente, para alertar acerca de esta asociación y generar protocolos que valoren el riesgo beneficio de su administración.

Material y Métodos

Se presenta el caso de una paciente con edema agudo de pulmón perioperatorio por asociación de nifedipino y MgSO₄ en gestación gemelar, su manejo y revisión bibliográfica.

Caso clínico

Mujer de 18 años, sin antecedentes, primigesta, con diagnóstico de, embarazo gemelar de 28 semanas de gestación, ruptura prematura de membranas y amenaza de parto pretérmino en tratamiento con, ampicilina, eritromicina; tocólisis con nifedipino 10 mg vía oral (VO.) cada 20 minutos por 3 ocasiones y luego cada 8 h, dosis de rescate de 20 mg VO. adicional el segundo día de hospitalización. Para maduración pulmonar se administra betametasona 12 mg IM; se diagnóstica un estado fetal no tranquilizador y se coloca sulfato de magnesio como neuroprotector fetal a dosis de 4 g en infusión durante 20 minutos, previo a cesárea. Mientras se traslada a quirófano presenta náusea, vómito, disnea, taquicárdica hipoxemia con SatpO₂ de 74% con FiO₂: 21%. Presencia de estertores crepitantes en ambas bases pulmonares. Se realiza ultrasonido pulmonar a pie de cama, encontrando líneas B coalescentes que ocupan más del 50% del campo en zonas 1-6 en ambos campos pulmonares, con un score de desaireación De Lee, de 24 puntos; POCUS cardíaco con función sistólica conservada y no se logra evidenciar enfermedad cardíaca estructural. Por lo que, se diag-

nóstica edema agudo pulmonar de causa no cardiogénica.

Se procede a anestesia raquídea, se aplica ventilación no invasiva con CPAP a 10 cmH₂O FiO₂ 50%, furosemida a 1 mg/kg logrando mejor oxigenación. Se procede a realizar cesárea y extracción de productos gemelares. Se continuo con morfina a 0,15 mg/kg. Muestra, además hipotonía uterina con una hemorragia transoperatoria importante de 1.500 mL. La administración de oxitocina droga que puede exacerbar un EAP fue titulada conservadoramente mediante infusión a un rango de 0,01 UI/kg/min hasta lograr contracción uterina, vigilando constantemente la repercusión tanto de este fármaco como de la reanimación hídrica sobre el pulmón con edema mediante ultrasonido torácico; se decide emplear 2 concentrados de glóbulos rojos, ácido tranexámico en carga e infusión, gluconato de calcio como terapia tanto para la hipotonía uterina como para el edema agudo de pulmón a 40 mg/kg/h y ante la hipoperfusión tisular se inició por catéter venoso central noradrenalina a 0,3 mcg/kg/min. La hipotonía disminuye con las medidas farmacológicas y con sutura en B Lynch.

Discusión

El desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda en una mujer gestante representa una emergencia vital para ella y para el feto[5]. El edema agudo de pulmón es una entidad que produce hipoxia de una manera súbita con deterioro importante del estatus respiratorio, que requiere un rápido diagnóstico y tratamiento[6]. Se presenta un caso de una primigesta de 18 años, con embarazo gemelar de 28 semanas de gestación, con ruptura prematura de membranas y amenaza de parto pretérmino que desarrolla edema agudo de pulmón.

El MgSO₄, ha sido utilizado ampliamente en la prevención de convulsiones en pacientes con preeclampsia, como agente tocolítico y como protector de lesión neuronal en el cerebro del feto, con su uso, ha mejorado drásticamente supervivencia de los bebés prematuros considerándose elemental, por su capacidad neuroprotectora[7]. El MgSO₄ en primer lugar previene la apoptosis temprana de células neuronales anormales, luego, la liberación de sustancias inflamatorias y citotóxicas, como consecuencia disminuye la neuroinflamación, aumento del umbral convulsivo, disminución de la hemorragia en el cerebelo, estimulación de la adaptación local de respuestas a través de la vasodilatación y mejor respuesta cardiovascular, y la promoción de neurogénesis en la maduración prematura de células cerebrales por estimulación de la secreción de factores neurotróficos[8]. Mientras que, el nifedipino se ha utilizado para el tratamiento del trabajo de parto prematuro agudo y es tan eficaz como los otros medicamentos para detener las contracciones y prolongar el embarazo de 48 h a 7 días, o incluso más. Este bloquea directamente la entrada de iones de calcio a través de la membrana celular, a su vez inhiben la liberación de calcio intracelular del retículo sarcoplásmico y aumentan la salida de calcio de la célula[9],[10].

En los últimos años, sin embargo, varios informes de casos mencionan el desarrollo de edema agudo de pulmón secundario a cardiomiopatías, neumopatía infecciosa y embolia pulmonar. En este caso, en la paciente se excluyó estas como origen de la insuficiencia respiratoria al descartar patología cardíaca en el ultrasonido, en ese contexto, los principales mecanismos

fisiopatológicos y farmacológicos que contribuyen al EAP en el embarazo son: el aumento de la presión hidrostática en los capilares pulmonares, la disminución presión oncótica intravascular, aumento de la permeabilidad vascular y disminución del aclaramiento linfático, además, de resaltar los cambios fisiológicos que ocurren en una gestante como el aumento gasto cardíaco y volumen plasmático[6],[11].

Con anterioridad se han descrito factores de riesgo independientes para el desarrollo del edema pulmonar durante la gestación he incluyen, MgSO₄, nifedipino y calcio antagonistas, tasas de infusión de líquidos intravenosos, MgSO₄ menos concentrado, infección y tratamiento antibiótico (azitromicina eritromicina), gestaciones múltiples, tocolíticos concomitantes, transporte materno[2],[3]. En consecuencia, se puede identificar que por sí sola la paciente tenía muchos factores de riesgo para el desarrollo de EAP ya que presentaba un embarazo gemelar, la administración de MgSO₄ y el uso de los antagonistas del calcio, el uso de fármacos debía ser vigilado estrechamente valorando el beneficio a la morbilidad neonatal.

El sulfato de magnesio, aunque es considerado un medicamento seguro, en casos raros, puede causar edema pulmonar, esto puede suceder por la acción del sulfato de magnesio en el sistema nervioso central y la relajación de los músculos lisos, lo que puede alterar el flujo sanguíneo pulmonar y causar una fuga de líquido en el tejido pulmonar[12]. De la misma forma, el tratamiento tocolítico con calcioantagonistas causante de EAP, son pocos en la literatura internacional, y siempre debe ser parte del diagnóstico diferencial, se cree que se debe a la expansión del volumen plasmático y la alteración del flujo sanguíneo pulmonar[13].

La paciente recibe tratamiento con MgSO₄ y nifedipino por amenaza de parto pretérmino, posteriormente desarrolla disnea, taquicardia, hipoxemia de 74% con FiO₂: 21%. Estudios previos sugieren que la incidencia de edema pulmonar aumenta significativamente cuando se administra MgSO₄ simultáneamente con b-simpaticomiméticos y cuando reciben múltiples tocolíticos ya que conlleva a cambios cardiovasculares y renales que aumentan la presión hidrostática dentro de la vasculatura pulmonar con el movimiento subsiguiente de líquido hacia el intersticio[2],[3]. De la misma forma, Xiao et al., en su estudio retrospectivo, han logrado identificar que cuando se asocia sulfato de Mg y nifedipino aumenta más de cuatro veces el riesgo para el desarrollo de EAP[2].

Tras la identificación de insuficiencia respiratoria aguda en la gestante que iba a ser sometida a una cesárea, ultrasonido pulmonar a pie de cama, encontrando líneas B coalescentes que ocupan más del 50% del campo en zonas[1]-[6] en ambos campos pulmonares, con un score de desaireación De Lee, de 24 puntos que confirma la sospecha de EAP. De forma similar a Kaur y Kolli, que presentan un caso de una paciente con 27 semanas de gestación, con parto prematuro sometida a cesárea, utiliza rastreo ecográfico pulmonar como primera opción para identificar edema agudo de pulmón, acompañado de derrame pericárdico leve[5]. Desde hace varias décadas se ha utilizado el 'Ultrasonido pulmonar al lado de la cama en emergencia' (BLUE), este ha mostrado una precisión diagnóstica excelente para la insuficiencia respiratoria asegurando un enfoque rápido, protocolizado y reproducible, el protocolo BLUE posee buena precisión diagnóstica en el edema agudo de pulmón con una sensibilidad de 97%, especificidad de 98%, valor predictivo po-

sitivo de 87%, valor predictivo negativo de 99% a diferencia de la radiografía, y otra ventaja que no emite radiación[14]-[17]. Anteriormente, se pensaba que el ultrasonido para la evaluación de la insuficiencia respiratoria tendría un valor limitado secundario a la aireación del pulmón que interactúa con el haz de ultrasonido y borra imágenes útiles. En la actualidad, se conoce que las patologías pulmonares reemplazan el pulmón aireado con líquidos como agua, pus y sangre, por lo que, se puede obtener información clínica valiosa al examinar los campos pulmonares con el ultrasonido[18]. La identificación temprana del edema pulmonar a través de la ecografía con líneas B puede ser una herramienta útil y confiable para prevenir complicaciones graves y la muerte de la paciente embarazada[5],[17].

Las Guías europeas de manejo de complicaciones cardíacas 2022 (ESC) recomienda un enfoque integral y sistemático para el manejo y tratamiento del edema agudo de pulmón. En general, las recomendaciones de la ESC incluyen las siguientes medidas: tratamiento de la causa subyacente, oxigenoterapia, tratamiento farmacológico, monitoreo continuo y asistencia respiratoria mecánica. Es importante destacar que el manejo y tratamiento del edema agudo de pulmón debe ser llevado a cabo por un equipo de atención médica altamente capacitado en un entorno de cuidados intensivos. La intervención temprana y el tratamiento adecuado son esenciales para mejorar el pronóstico y prevenir complicaciones graves[19],[20].

Conclusiones

El edema pulmonar agudo en mujeres embarazadas puede ser una afección médica seria que requiere una evaluación y tratamiento inmediatos incrementando la morbilidad materna fetal de manera importante. La utilización de la ecografía en el manejo del edema pulmonar agudo en mujeres embarazadas es una parte fundamental del abordaje diagnóstico y terapéutico. El manejo del edema pulmonar agudo en mujeres embarazadas debe ser supervisado por un médico especializado y se basa en la evaluación de la gravedad de la condición y las necesidades individuales de la paciente. La terapia incluye medidas para mejorar la oxigenación y el flujo sanguíneo, así como tratamientos farmacológicos, como diuréticos, y la observación cuidadosa de la paciente y el feto. Es importante tomar medidas para prevenir esta complicación tomando en cuenta los factores independientes de riesgo para EAP durante la gestación y de esta manera individualizar la farmacoterapia, recomendación de guías importantes es no emplear sulfato de magnesio junto a nifedipino. El edema pulmonar agudo en el embarazo es una afección rara pero potencialmente mortal con alta morbilidad y mortalidad materna y perinatal.

Referencias

1. Lamont RF, Jørgensen JS. Safety and Efficacy of Tocolytics for the Treatment of Spontaneous Preterm Labour. *Curr Pharm Des*. 3 de junio de 2019;25(5):577-92. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190329124214>.
2. Xiao C, Gangal M, Abenhaim HA. Effect of magnesium sulfate and nifedipine on the risk of developing pulmonary edema in preterm births. *J Perinat Med [Internet]*. 1 de enero de 2014

- [citado 4 de marzo de 2023];42(5). Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2013-0340/html>
3. Samol JM, Lambers DS. Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: the drug or the vehicle? *Am J Obstet Gynecol*. 2005 May;192(5):1430–2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.02.093> PMID:15902128
 4. Pordeus AC, Katz L, Soares MC, Maia SB, Amorim MM. Acute pulmonary edema in an obstetric intensive care unit: A case series study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(28):e11508. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011508> PMID:29995818
 5. Kaur H, Kolli M. Acute Pulmonary Edema in Pregnancy—Fluid Overload or Atypical Pre-eclampsia. *Cureus*. 2021;13(11). <https://doi.org/10.7759/cureus.19305>.
 6. Clark SB, Soos MP. Noncardiogenic Pulmonary Edema [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [citado 18 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542230/>
 7. Chollat C, Marret S. Magnesium sulfate and fetal neuroprotection: overview of clinical evidence. *Neural Regen Res*. diciembre de 2018;13(12):2044–9. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.241441>.
 8. Bachnas MA, Akbar MIA, Dachlan EG, Dekker G. The role of magnesium sulfate (MgSO 4) in fetal neuroprotection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 19 de marzo de 2021;34(6):966–78.
 9. Klauser CK, Briery CM, Martin RW, Langston L, Magann EF, Morrison JC. A comparison of three tocolytics for preterm labor: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 May;27(8):801–6. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.847416> PMID:24090282
 10. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002255.pub2>.
 11. Pisani L, De Nicolo A, Schiavone M, Adeniji AO, De Palma A, Di Gennaro F, et al. Lung ultrasound for detection of pulmonary complications in critically ill obstetric patients in a resource-limited setting. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Dec;104(2):478–86. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0996> PMID:33319731
 12. Li S, Gao J, Liu J, Hu J, Chen X, He J, et al. Perinatal Outcomes and Risk Factors for Preterm Birth in Twin Pregnancies in a Chinese Population: A Multi-center Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Apr;8:657862. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.657862> PMID:33968962
 13. Girwalkar-Bagle A, Deshpande S, John J. Nifedipine induced pulmonary edema. *Anaesth Pain Intensive Care* [Internet]. 2014;18(2):207–8. Disponible en: <https://www.apicareonline.com/index.php/APIC/article/download/404/390/>
 14. Asmara OD, Pitoyo CW, Wulani V, Harimurti K, Araminta AP. Accuracy of Bedside Lung Ultrasound in Emergency (BLUE) Protocol to Diagnose the Cause of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Meta-Analysis. *Acta Med Indones*. 2022 Apr;54(2):266–82. PMID:35818646
 15. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure*: The BLUE Protocol. *Chest*. julio de 2008;134(1):117–25.
 16. Phung NT, Vo TT, Hon KL. The role of lung ultrasonography in etiologic diagnosis of acute dyspnea in a resource limited setting. *Bull Emerg Trauma*. 2020 Apr;8(2):121–4. PMID:32420398
 17. Wang Y, Shen Z, Lu X, Zhen Y, Li H. Sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of acute pulmonary edema: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason*. 2018 Feb;1(1):32–6. <https://doi.org/10.11152/mu-1223> PMID:29400365
 18. Smallwood N, Dachsel M. Point-of-care ultrasound (POCUS): unnecessary gadgetry or evidence-based medicine? *Clin Med*. junio de 2018;18(3):219–24.
 19. Witharana TN, Baral R, Vassiliou VS. Impact of morphine use in acute cardiogenic pulmonary oedema on mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2022;16:17539447221087587. <https://doi.org/10.1177/17539447221087587> PMID:35343809
 20. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* [Internet]. 1 de septiembre de 2019 [citado 18 de febrero de 2023];54(3). Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/54/3/1901647>