

EDEMA PULMONAR POR SOBREDOSIS DE HEROINA

V. CERDEÑO IMPUESTO, J.A. GARCIA GARCIA, R. DENIA LAFUENTE, A. GARCIA DE LORENZO y A. AGUADO MATORRAS

Servicio de Medicina Intensiva. C.S.S.S. La Paz. Madrid.

El número de pacientes con intoxicación aguda por opiáceos se ha incrementado de modo importante durante los últimos años en nuestro país. De 34 pacientes con sobredosis de heroína, 11 presentaron edema agudo de pulmón, 8 de los cuales precisaron ventilación mecánica. Se constató ingesta simultánea de otro agente en 6 casos. Se determinaron los niveles sanguíneos y urinarios del opiáceo. Se efectuaron determinaciones hemodinámicas y monitorización de la función respiratoria, diagnosticándose edema pulmonar no cardiogénico. Además se evaluó el grado y severidad de las complicaciones cardíacas, neurológicas y sépticas. Se ha establecido la eficacia de naloxona como el antagonista opiáceo idóneo así como otras medidas terapéuticas (intubación, ventilación mecánica, PEEP). Los resultados del tratamiento han sido satisfactorios, con curación de todos los pacientes estudiados. Finalmente se han revisado las diferentes teorías etiopatogénicas relacionadas con el «pulmón de heroína». Se concluye poniendo de manifiesto la elevada incidencia de esta grave complicación pulmonar y la eficacia del tratamiento correcto.

Arch Bronconeumol 1984; 20:234-238

Introducción

El número de pacientes con intoxicación aguda por opiáceos, se ha visto incrementado de modo progresivo en España durante los últimos años y en la actualidad la intoxicación por sobredosis de heroína es una causa común de ingreso en nuestros hospitales. El uso y la adicción a heroína, se asocia a complicaciones pulmonares que comprenden los efectos crónicos pulmonares de la adicción a este opiáceo, los efectos de la sobredosis y el edema agudo de pulmón. Aunque el edema pulmonar producido por opiáceos fue descrito por Osler hace más de cien años¹ y existen numerosas publicaciones sobre esta complicación asociada a la sobredosis de heroína²⁻⁶, el aumento de incidencia en

Pulmonary edema due to heroin overdose

There has been a considerable increase in patients with acute drug overdose in our country over recent years.

Out of 34 patients who presented with the effects of heroin overdose, 11 had acute pulmonary edema with mechanical ventilation necessary for eight of these.

In 6 cases simultaneous ingestion of other substances was discovered. Plasmatic and urinary levels of the drug were determined and hemodynamic studies performed; respiratory function was monitored and a diagnosis of pulmonary edema of non-cardiogenic origin established.

The degree and severity of cardiac, neurologic and septic complications were evaluated. Naloxone proved the preferred opium antagonist together with other therapeutic measures such as intubation, mechanical ventilation and PEEP.

The results of the treatment were satisfactory with all patients in the study being cured.

The high incidence of this severe pulmonary complication and the efficacy of the correct therapy are emphasized.

nuestro medio, a veces con carácter epidémico, justifica revisiones y actualización. Nuestro propósito es insistir acerca de la frecuente presentación y variedad de este importante problema clínico, mediante la revisión de los pacientes con edema de pulmón por sobredosis de heroína tratados en nuestro servicio.

Material y métodos

Se estudian 11 casos de edema de pulmón, que representan el 32,3 % de 34 pacientes ingresados en nuestro servicio por sobredosis de heroína, desde enero de 1981 hasta agosto de 1983.

Las edades oscilaron entre los 15 y 25 años. Todos fueron varones. Cuatro eran adictos conocidos, cinco utilizaban heroína de modo ocasional y dos refirieron que era su primera dosis.

En nueve casos la vía de administración de heroína fue intravenosa; un paciente se la administró mediante aspiración nasal e inyección intravenosa y otro mediante aspiración nasal sólo.

Recibido el 25-1-1984 y aceptado el 24-3-1984.



Se objetivó ingestión simultánea de otro agente en seis casos (alcohol dos casos, benzodiazepina dos casos, cocaína un caso y anfetamina un caso).

Se determinaron los niveles del opiáceo en sangre y orina mediante técnica de inmunoensayo enzimático homogéneo en el Instituto Nacional de Toxicología de Madrid; en cinco pacientes se objetivaron indicios de opiáceo (morfina) en sangre y en todos ellos fue positivo en orina.

Una vez asegurada la vía respiratoria se administró naloxona intravenosa (0,4 mg - 1,2 mg) a nueve de los once pacientes que posteriormente desarrollaron edema pulmonar, para tratar la severa depresión respiratoria, observándose en todos los casos mejoría. Ocho pacientes precisaron ventilación mecánica.

Se efectuaron determinaciones hemodinámicas con catéter de Swan-Ganz en nueve casos y monitorización del gradiente alveoloarterial de oxígeno y compliance dinámica, en cinco casos, diagnosticándose edema agudo de pulmón no cardiogénico.

Resultados

Todos los pacientes ingresaron en coma de diferente intensidad que se valoró mediante la escala de Glasgow. Los once enfermos mostraron signos de hipoventilación clínica, cianosis y estertores difusos bilaterales de diferente intensidad y al menos tres ingresaron en apnea. No existe evidencia concreta, en la mayoría de los casos, del tiempo transcurrido entre la administración de la heroína y la llegada al hospital, aunque en cuatro pacientes relacionamos una mayor severidad de la depresión respiratoria y presentación del edema pulmonar, con la tardanza en ingresar. Los datos gasométricos al ingreso en el hospital mostraron acidosis metabólica constante con discreta hipoventilación: $\text{pH} = 7,14 \pm 0,2$; $\text{PaO}_2 = 60 \pm 10$ mmHg; $\text{PaCO}_2 = 42 \pm 3$ mmHg; $\text{BS} = 15 \pm 3$ mEq/l. $\text{EB} = -10 \pm 5$ mEq/l.

En todos los pacientes existía miosis y en la mayoría múltiples marcas de inyecciones, lo que junto a la información de los familiares o amigos permitió confirmar o sospechar la intoxicación por heroína.

Ocho respondieron rápidamente a la inyección endovenosa de naloxona, recuperando conciencia entre uno y cinco minutos, con mejoría de la frecuencia respiratoria y desaparición de la miosis, aunque esta medida terapéutica no evitó la aparición del edema pulmonar. Nueve pacientes necesitaron intubación y ocho ventilación mecánica y aplicación de la PEEP. Dos pacientes fueron extubados aproximadamente a las 24 horas, cuatro entre las primeras 24 y 48 horas y en dos, la ventilación mecánica se prolongó durante aproximadamente una semana debido a desarrollo de complicaciones (bronconeumonía bilateral, en un caso motivada por broncoaspiración). Los tres enfermos que no precisaron respiración mecánica evolucionaron satisfactoriamente, bajo cuidadosa supervisión, con atmósfera enriquecida con oxígeno. Se administró metilprednisolona: 25 mg/kg de peso a tres enfermos. No se administró antibioterapia profiláctica, excepto cuando hubo evidencia de infección. La radiografía de tórax mostró en todos

los pacientes patrón de infiltrado alveolar bilateral difuso, compatible con edema pulmonar, apreciándose mejoría radiológica importante en los primeros dos días. En todos menos en dos pacientes, el edema pulmonar desapareció a los cuatro días y en aquellos que desarrollaron complicaciones pulmonares (bronconeumonía bilateral) se resolvió a los 12 y 14 días respectivamente.

El resultado de las medidas terapéuticas adoptadas ha sido satisfactorio, objetivándose mejoría completa en todos los pacientes, que fueron dados de alta en el transcurso de la primera semana de hospitalización, excepto los dos que sufrieron complicaciones, que tuvieron lugar a los 12 y 14 días respectivamente.

Hallazgos fisiopatológicos

La hipoxemia fue importante con disminución de la capacidad residual pulmonar. El incremento del gradiente alveoloarterial de oxígeno en los enfermos que se determinó, indicó un aumento del shunt. Se objetivó hipercapnia importante en ocho pacientes. Se determinó asimismo la compliance dinámica en cinco pacientes, cuando los volúmenes pulmonares estaban disminuidos y la disminución de la compliance fue similar a la de la capacidad vital.

Hallazgos hemodinámicos

Se efectuaron determinaciones en nueve pacientes mediante catéter de Swan-Ganz: la función del ventrículo izquierdo fue normal así como las presiones en aurícula derecha y presión capilar pulmonar; en tres pacientes las presiones en la arteria pulmonar estaban discretamente elevadas. Estas determinaciones permiten considerar estos casos como edema agudo pulmonar no cardiogénico (tabla I).

Discusión

El número de pacientes ingresados en nuestro servicio por intoxicación por heroína, en relación al total de ingresados por intoxicación medicamentosa, ha aumentado de modo progresivo durante los últimos cuatro años. En el año 1980, significó el 3,7 % del total de intoxicaciones; en 1981 el 9,7 %; en 1982 en 18,4 % y hasta agosto de 1983 el 14,4 %. El incremento de estos porcentajes en los dos últimos años se ha debido fundamentalmente a los casos de sobredosis y anotamos que no todos los enfermos que acuden a la Ciudad Sanitaria La Paz con intoxicación de heroína, ingresan en nuestra unidad.

De entre las complicaciones pulmonares relacionadas con la drogadicción por heroína, las ma-

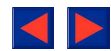


TABLA I

Número de pacientes, agentes causantes de la intoxicación, tipo de complicación pulmonar que ha tenido lugar y valor de las determinaciones hemodinámicas más significativas (PAP y PCP), gradiente alveolo arterial de O₂ y compliance dinámica

Caso	Intoxicación agente	Complicación pulmonar	Determinaciones hemodinámicas (PAP-PCP)	Gasometría (ingreso)	D (A-a) O ₂ (ingreso)	Compliance (ingreso)
1	Heroína	Hipoventilación Edema pulmonar Vent. mecánica	25/8 mmHg 8 mmHg	pH = 7,16 PaO ₂ = 60 mmHg PCO ₂ = 45 mmHg BS = 15 mEq/l	400 mmHg	33 ml/cmH ₂ O
2	Heroína Alcohol	Apnea Edema pulmonar Vent. mecánica	28/7 mmHg 10 mmHg	pH = 7,14 PO ₂ = 49 mmHg PCO ₂ = 42 mmHg BS = 15,5 mEq/l		
3	Heroína Benzodiazp.	Hipoventilación Edema pulmonar Vent. mecánica	30/11 mmHg 8-10 mmHg	pH = 7,20 PO ₂ = 55 mmHg PCO ₂ = 46 mmHg BS = 16 mEq/l	503 mmHg	42 ml/cmH ₂ O
4	Heroína Benzodiazp.	Hipoventilación Edema pulmonar	—	pH = 7,14 PO ₂ = 64 mmHg PCO ₂ = 53 mmHg BS = 18 mEq/l		
5	Heroína	Apnea Edema pulmonar Vent. mecánica	26/10 mmHg 10 mmHg	pH = 7,32 PO ₂ = 54 mmHg PCO ₂ = 37 mmHg BS = 20 mEq/l		
6	Heroína Alcohol Anfetamina	Hipoventilación Edema pulmonar Vent. mecánica	20/3 mmHg 2-3 mmHg	pH = 7,20 PO ₂ = 64 mmHg PCO ₂ = 42 mmHg BS = 16 mEq/l	369 mmHg	31 ml/cmH ₂ O
7	Heroína Benzodiazp.	Hipoventilación Edema pulmonar	—	pH = 7,21 PO ₂ = 70 mmHg PCO ₂ = 43 mmHg BS = 15,5 mEq/l		
8	Heroína	Apnea Broncoaspiración Edema pulmonar Vent. mecánica	30/12 mmHg 12 mmHg	pH = 7,20 PO ₂ = 52 mmHg PCO ₂ = 42 mmHg BS = 15 mEq/l		
9	Heroína	Hipoventilación Edema pulmonar Vent. mecánica	22/9 mmHg 10 mmHg	pH = 7,21 PO ₂ = 60 mmHg PCO ₂ = 45 mmHg BS = 17 mEq/l	360 mmHg	30 ml/cmH ₂ O
10	Heroína	Hipoventilación Edema pulmonar Vent. mecánica	26/10 mmHg 10 mmHg	pH = 7,18 PO ₂ = 49 mmHg PCO ₂ = 42 mmHg BS = 15 mEq/l	510 mmHg	46 ml/cmH ₂ O
11	Heroína Cocaína	Hipoventilación Edema pulmonar Vent. mecánica	31/12 mmHg 10 mmHg	pH = 7,20 PO ₂ = 64 mmHg PCO ₂ = 46 mmHg BS = 17 mEq/l		

nifestaciones agudas producidas por la sobredosis constituyen el problema más importante⁷; de éstas, la depresión respiratoria es la causa de muerte de un gran número de intoxicados que no llegan al hospital. Asociado a ella se encuentra el edema pulmonar en el que la hipoventilación y el coma se deben al efecto de la heroína sobre el sistema ner-

vioso central, objetivándose evidencia clínica, de laboratorio y radiológica de edema pulmonar. Según algunos autores esta grave complicación se asocia a la sobredosis de heroína entre el 60 % y el 90 % de sus casos^{8,9}; en nuestra experiencia el porcentaje ha sido del 32,3 % y el 80 % de complicaciones por edema pulmonar han tenido lugar en los



dos últimos años. En estudios post-mortem^{10,11} se ha descrito el edema pulmonar como hallazgo característico de la muerte por sobredosis de heroína y algunos autores ponen de manifiesto la aparición clínica casi rutinaria de esta entidad; es posible que métodos diagnósticos más sofisticados puedan revelar que el edema pulmonar de diferente gravedad, sea una manifestación más de la sobredosis de este opiáceo. Se han descrito en la literatura presentaciones atípicas: en el paciente ambulatorio, en enfermos sin hallazgos clínicos y con afectación unilateral pulmonar. Nuestros casos siempre se han relacionado con sobredosis, con el enfermo en coma y bajo efectos de depresión respiratoria severa, si bien en tres pacientes, una vez mejorada esta manifestación con naloxona intravenosa, la sintomatología clínica no fue muy florida destacando la hipoxemia y la anormalidad radiológica sin que precisaran ventilación mecánica.

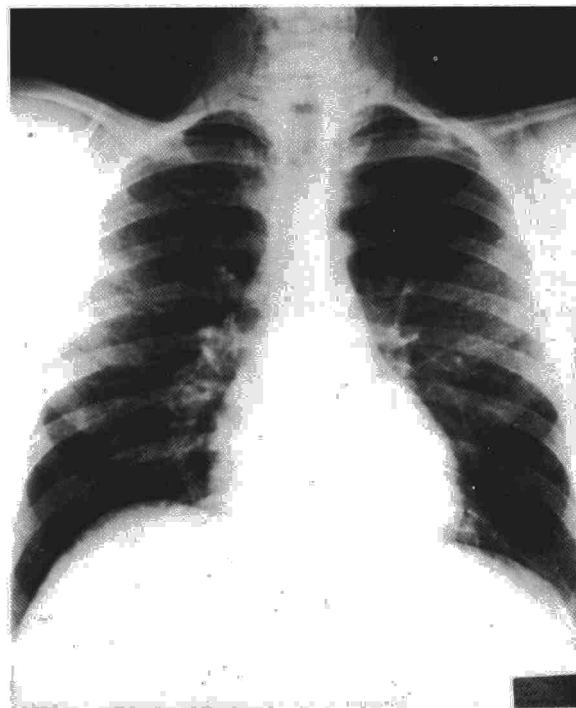
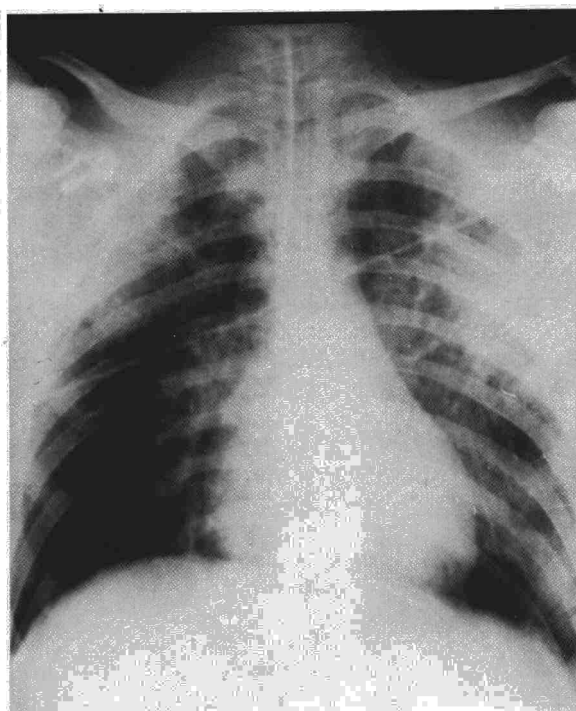
Otro aspecto epidemiológico que hemos constatado es la frecuente asociación del consumo de heroína y otras sustancias y fármacos, que pueden enmascarar el cuadro clínico e influir sobre el tratamiento. Cinco de nuestros pacientes se administraron heroína solamente y el resto añadieron otra droga.

La administración de heroína endovenosa sucedió en diez pacientes; sin embargo, es cada vez más frecuente la inhalación del humo blanco y denso (pyrolisato) obtenido después de calentar el opiáceo en un recipiente, así como la aspiración nasal del polvo de heroína. Varios de nuestros casos de sobredosis han empleado estas vías de administración, a veces asociada a la inyección intravenosa. Referimos un caso de edema agudo de pulmón por aspiración del polvo de heroína por vía nasal, que requirió ventilación mecánica (figs. 1 y 2); este hecho es significativo porque algunos drogadictos pueden no presentar marcas de aguja cuando han efectuado aspiraciones o inhalación por lo que es aconsejable explorar las vías nasales.

Nuestra experiencia con naloxona confirma que es un antagonista opiáceo seguro y eficaz; antagoniza los efectos de la sobredosis de heroína a dosis de 0,4 a 1,2 mg por endovenosa y su eficacia sobre la depresión respiratoria y el coma es extraordinaria¹². La administración de naloxona endovenosa, si bien produjo mejoría clínica, no impidió el desarrollo del edema pulmonar y hubo que tratarlos con ventilación mecánica y otras medidas terapéuticas. Pensamos que en tres casos con edema pulmonar de menor gravedad, el empleo de naloxona y la ventilación inmediata evitó la progresión de esta grave complicación.

Nuestros casos presentaban todas las características clínicas, radiológicas y hemodinámicas del edema pulmonar por heroína.

La hipoxemia fue severa con disminución de la capacidad residual pulmonar. El marcado incremento del shunt, fue debido probablemente a la



Figs. 1 y 2. Edema agudo de pulmón en un paciente que aspiró polvo de heroína por vía nasal. Evolución en 24 horas.

perfusión de alveolos no ventilados porque estaban bloqueados por el líquido del edema. La hipercapnia puede ser el resultado de la acción depresora de la heroína sobre la respiración. La disminución de la compliance pulmonar fue similar a la de la capacidad vital; aunque estos dos parámetros



mejoraron lentamente, la compliance dinámica mejoró menos, debido a la ocupación de los alveolos, vías aéreas pequeñas e intersticio por el edema. Asumimos que los test de función pulmonar eran normales en todos los pacientes, aunque hemos referido que cuatro eran adictos conocidos, por lo que es imposible excluir la presencia de vasculitis con tromboembolismo por cuerpos extraños o reacciones vasculares granulomatosas, comunes en esta clase de adictos^{13,14}.

Pensamos que los cambios señalados se deben al incremento de la permeabilidad del endotelio capilar pulmonar, produciéndose como resultado edema pulmonar, con un gran contenido proteico. Estos hallazgos soportan el concepto de que el paso de fluido a través del capilar pulmonar es el acontecimiento patogénico más probable.

El mecanismo patogénico productor del edema pulmonar por heroína no ha sido aclarado en la actualidad. Existen diversas teorías, ninguna de las cuales es capaz de dilucidar todos los hechos observados. Se han barajado diferentes hipótesis como responsables de la alteración de la membrana alveolocapilar: la hipoventilación y la hipoxia¹⁵, mecanismos de hipersensibilidad y anafilaxia², efectos directos de los contaminantes y diluyentes¹⁶, posible acción de la liberación de histamina¹⁵, mecanismo neurogénico¹⁷. La teoría más reciente es la que invoca un mecanismo inmunológico para el aumento de la permeabilidad mediado por inmunocomplejos¹⁸; en sujetos heroínómanos se han descrito alteraciones renales en las que los inmunocomplejos parecen tener participación, sin que esto signifique que se haya establecido su papel etiológico en el pulmón de heroína. En pacientes que han desarrollado esta complicación, se ha encontrado descenso de los niveles de IgM y C3 en plasma, que traduciría un consumo de estas dos proteínas en presencia de un antígeno, y su consiguiente depósito en el capilar pulmonar. La confirmación de si los inmunocomplejos juegan algún papel en este tipo de edema, o si están relacionados con la conversión de heroína en morfina en el organismo ha de esperar nuevos estudios. Sin embargo, existe evidencia de inmunocomplejos en la membrana alveolocapilar, a continuación de la inyección de heroína¹⁹ y otros estudios sugieren diversos mecanismos de transporte del fluido del edema a los alveolos.

Sin descartar en algunos casos una etiología multifactorial, pensamos que el mecanismo etiopatogénico probable, se debe a la hipoxia cerebral junto a descargas del sistema nervioso simpático, que producen un incremento del volumen sanguíneo, coincidiendo con aumento de la permeabilidad alveolocapilar¹⁵.

Después de instauradas las medidas terapéuticas indicadas en esta complicación: intubación, nalo-

xona i.v., ventilación mecánica, PEEP, el resultado del tratamiento ha sido satisfactorio en nuestros pacientes, con recuperación de todos ellos. Es notable la rapidez de la favorable evolución clínica y radiográfica, más precoz que en enfermos con distress respiratorio de otra etiología, lo que indicaría una afectación característica de la membrana alveolocapilar.

Finalmente ponemos de manifiesto la elevada incidencia de esta grave complicación pulmonar, 32,3 % de nuestros casos y la eficacia de un manejo correcto en estos enfermos.

BIBLIOGRAFIA

1. Osler W. Edema of left lung-morphia poisoning. *Montreal Gen Hosp Resp* 1880; 1:291-292.
2. Frandt VI, Shim CS, Williams MH. Heroin induced pulmonary edema. *Ann Intern Med* 1972; 77:29-35.
3. Bosch E, Marruecos L, Martínez R et al. Edema agudo de pulmón no cardiogénico en intoxicados por heroína. *Med Clin* 1978; 70:1-4.
4. Nadal P, Nogué S, Mas A, Bertrand A, Camp J, Milla J. Edema agudo de pulmón no cardiogénico por sobredosificación de heroína. *Med Intensiva* 1979; 3:231-234.
5. Ortega J, Carbonell A, Aguado JM. Edema pulmonar por sobredosificación de heroína. *Arch Bronconeumol* 1980; 16:71-72.
6. Caballero J, Esteban A, Gómez E. Edema agudo de pulmón tras la inyección intravenosa de heroína. *Rev Clin Esp* 1980; 156:127-128.
7. García de Lorenzo A, Cambroner JA, Palma MA, Mariscal F, Lenguas F, Aguado A. Intoxicación por heroína: nuestra experiencia durante 1981. *Med Intensiva* 1982; 6:237-240.
8. Morrison WJ, Wetherrill S, Zyroff J. The acute pulmonary edema of heroin intoxication. *Radiology* 1970; 97:347.
9. Steimberg AD, Karliner JS, Brony NT. The clinical spectrum of heroin pulmonary edema. *Arch Intern Med* 1968; 122:122-127.
10. Siegel H, Helpern M, Ehrenreich T. The diagnosis of death from intravenous narcotics. *J Forensic SCI* 1966; 11:1.
11. Helpern M, Rho JM. Deaths from narcotism in New York City. *New York JM* 1966; 66:2391-2408.
12. Cerdeño V, García-García JA, Monjas A, García de Lorenzo A, Mariscal F, Aguado A. Tratamiento de la sobredosis por opiáceos con el antagonista específico naloxona. *Med Intensiva* 1983; 7:145-148.
13. Camargo G, Colp Ch. Pulmonary function studies in exheroin users. *Chest* 1975; 67:331-334.
14. Sojin J, Wagner H, Thomashaw D, Brown T. Increased sensitivity of regional measurements in early detection of narcotic lung disease. *Chest* 1975; 67:325-329.
15. Katz S, Aberman A, Frand V, Stein I, Fulop M. Heroin pulmonary edema evidence of increased pulmonary capillary permeability. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106:472-474.
16. Skhar J, Timms RM. Codeine induced pulmonary edema. *Chest* 1977; 77:230-231.
17. Robin TJ. Speculations on neurogenic pulmonary edema. Editorial. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:405-411.
18. Smith WR, Glauser FL, Deaden CC. Deposit of immunoglobulin and complement in the pulmonary tissue of patients with heroin lung. *Chest* 1978; 73:471-476.
19. Smith WR, Wells ID, Glauser FL et al. Immunologic abnormalities in heroin lung. *Chest* 1975; 68:651-653.