

Epistaxis por pentoxifilina

Sr. Editor: La pentoxifilina es un fármaco de uso frecuente en enfermedades vasculares arteriales. Las indicaciones para las que ha sido aprobada incluyen, según la ficha técnica, arteriopatía periférica, alteraciones circulatorias oculares y del oído, y síntomas de insuficiencia cerebrovascular, utilizándose dosis habituales de 2 o 3 comprimidos al día. Existen actualmente tres preparados comerciales con igual composición por gragea (400 mg) y una presentación para administración intravenosa. De ellos, dos son de uso preferente en arteriopatía periférica, y el tercero en enfermedades vasculares de la retina. Entre los efectos secundarios se citan: trastornos gastrointestinales, cefaleas, rubefacción facial, taquicardia y ángor, hipersensibilidad cutánea y trombocitopenia. La ficha técnica hace referencia a la aparición muy ocasional de hemorragias cutáneas o mucosas, en asociación a anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios o no, sin que se haya demostrado una relación de causalidad entre esas hemorragias y la administración de pentoxifilina.

A continuación presentamos un caso de epistaxis dependiente de la dosis, secundaria a la administración de pentoxifilina.

Varón de 82 años con antecedentes personales de hipertensión arterial conocida desde hacía 5 años, miocardiopatía de etiología hipertensiva y alcohólica (antiguo consumidor excesivo de alcohol) con crecimiento ventricular izquierdo y disfunción sistólica; enfermedad vascular periférica con claudicación intermitente IIa y un episodio de obstrucción femoropoplitea izquierda hacia 4 años; faquectomía por catarrata izquierda; coriorretinitis miópica tratada con laserterapia y un doble episodio de trombosis venosa retiniana bilateral y glaucoma neovascular en los últimos 6 años. En la actualidad no refería hábitos tóxicos. Realizaba controles periódicos con el oftalmólogo y cirujano vascular de referencia. Seguía tratamiento habitual con enalapril 20 mg al día, pentoxifilina 400 mg cada 12 h y ticlopidina 250 mg al día.

En la revisión oftalmológica periódica se le pautó otro preparado adicional de pentoxifilina en dosis de 800 mg al día durante los 3 meses siguientes.

A los 10 días de iniciar el nuevo tratamiento el paciente acudió refiriendo epistaxis recurrentes en tres ocasiones, que relacionaba con la toma del nuevo preparado y que desaparecieron en las tres ocasiones tras retirarlo. No refería la toma de otros fármacos prohemorrágicos ni traumatismos. Tras la supresión definitiva de la nueva especialidad farmacéutica no se presentó ningún nuevo episodio de epistaxis. El paciente contaba con dos hemogramas con recuentos plaquetarios normales en los 2 meses previos al episodio. El caso fue comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia.

La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina. Se considera que tiene efectos sobre la viscosidad de la sangre y la flexibilidad de los eritrocitos.

Se han descrito casos de hemorragia y de alargamiento del tiempo de protrombina en pacientes con y sin anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria. Por ello, se recomienda limitar el uso del fármaco a las dosis recomendadas (máximo 1.200 mg/día), extremar las precauciones si se administra en el intervalo de dosis altas junto con antiagregantes e incrementar la frecuencia de monitorización del tiempo de protrombina en pacientes con dicumarínicos. En pacientes con riesgo de hemorragia (cirugía reciente, úlcera péptica) se recomienda realizar exámenes periódicos que incluyan hematocrito y hemoglobina. Estos casos son notificaciones aisladas; no existe nin-

gún estudio que haya evaluado el incremento del riesgo de hemorragia en estos pacientes. La epistaxis es una reacción adversa a pentoxifilina recogida en el Drug Facts & Comparisons, donde también consta que la frecuencia es menor del 1%.

En este paciente existe, además de una secuencia temporal razonable, una aparente relación dosis-respuesta que se manifiesta también en la retirada. El paciente no presenta epistaxis con 800 mg/día, aparece con 1.600 mg/día y desaparece al bajar a 800 mg/día. Resulta del todo imposible discernir qué papel ha desempeñado el hecho de recibir antiagregantes (ticlopidina), aunque fuera con dosis inferiores a las recomendadas (250 en vez de 500 mg al día), si bien el paciente no había tenido hemorragias con las dosis basales asociadas de pentoxifilina y ticlopidina.

En la búsqueda bibliográfica realizada en Idis (1964-septiembre 2000) y Excerpta Medica Drugs & Pharmacology (1994-1998) sólo hemos encontrado un caso de hemorragia digestiva¹ y dos de hemorragia retiniana^{2,3}.

Emilio Juan Cervera Barba^a
y Carmen Ibáñez Ruiz^b

^aEAP General Fanjul. Insalud. Área 7. Madrid.

^bDepartamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

- Oren R, Yishar U, Lysy J, Livshitz T, Ligumsky M. Pentoxifylline-induced gastrointestinal bleeding. DICP Ann Pharmacother 1991; 25: 315-316.
- Drug information. Retina hemorrhage due to pentoxifylline therapy? Bga-Arzneimittel-Schnellinformation: Netzhautblutungen Unter Pentoxifyllintherapie? Dtsch-Apoth-Ztg 134/8 1994.
- Retina hemorrhage due to treatment with pentoxifylline. Netzhautblutungen Bei Der Behandlung Mit Pentoxifyllin. Pharm-Ztg 139/7 1994.

Metástasis ósea como primera manifestación de un carcinoma suprarrenal

Sr. Editor: Presentamos el caso de una paciente afectada de un carcinoma suprarrenal cuya forma de presentación fue una fractura patológica secundaria a la existencia de metástasis óseas. La presencia de metástasis óseas en este tipo de tumores ocurre sólo en un 10% de los casos y es muy inhabitual como forma de presentación.

Mujer de 68 años de edad, ex fumadora, con antecedentes de bocio intervenido a los 63 años, que ingresó por dolor lumbar. Tres meses antes del ingreso presentó un aplastamiento vertebral en L4, atribuido inicialmente a osteoporosis, por lo que inició tratamiento con calcio, vitamina D y calcitonina. En la exploración física destacaban una tensión arterial de 200/110, facies cushingoides, púrpura de predominio en extremidades superiores y tronco, telangiectasias y edemas bimaltares, siendo el resto de la exploración física normal. Se practicó una radiografía de columna dorso-lumbar que evidenció la presencia de aplastamientos vertebrales en L4 y D6. En la analítica destacaban los siguientes datos: glucosa 330 mg/dl; sodio, 144 mEq/l; potasio, 2,8 mEq/l. La función hepática, el hemograma y la coagulación eran normales. El cortisol plasmático resultó elevado (886 nmol/l), así como el cortisol urinario (1.018 nmol en 24 h); el ácido vanilmandélico, las catecolaminas, el DHEA y el DHEA-S resultaron normales. El test de supresión con 8 mg de dexametasona no frenó la producción de cortisol, y las concentraciones de ACTH plasmática resultaron bajas (3 pg/ml). Se realizó una tomografía computarizada abdominal

que evidenció la presencia de una masa sólida de 6 × 4,5 cm de diámetro en la suprarrenal izquierda, compatible, dado el gran tamaño, con un carcinoma suprarrenal. La gammagrafía ósea demostró la existencia de múltiples zonas de hipercaptación patológicas en las costillas, vértebras y articulación sacroiliaca izquierda, compatibles con metástasis. Se intervino a la paciente resecándose la masa tumoral, cuya anatomía patológica confirmó el diagnóstico. Posteriormente se inició tratamiento quimioterápico con mitotane y radioterapia local antiálgica, con buena respuesta inicial.

El carcinoma suprarrenal es un tumor infrecuente, con una incidencia aproximada de 0,5 a 2 casos por millón de personas/año^{1,2}. Existen dos picos de incidencia, en la primera y cuarta décadas de la vida, siendo infrecuente su presentación más allá de los 65 años. De los pacientes que presentan un síndrome de Cushing espontáneo (no iatrógeno), solamente en un 5% éste es secundario a la existencia de un carcinoma suprarrenal.

Los tumores adrenales se pueden clasificar en funcionantes, cuando la producción hormonal tiene consecuencias clínicas (síndrome de Cushing, virilización, feminización o formas mixtas), y no funcionantes. En la edad adulta, es más frecuente la existencia de tumores funcionantes (75%), con hiperfunción corticoide y virilización asociada³.

En el momento del diagnóstico, un 68% de los pacientes presenta clínica endocrina y en un 30% se detectan metástasis a distancia. La localización más frecuente de las metástasis es el hígado y pulmón (49%), siendo menos habitual la presencia de metástasis óseas (10%), pancreáticas y en otras zonas⁴.

La edad superior a 40 años y la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico son los únicos factores reconocidos asociados a un peor pronóstico. La media de supervivencia es de 14,5 meses desde el diagnóstico.

La cirugía constituye la única posibilidad curativa. La quimioterapia de los tumores que no se extirpan totalmente, o de sus metástasis, es tóxica y tiene una efectividad parcial. El único fármaco que ha demostrado efectividad hasta el momento es el mitotane, que actúa inhibiendo la biosíntesis esteroide y destruyendo las células adrenocorticales. Se ha demostrado una respuesta parcial en el 34-46% de los pacientes tratados con dicho fármaco, según las series⁴.

Aunque la existencia de aplastamientos vertebrales en el contexto de un síndrome de Cushing pueda ser secundaria a osteoporosis, se ha de descartar la presencia de metástasis óseas, a pesar de que éstas sean poco frecuentes en los pacientes con carcinoma suprarrenal. En el caso descrito, se dan dos circunstancias muy poco frecuentes: la forma de presentación de un carcinoma suprarrenal como síndrome de Cushing y la presencia de metástasis óseas en el momento del diagnóstico.

Ana Beatriz Vázquez, Egmont Yagüe,
Roser Solans y Miquel Vilardell

Servicio de Medicina Interna. Hospital Vall d'Hebron.
Barcelona

- Luton LP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhamme B, Bertagna X et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med 1990; 322: 1195-1201.
- Tritos NA, Cushing GW, Heatley G, Libertino JA. Clinical features and prognostic factors associated with adrenocortical carcinoma: Lahey Clinic Medical Center experience. Am Surg 2000; 66: 73-79.
- Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Zgliczynski

- S. Makowska AM. Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer* 1995; 75: 2587-2591.
4. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Mendoza BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Ferreira Alves VA et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000; 88: 711-736.

cierto^{6,9}.

Joaquín Miquel, Yolanda Mingo^a, Joaquín Mateos y José Ruiz-Rivas

Servicio de Medicina Interna. Hospital Cruz Roja, Madrid.
aCentro Salud Porzuna. Ciudad Real.

- Rose BD. Hypoosmolal states. Hyponatremia. En: Rose BD, editor. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders* (4.^a ed.). Nueva York: McGraw-Hill, 1994; 651-695.
- Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-1589.
- Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998; 352: 220-228.
- Prieto de Paula JM, Villamandos V, Guillem E. Hyponatremia, hipotiroidismo primario y SIADH. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 593-594.
- Ubeda Barberá F, Velasco Pérez J, Pérez Dura J. Hiponatremia aislada como dato de hipotiroidismo y panhipopituitarismo. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 662.
- Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hyposmolarity and hypotonicity: tables and fables. *Arch Intern Med* 1999; 159: 333-336.
- Hirshberg B, Ben Yehuda A. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in the elderly. *Am J Med* 1997; 103: 270-273.
- Belton K, Thomas SH. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Post Grad Med J* 1999; 75: 509-520.
- Rodríguez Cuartero A, González Martínez F. SIADH. *An Med Intern* 1996; 13: 127-129.

Síndrome de prescripción inadecuada de hormona antidiurética

Sr. Editor: La hiponatremia es una alteración hidroelectrolítica potencialmente letal, que puede tener un origen muy diverso¹. Presentamos el caso de una mujer ingresada en nuestro servicio por hiponatremia grave desencadenada por una causa poco habitual.

Paciente de 88 años, con infecciones respiratorias de repetición, con un ingreso por ese motivo hace 2 años. Consumidora habitual de benzodiacepinas. No refería otros antecedentes de interés. Buena situación basal física y cognitiva para su edad. Fue llevada por su familia a urgencias por presentar en los últimos 5-6 días somnolencia, alteraciones del comportamiento, torpeza motora y alteraciones en la emisión del lenguaje. No presentaba fiebre, focalidad neurológica, movimientos anormales ni otra sintomatología. En la exploración física la paciente se encontraba afebril, con una presión arterial de 170/70 mmHg, desorientada temporalmente, bien hidratada, sin edemas. El resto de la exploración, incluida la neurológica, era normal.

Entre las exploraciones complementarias, el hemograma y la hemostasia eran normales; en la bioquímica destacaban: glucemia 174 mg/dl (posteriormente normal), creatinina 0,9 mg/dl, sodio 117 mmol/l, cloro 83 mmol/l, potasio 4,8 mmol/l, osmolaridad 242 mOsm/kg; el resto de parámetros bioquímicos habituales eran normales. En orina presentaba una osmolaridad de 265 mOsm/kg, sodio de 28 mmol/l y potasio de 2,8 mmol/l. El proteinograma, sedimento de orina, hormonas tiroideas, vitamina B₁₂ y test de ACTH fueron normales o negativos. Se realizaron radiografía de tórax y TC craneal, que no revelaron hallazgos significativos para la edad de la paciente, y un electrocardiograma que fue normal.

Se inició repleción de sodio a partir del déficit teórico calculado², reponiendo la mitad en 12 h³, con lo cual las cifras se normalizaron rápidamente y desapareció la sintomatología que motivó el ingreso.

Por tanto, se trataba de una paciente con hiponatremia hipotónica, osmolaridad en orina mayor que en sangre y volumen extracelular normal, en la que se habían descartado razonablemente hipotiroidismo⁴ y déficit de glucocorticoides⁵, por lo que se pensó que podía ser secundaria a un incremento de hormona antidiurética (ADH) o a un aumento de su efecto^{6,7}. En ese sentido, no existían datos de afectación del sistema nervioso central ni pulmonar que explicaran un aumento de la producción hipotalámica de ADH^{1,7}. Por otro lado, la sencilla corrección de la natremia parecía ir en contra de una producción exótica de ADH (p. ej., por un tumor)^{2,3}, por lo que insistimos en el interrogatorio dirigido hacia la toma de fármacos u otras sustancias que potenciaran el efecto de la ADH (p. ej., clorpropamida, carbamacepina, ciclofosfamida, tolbutamida, entre otros)^{2,8}. Al principio, la familia negó esa posibilidad, aunque después recordó que desde hacía un mes, por prescripción facultativa, había iniciado tratamiento con unas «gotas» para contrarrestar la molesta nicturia que presentaba la enferma en los últimos meses, que finalmente se trataba de una vasopresina intranasal.

En definitiva, se trata de un caso original de hiponatremia secundaria a administración exógena de ADH, haciendo hincapié en la necesidad de realizar un interrogatorio exhaustivo para descartar una causa exógena (fármacos, productos de herbolario, etc.) como causante de alteraciones hidroelectrolíticas de origen in-

TABLA 1

Resultados (en mmHg) del estudio hemodinámico efectuado

| | VCS | AD | VD | Tronco AP |
|----|-----|----|-----|-----------|
| PS | 24 | 26 | 115 | 105 |
| PD | 24 | 16 | 7 | 60 |

PS: presión sistólica; PD: presión diastólica; VCS: vena cava superior; AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; AP: arteria pulmonar.

fusa de los dedos y ligera contractura en flexión en los codos.

Un mes después, y estando pendiente de una segunda valoración, consultó en el servicio de urgencias por disnea de reposo en los últimos tres días, que había sido ante esfuerzos moderados e intensos en las últimas tres semanas. No refería tos, expectoración, hemoptisis, dolor torácico ni otros síntomas relevantes. En la exploración física destacó una importante cianosis, y en la auscultación cardiopulmonar el murmullo vesicular era normal y había un aumento en la intensidad del segundo tono cardíaco. La presión arterial era de 80/40, y se palpaba el latido del ventrículo derecho. Se apreció una hepatomegalia dolorosa a la palpación. En el análisis efectuado en ese momento había 12.800 leucocitos con una fórmula normal, la hemoglobina era de 11,1 g/dl y el VCM de 81 fl. La pO₂ era de 71 mmHg, la pCO₂ de 16 mmHg y la saturación del 93%. El pH era de 7,36 y el HCO₃ de 9 mM/l. En la radiografía de tórax se apreciaba cardiomegalia con crecimiento de cavidades derechas, así como dilatación de los vasos pulmonares. El electrocardiograma evidenció un ritmo sinusal a una frecuencia de 120 lat/min y crecimiento de la onda p. El ecocardiograma reveló una gran dilatación de las cavidades derechas, el septo interauricular estaba íntegro y rechazado hacia el lado izquierdo. Se apreció asimismo insuficiencia tricuspidea moderada-grave e importante HTP con una presión estimada de la arteria pulmonar de 105 mmHg. El ventrículo izquierdo era normal. Se realizó una arteriografía pulmonar en la que no se observaron signos de tromboembolismo pulmonar, y en el estudio hemodinámico realizado se observaron los valores indicados en la tabla 1.

Con el diagnóstico de HTP primaria ingresó inicialmente en la planta de hospitalización pero, dada la mala evolución clínica, se trasladó a la unidad de medicina intensiva. Ante la sospecha de microembolismo pulmonar, se realizó tratamiento fibrinolítico. Sin embargo, el deterioro clínico fue progresivo y falleció a las 24 h de su ingreso.

La valoración posterior de los análisis solicitados en la primera consulta ofreció como datos más destacables los siguientes: VSG 114 mm; PCR, 5,04 mg/dl; IgG, 3.900 mg/dl. El factor reumatoide fue positivo (1.990 UI/ml; valor normal hasta 14 UI/ml) y en el proteinograma destacó un aumento políclonal de las gammaglobulinas (47,9%). Los anticuerpos antinucleares fueron positivos a un título de 1/1.280 con patrón moteado. Los anticuerpos anti-ADN, anti-Ro, anti-La, anti-Sm y anti-Scl70 fueron negativos, y los anti-RNP, positivos.

El estudio necrópsico efectuado reveló como datos más destacados la presencia en el pulmón de hiperplasia concéntrica de la íntima que afectaba a vasos de pequeño y mediano calibre. No había fibrosis intersticial significativa.

Aunque se sigue considerando la EMTC como una enfermedad de buen pronóstico, la alta frecuencia de afectación pulmonar en este proceso patológico ha condicionado, sin embargo, que el pronóstico global no sea considerado tan favorable. Este mal pronóstico y una significativa mortalidad están relacionados con la afectación vascular pulmonar y el desarrollo de HTP. Esta complicación puede estar presente hasta en dos tercios de los pacientes con EMTC⁴. La evolución clínica que se ha descrito es variable aunque, en general, desfavorable.