

R. Merchán Rodríguez, P. Cacabelos Pérez¹, C. Delgado², M. Alañá García¹

Servicio de Medicina Interna. ¹Servicio de Neurología. ²Servicio de Oncología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca

1. Plon SE, Blazo M. Neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen's disease). Uptodate 2005. Disponible en URL: <http://www.utdol.com>.
2. Kim DH, Murovic JA, Tiel RL, Mos G, Kline DG. A series of 397 peripheral neural sheath tumors: 30-year experience at Louisiana State University Health Sciences Center. *J Neurosurg* 2005; 102: 246-55.
3. Schorry EK, Crawford AH, Egelhoff JC, Lovell AM, Saal HM. Thoracic tumors in children with neurofibromatosis-1. *Am J Med Genet* 1997; 74: 533-7.
4. Ligneau B, Freyer G, Giraud S, Isaac S, Bombaron P, Espinouse D, et al. Neurosarcoma associated with neurofibromatosis 1. A propos of a case and review of the literature. *Presse Med* 1997; 26: 458-63.
5. Topsakal C, Akdemir I, Tiftikci M, Ozercan I, Aydin Y. Malignant schwannoma of the sciatic nerve originating in a spinal plexiform neurofibroma associated with neurofibromatosis type 1. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001; 41: 551-5.
6. Ramirez JA, Montesinos JJ. Case 3: Neurofibromatosis I with metastases from a thigh neurofibrosarcoma. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 837, 841-2.
7. Kam JR, Helm TN. Neurofibromatosis. Disponible en: <http://www.emedicine.com/derm/topic287.htm>.

Acidosis láctica mediada por metformina

Sr. Director:

La metformina es una biguanida ampliamente utilizada en el tratamiento de la diabetes. El UKPDS demostró que se asociaba a una menor ganancia de peso, menos hipoglucemias y un mejor control cardiovascular. Su indicación es en el paciente diabético y obeso aunque recientemente también se postula su uso en pacientes no obesos por ser al menos tan eficaz como en aquéllos (1). Su amplio uso hace que haya que conocer una serie de efectos adversos de potencial gravedad como la acidosis láctica. A continuación se describe un caso con evolución fatal.

Paciente mujer de 86 años sin alergias conocidas con buena capacidad funcional previa y antecedentes de colecistectomía, HTA, DM-2, cardiopatía isquémica en forma de angor hacía 1 año, ictus isquémico recuperado ad integrum hacía 6 años y una historia de diarreas de más de 5 años de evolución que habían sido estudiadas en múltiples ocasiones pero que únicamente se llegó al diagnóstico de diverticulosis. Seguía tratamiento con metformina 850 mg/8 h, valsartan 160 mg/24 h, hidroclorotiacida 12,5 mg/24 h, clopidogrel 75 mg/24 h y nitratos tópicos.

Acude a nuestro centro por presentar desde hacía 3 días un cuadro de diarreas en número de 3-4 deposiciones líquidas nocturnas diferentes de las habituales según refería la familia con vómitos biliosos y dolor abdominal difuso. No referían ninguna otra sintomatología ni consumo de tóxicos, fármacos nuevos o sobreexposición de los habituales.

En la exploración destacaba un muy mal estado general con respiración de Kussmaul, taquicardia, tensión arterial de 200/90 e hipotermia. Saturación de O₂ 95%, palidez mucocutánea y agitación psicomotriz. El abdomen era doloroso difusamente a la palpación sin masas ni hepatoesplenomegalias. No presentaba peri-

tonismo pero sí escasos ruidos hidroaéreos con tacto rectal normal. La auscultación cardiaca mostraba tonos arrítmicos y la respiratoria era normal.

La analítica de sangre mostraba glucosa 32 mgr/dl; creatinina 8,75 mg/dl (FG < 30); Cl 97 mmol/l, Na 140 mmol/l; K 4,68 mmol/L, Leucocitos 24.000 (N 70, L21, M2), Hb 11,9 gr/dl; Hto 39,9%; VCM 86; HCM 26, Plaquetas 448.000 TP 75%. Lactato 32,42 mmol/l. Biomarcadores cardiacos negativos. Anion GAP 40. La gasometría venosa mostraba pH 6,66; HCO 4,20 pCO₂ 36. No presentaba cuerpos cetónicos en orina. La radiografía de tórax era normal y el ECG mostraba una AC x FA con FVM de 110x'. Se realizó un TAC abdominal sin contraste que no mostró alteraciones.

Con el diagnóstico sindrómico de acidosis metabólica normoclorémica con anion gap y lactatos elevados, fracaso renal agudo e hipoglucemia se inicio sueroterapia y aporte de bicarbonato en perfusión endovenosa, indicando hemodiálisis que la paciente no toleró siendo exitus

La acidosis láctica por metformina es una condición metabólica poco frecuente pero de alta mortalidad. El mecanismo exacto por el que la inducen es incierto pero parece estar mediada por la disminución de la actividad de la piruvato-deshidrogenasa y el transporte mitocondrial de los agentes óxido-reducción aumentando el metabolismo anaerobio y acumulando los precursores para el ciclo de Krebs. Esto produce un aumento del paso de piruvato a lactato y por tanto de ácido láctico (2). Su incidencia se estima entre 2-9 casos por 100.000 habitantes y año con una mortalidad en torno al 40% (3). Se distinguen tres situaciones con diferentes pronósticos: en el primer supuesto la metformina parece ser el causante por una sobredosis siendo el pronóstico bueno; en el segundo caso es producida más por coincidencia que por causalidad pudiendo ser inducida por un fallo orgánico subyacente. En el tercer caso hay una causa de acidosis láctica que empeora por un desencadenante que lleva al acúmulo de metformina. Los dos últimos supuestos son los de peor pronóstico con mortalidades entre 40-50% porque son los factores condicionantes los que predisponen a la mortalidad y las que necesitan de una hemofiltración (4,5). Es por ello que está contraindicada con creatininas mayores de 1,7 mg/dl, en situaciones de hipoxia-hipoperfusión y en relación con contrastes yodados. Habitualmente los pacientes presentan signos de *shock*, hipoxia tisular, fallo hepático o renal (6). En nuestro caso la presencia de una insuficiencia renal previa –que se refirió a posteriori– junto con el cuadro de diarreas que presentaba de forma crónica (posiblemente también mediado por la metformina) son los detonantes para la caída en acidosis láctica. De las causas de acidosis metabólica con anion gap elevado la cetoacidosis diabética quedaba descartada por motivos obvios, así como la intoxicación por salicilatos, etilenglicol, metanol o cianuro por la historia clínica. Tampoco presentaba datos de sepsis ni de rhabdmiolisis y sólo se planteó la posibilidad de una isquemia intestinal como desencadenante por lo que se realizó un TAC abdominal que fue normal. El único posible desencadenante eran los fármacos y de los que la paciente tomaba sólo la metformina tenía descrito dicho efecto adverso.

En resumen, siendo al metformina un fármaco ampliamente utilizado ha de ser evitada en situaciones de fracaso renal crónico o agudización del mismo y en pacientes que presenten factores concomitantes que favorezcan su desarrollo. Los pacientes en situación de acidosis láctica y fracaso renal se benefician de tratamiento con bicarbonato y hemodiálisis a pesar de lo que la tasa de mortalidad es elevada (6).

P. J. Marchena Yglesias, I. García González, N. Rico Villoria, P. Castellanos Llauger, A. Ricart Conesa

Servicio de Urgencias. Medicina Interna. Hospital General de L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

1. Ong CR, Molyneaux LM, Constantino M, Twigg SM, Yue DK. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2361-4.
2. Solano Remírez M, González Arencibia, Álvarez Frías M, Llorente Díaz B, Echeagaray Agara MN. Acidosis láctica en paciente diabético tratado con metformina. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21: 288-90.
3. Sánchez R, Manteiga Riestra E, Martínez González O. Metformin-induced acute lactic acidosis. *Farm Hosp* 2007; 31: 71-2
4. Orban JC, Ghaddab A, Chatti O, Ichai C. Metformin-associated lactic acidosis. *Ann Fr. Anesth Reanim* 2006; 25: 1046-52
5. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: Searching for a link with metformin in reports of metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Obes Metab* 2001: 195-201.
6. Vidal S, Mariot J, Galy-Floc'h M, Azoulay E. Metformin-associated lactic acidosis precipitated by acute renal failure. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22: 457-60.

Derrame pleural asociado a diclofenaco

Sr. Director:

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo de fármacos utilizados frecuentemente, la acción terapéutica y la toxicidad dependen en gran parte de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Se presenta el caso de un paciente en tratamiento con diclofenaco que desarrolló un derrame pleural.

Varón de 37 años de edad, de raza negra, fumador de 20 cigarrillos/día, y no tenía enfermedades de interés. Un mes antes de la consulta presentó dolor en la rodilla izquierda por lo que inició tratamiento con diclofenaco 50 mg/8 horas. A los 20 días de iniciar la terapia presentó edemas en miembros inferiores y se realizaron un análisis apareciendo hgb 7,9 g/dl, VCM 64 fl, y una radiografía de tórax en la que se observaba un derrame pleural bilateral (Fig. 1).

Presentaba una TA 195/116 mmHg, y la auscultación cardíaca reveló un soplo sistólico. La bioquímica creatinina, ácido úrico, calcio, fosfato, colesterol, proteínas totales, GTP, GGT, sodio y potasio normales. Proteinograma: aumento policlonal de gamma-

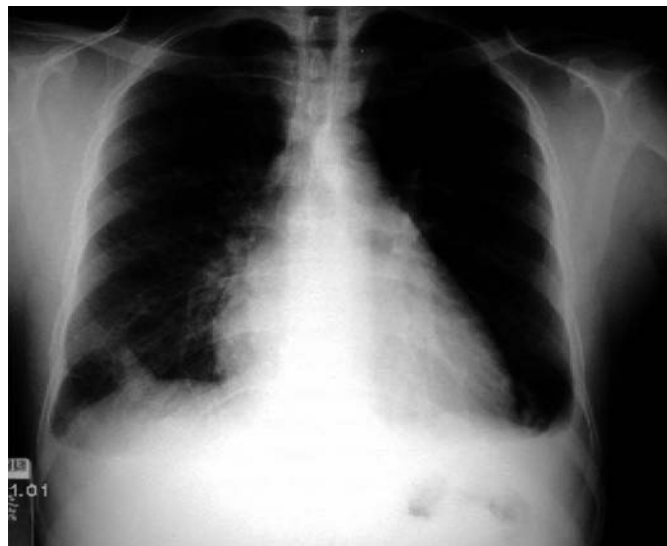


Fig. 1. Radiografía de tórax en la que se observa el derrame pleural.

globulinas. Ferritina 8,2 n/ml. TSH normal. Cobalamina y folatos normales. IgE normal. F reumatoide negativo. Proteína C reactiva normal. ANA negativo. ANCA negativo. Serología Lúes inmunoblot positivo. Serología de virus hepatitis B Ag HBs positivo, anti-Hbe positivo. PCR de virus B se detecta genoma. Serología virus C negativa. Serología virus VIH negativa. Líquido cefalorraquídeo: recuento y fórmula normales; glucosa, proteínas y ADA normales; serología VDRL ante anti-treponema pallidum IgM + IgG negativos; ZN negativo. Test de Coombs directo negativo. Sedimento de orina normal, proteinuria de 24 horas negativa. Sangre en heces negativa. La radiografía de tórax era normal. En el electrocardiograma se apreciaba una HVI. El ecocardiograma reveló una hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo ligera/moderada, regurgitación aórtica funcional ligera/mínima; dilatación ligera de AI; IT ligera con signos de HTSP ligera; derrame pericárdico ligero/mínimo; tamaño y contractilidad conservados. La prueba de esfuerzo fue negativa. Las ecografías abdominal y urológica no presentaron patología. La gastroscopia fue normal. Rechazó seguir el estudio de su patología.

La evolución fue buena se retiró el tratamiento con diclofenaco, se transfundieron 2 concentrados de hemáties, y se realizó tratamiento deplectivo con torasemida desapareciendo los edemas y el derrame pleural. El dolor de rodilla desapareció. La hipertensión arterial persistió después de la suspensión del fármaco.

Los AINEs se encuentran entre los grupos de fármacos más prescritos y consumidos en el mundo, llegando hasta el 10% del total de prescripciones(1). Presentan una baja frecuencia de efectos adversos, pero debido al gran número de pacientes que los consumen, hace que las complicaciones, principalmente renales y gastrointestinales, sean un problema sanitario importante (2).

El principal mecanismo de acción de los AINEs es la inhibición de la actividad de la enzima ciclooxigenasa, lo que lleva a una inhibición de la síntesis de prostanoideos (2-3).

Entre las Prostaglandinas (PG) más importantes del riñón están la PGE2 que se relaciona con la regulación de la reabsorción de sodio en la porción gruesa ascendente del asa de Henle y en el túbulo colector, y actúa como factor contrarregulador bajo condiciones de aumento de la reabsorción de sodio(4) ; la PGI2 o prostaciclina que aumenta la secreción de potasio al estimular la secreción de renina y activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Menos importancia tiene la PGF2 α , pero también aumenta la excreción de sodio y agua, y también presenta actividad vasoconstrictora; la PGD2 es vasodilatadora y el TXA2 es vasoconstrictor(5). Con la inhibición de la producción de PGE2 se produce un aumento de la reabsorción de sodio, que puede causar edema periférico, siendo este el efecto secundario más frecuente (2,6). La retención de líquido aparece generalmente al principio del tratamiento, observándose en un 5% de pacientes, llegando en algunos casos hasta el 25% de casos (1). Esta retención la mayor parte de las veces es leve, aumentando el paciente entre 1 ó 2 kg de peso, pero en otros casos la retención es mayor lo que lleva a un gran aumento de peso, grandes edemas e incluso cuadros de insuficiencia cardíaca. El paciente presentado no tenía criterios de insuficiencia cardíaca y presentaba una buena función ventricular.

La anemia se podría atribuir a sangrado digestivo. El mayor porcentaje de efectos adversos de los AINEs tiene lugar a nivel gastrointestinal. En algunos estudios se ha observado que el tratamiento con AINEs a dosis medias o bajas, eleva el riesgo de complicaciones digestivas entre 2 y 3 veces. La localización más frecuente de las lesiones es la porción gastroduodenal, pero hay que tener en cuenta que las lesiones pueden aparecer desde el esófago hasta el recto. Las lesiones van desde el eritema hasta la ulceración, y se pueden observar en el 20-30 % de pacientes que han seguido tratamiento con AINEs, que algunos casos cursan de forma asintomática (1).

Las PGE2 y la PGI2 tienen un efecto protector debido a que reducen la secreción ácida del estómago, producen dilatación de los vasos de la mucosa gástrica, aumentan la secreción de moco