



Fig. 1. Ruta metabólica de la azatioprina.

TABLA I. Propuesta que relaciona las concentraciones de actividad TPMT con la dosis recomendada de azatioprina

Concentraciones TPMT	Dosis azatioprina [®]
Menos de 5 U/ml	No administrar
5,1-13,7 U/ml	0,5 mg/kg/día
13,8-18,0 U/ml	1,5 mg/kg/día
18,1-26,0 U/ml	2,5 mg/kg/día
26,1-40,0 U/ml	3,0 mg/kg/día

– TPMT_L/TPMT_H: 0,9% de sujetos homocigotos para el alelo de baja actividad.

Basado en publicaciones previas⁸ hemos recomendado el siguiente esquema posológico que relaciona la actividad enzimática TPMT con dosis de azatioprina (tabla I).

Los efectos adversos asociados con el uso de azatioprina, como describen López Cepero et al¹, pueden ser de tipo idiosincrásico (dosis independientes) o de tipo no alérgico (dependientes de dosis y perfil metabolizador). Entre estos últimos se encuentran la inducción de neoplasias que trabajos recientes relacionan específicamente con sujetos que presentan unas altas concentraciones de 6-TGN's, consecuencia de actividades TPMT deficitarias⁹. Cabría especular con la posibilidad de que el paciente descrito por López-Cepero et al¹ pertenezca al subgrupo de homocigotos para el alelo de baja actividad TPMT (0,9% de la población), lo cual explicaría la rápida aparición de la neoplasia (15 meses de tratamiento) a pesar de lo discreto de la dosis (50 mg/día).

La monitorización, previa al tratamiento, de la actividad TPMT en eritrocitos de sangre periférica es un método sencillo que permitiría anticipar de manera coste-efectiva¹⁰ los efectos adversos dependientes de la dosis (mielotoxicidad, infecciones y neoplasias) de la azatioprina.

C.J. CARA TERRIBAS y A. LÓPEZ GARCÍA
Departamento Científico. Celltech Pharma, S.A.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Cepero JM, Ferré A, López M, Salado M, Benítez A. Azatioprina y carcinoma de cavum en un paciente afectado de hepatitis autoinmune y enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 84.
- Winkelstein A. The effects of azathioprine and 6-mercaptopurine on immunity. *J Immunopharmacol* 1979; 1: 429-454.
- Voogd CE. Azathioprine, a genotoxic agent to be considered no genotoxic in man. *Mutation Res* 1989; 221: 133-152.
- Crawford DJ, Maddocks JL, Jones DN, Szawłowski P. Rational design of novel immunosuppressive drugs: analogues of azathioprine lacking the 6-mercaptopurine substituent retain or have enhanced immunosuppressive effects. *J Med Chem* 1996; 39: 2690-2695.
- Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 329-339.
- Ohlman S, Lafolie P, Lindholm A et al. Large interindividual variability in bioavailability of azathioprine in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1993; 7: 65-70.
- Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 149-154.
- Snow JL, Gibson LE. The role of genetic variation in thiopurine methyltransferase activity and the efficacy and/or side effects of azathioprine therapy in dermatologic patients. *Arch Dermatol* 1995; 131: 193-197.
- Relling M, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyett JM, Hancock ML, Felix CA et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999; 354: 34-39.
- Tavadia SM, Mydlarsky PR, Reis MD, Mittmann N, Pinkerton PH, Shear N et al. Screening for azathioprine toxicity: a pharmacoeconomic analysis based on a target case. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 628-632.

Localizador web
Artículo 30.675

AMOXICILINA-ÁCIDO CLAVULÁNICO EN PACIENTES CON PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

Sr. Director: Hemos leído con atención el reciente documento de Consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea de Navasa et al¹, auspiciado por la AEEH. En dicho documento, y de modo similar a lo recomendado en otro Consenso Europeo sobre la materia², se afirma que amoxicilina-ácido clavulánico es una buena alternativa a cefotaxima y otras cefalosporinas de tercera generación en pacientes con esta condición debido a su eficacia equivalente y su menor coste. En nuestra opinión, sin embargo, existen razonables dudas en lo que concierne a su seguridad, que deberían ser tenidas en cuenta en cualquier documento de esta naturaleza.

Desde la comercialización de amoxicilina-ácido clavulánico se ha evidenciado su asociación con hepatitis colestásica o mixta (hepatocelular-colestásica), con numerosos casos aislados o en series publicadas³, y decenas de ellos comunicados a las agencias reguladoras de todo el mundo⁴. En un artículo reciente con datos del Reino Unido, la incidencia estimada de hepatotoxicidad por amoxicilina-ácido clavulánico fue de 1,7 por 10.000 prescripciones, incrementándose el riesgo con la combinación de edad avanzada y tratamientos repetidos –circunstancias probables de ocurrir frecuentemente en pacientes cirróticos– hasta más de un caso por cada 1.000 usuarios del antibiótico⁵. Podrá argumentarse que estos datos de incidencia no son exagerados, pero en todo caso, son extremadamente más significativos que los atribuidos a cefalosporinas de tercera generación o quinolonas para los cuales se han publicado únicamente algunos casos aislados de lesión hepática^{6,7}. De hecho, amoxicilina-ácido clavulánico fue el antibiótico más frecuentemente implicado en las reacciones hepatotóxicas comunicadas a un re-

gistro coordinado por los autores, representando 16 del total de 29 antibacterianos (55%)⁸, uno de los cuales fue un caso de muerte en un paciente cirrótico⁹.

Las recomendaciones sobre el uso de amoxicilina-ácido clavulánico en pacientes con peritonitis bacteriana derivan de los resultados de un estudio no controlado en 27 episodios^{1,2}, así como de un reciente estudio comparativo con cefotaxima, en el que se trató a 48 pacientes¹⁰, no hallándose en ambos incidencias adversas relevantes. Si bien no se ha demostrado que el paciente cirrótico constituya un grupo de riesgo especial para la hepatotoxicidad por amoxicilina-ácido clavulánico, la ausencia de estudios en esta población con un tamaño muestral suficiente para detectar dicho efecto adverso, junto con las extrapolaciones que pueden hacerse de los datos anteriormente comentados, constituyen, a nuestro juicio, elementos suficientes para que la precaución presida el uso de este antibiótico en el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea.

R.J. ANDRADE, M.I. LUCENA^a, M. GARCÍA-CORTÉS,
R. ALCÁNTARA y E. FERNÁNDEZ

Unidad de Hepatología. Servicios de Aparato Digestivo y ^aServicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Facultad de Medicina. Málaga.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navasa M, Casafont F, Clemente G, Guarner C, de la Mata M, Planas R et al. Consenso sobre peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis hepática: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 37-46.
2. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000; 32: 142-153.
3. Larrey D, Vial T, Micaleff A, Babary G, Moricheau-Brauchant M, Michel H et al. Hepatitis associated with amoxycillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut* 1992; 33: 368-371.
4. Medicine Control Agency. Cholestatic jaundice with co-amoxiclav. *Curr Probl Pharmacov* 1993; 19: 2.
5. García-Rodríguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1327-1332.
6. George DK, Crawford DHG. Antibacterial-induced hepatotoxicity. *Drug Saf* 1996; 15: 79-85.
7. Andrade RJ, Lucena MI, Sánchez-Martínez H, Pérez-Serrano JM, Gómez-Outes A. Norfloxacin induced cholestatic jaundice. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2309-2311.
8. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez CJ, Sánchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33: 123-130.
9. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández-Sánchez MC, Vega JL, Camargo R. Hepatotoxicity in patients with cirrhosis, an often unrecognized problem. Lessons from a fatal case related with amoxicillin/clavulanic acid. *Dig Dis Sci* 2001. En prensa.
10. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sábat M, Kolle L et al. Amoxicillin/clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000; 32: 596-602.



ÚLCERA GÁSTRICA Y OCLUSIÓN INTESTINAL: ¿QUÉ FUE PRIMERO LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* O LOS BEZOARES?

Sr. Director: Los bezoares son concreciones o masas sólidas que se pueden localizar en el tracto gastrointestinal de humanos y animales^{1,2}. El término «bezoar» proviene de la palabra árabe «badzehr» o de la persa «panzehr» y significa contraveneno o antídoto.

Se calcula que ya desde unos 1.000 años a.C, los bezoares se extraían de los estómagos e intestinos de ovejas, cabras y antílopes utilizándose tras su trituración o cocción con fines terapéuticos en caso de mordeduras de serpiente. Hasta el siglo XVIII no se llegó a conocer su capacidad para desarrollar oclusiones a lo largo de cualquier porción del tracto gastroin-

testinal, desde el esófago al colon^{3,4}.

Según su composición podemos encontrar cuatro tipos de bezoares. Los más frecuentes son los fitobezoares constituidos por material no digerible por humanos, como la celulosa, y que se encuentra más en pacientes con digestiones pesadas o con algún trastorno de la motilidad gástrica. Otro tipo lo constituyen los tricobezoares o «pelotas de pelo». Aparecen más en pacientes con algún trastorno mental y en niños que practican la pica y en los que también se encuentran plásticos, ropa, etc. Al tercer tipo pertenecen los farmacobezoares que son masas semilíquidas o cápsulas y tabletas fusionadas formadas a partir de las cubiertas entéricas de fármacos muy utilizados en liberación retardada como AAS, nifedipino, verapamilo, teofilia, sacralfato, antiácidos, entre los más utilizados. El cuarto tipo es el constituido por material misceláneo a base de una mezcla de los otros o bien de arena o piedras, siendo uno de los más frecuentes en niños.

A continuación se describe el caso de una paciente intervenida quirúrgicamente de 2 bezoares, uno de localización intragástrica y otro yeyunal, sin antecedente de cirugía gástrica previa.

Mujer de 58 años con antecedentes quirúrgicos de esterilización tubárica en 1970 y artrodesis de L4-L5 e injerto autólogo en 1999. Presentaba cefaleas migrañas de repetición que había tratado con paracetamol y derivados ergotamínicos y, desde hacía 2 años, con triptanes. Negaba la toma de AINE. Tenía halitosis y dispepsia de tipo dismotilidad conocida desde la adolescencia que trataba esporádicamente con procinéticos y antiácidos. Siempre se había mostrado reticente a que se le practicara endoscopia alta. Presentaba un trastorno ansioso-depresivo en relación con las intensas lumbalgias que padecía desde hacía 5 años y por el que seguía tratamiento con paroxetina, 20 mg/día, desde hacía 14 meses.

Dos meses antes de su ingreso hospitalario acudió al centro de salud por presentar unos síntomas dispépticos que no eran los habituales de ella (náuseas, vómitos ocasionales, distensión abdominal, sensación de plenitud, meteorismo). Refería en esta ocasión dolor epigástrico de predominio nocturno que cedía parcialmente con almágato y metoclopramida, junto con pérdida de unos 4 kg de peso en este período. Accedió a efectuarse una fibrogastroskopía y mientras esperaba la prueba tomó 300 mg de ranitidina nocturna. A los 15 días el informe endoscópico pormenorizado de cada parte del estómago reveló la existencia exclusiva de un úlcus péptico limpio, de pequeño tamaño, localizado en la incisura, e infección por *Helicobacter pylori*. Las 8 muestras de biopsia que también se efectuaron pusieron de manifiesto la presencia de una gastritis crónica activa antral y ausencia de atipias o malignidad. Ese mismo día en la consulta del centro de salud y con la paciente algo menos sintomática se le prescribió tratamiento erradicador con la OCA durante 10 días y se la citó a control.

La paciente no acabó el tratamiento ya que ingresó en urgencias por un cuadro de 12 h de evolución de dolor abdominal tipo cólico difuso pero de predominio epigástrico y con irradiación a la espalda, acompañado de náuseas y vómitos sin síndrome febril y con una deposición normal el día anterior. En el transcurso de su ingreso experimentó un empeoramiento clínico con intenso dolor abdominal tipo cólico, peristaltismo aumentado, parámetros analíticos de sepsis así como también radiológico, apareciendo asas de intestino delgado. Se realizó una laparotomía infraumbilical, observándose distensión de asas intestinales desde el ángulo de Treitz hasta el yeyuno distal, donde se palpaba una masa intraluminal. Se practicó una enterotomía extrayendo un fitobezoar de 8 x 4 x 2,5 cm. En el análisis minucioso del resto de intestino y estómago se palpó otra masa en el estómago, por lo que se procedió a una gastrotomía y extracción de un segundo fitobezoar algo menor, de 6 x 3 x 2 cm que no se había encontrado 6 días antes al efectuarle la fibrogastroskopía. Macroscópicamente en ambos fitobezoares se veían fibras vegetales verdosas, pieles de tomate y pimiento rojo, así como una envoltura negra debida a la desnaturalización de proteínas en contacto con el ácido clorhídrico gástrico y olor fétido por el atrapamiento de grasa de la dieta no digerida y sobrecrecimiento bacteriano.

La paciente siguió un curso satisfactorio, siendo dada de alta sin complicaciones posteriores hasta la actualidad.

Analizando los factores asociados que pudieron motivar la formación de estos fitobezoares en la paciente, encontramos, como la más plausible, el trastorno de la motilidad gastrointestinal que venía padeciendo desde hacía años y a su relativa afición a la dieta rica en fibra^{5,6}. La paciente no era diabética ni padecía un trastorno psiquiátrico severo ni una fibrosis quística o insuficiencia renal como patologías que se han relacionado más con la aparición de bezoares. Tampoco consumía habitualmente fármacos que aumentasen la hipomotilidad gastrointestinal.

La asociación a úlcera gástrica y la posterior oclusión intestinal merecen algunas consideraciones. No podemos precisar si la úlcera fue secundaria a la infección por *Helicobacter pylori*, o bien fue producida como