

En el momento de ingreso el paciente estaba afebril, con una presión arterial de 140/80 mmHg, estigmas de hepatopatía crónica, soplo sistólico II/VI, hepatosplenomegalia, dolor abdominal y semiología de ascitis. En la analítica urgente realizada se obtuvieron los siguientes datos: 3.700 leucocitos (un 82,4% de PMN), hemoglobina de 12,8 g/dl, hematocrito del 37%, 27.000 plaquetas y actividad de protrombina del 56%. No hubo hallazgos patológicos en la orina. Las radiografías de tórax y abdomen se encontraban dentro de la normalidad. Se realizó una paracentesis diagnóstica, objetivándose en el líquido ascítico 900 leucocitos con un 28% de PMN y con cultivo negativo. Se instauró tratamiento con cefotaxima, espironolactona, furosemida, vitamina K, lactulosa y analgesia. Se realizó estudio con ecografía abdominal que puso de manifiesto la existencia de desestructuración del parénquima hepático, ascitis, con vesícula y vía biliar normales, así como un quiste renal izquierdo. La gastroscopia evidenció varices esofágicas de grado I-II con gastropatía de hipertensión portal (HTP).

A los 6 días del ingreso se produjo ligero deterioro de la función renal (urea de 62 mg/dl) y ante la persistencia del dolor abdominal se realizó una nueva paracentesis, objetivándose empeoramiento del recuento celular (2.320 células, con un 65% de PMN), proteínas de 1,3, LDH de 140, glucosa de 134 y cultivo negativo. Se añadió metronidazol al tratamiento. En los dos días siguientes el volumen de ascitis aumentó, asociándose oliguria. Se realizó una tercera paracentesis de 4 litros, observándose un aumento de los PMN (8.800 células con un 80% de PMN) y con cultivo negativo. Se asoció perfusión intravenosa de seroalbúmina y se modificó el régimen de antibióticos, incorporando imipenem (500 mg/6 h).

A las 48 h el paciente presentó fiebre, aislándose entonces en el líquido ascítico un bacilo gramnegativo (resto de estudio: 8.000 células con un 70% de PMN, adenosina aminasa [ADA] 11, proteínas 2,1, glucosa 138 y LDH 158). Posteriormente, dicho germen se identificó como *Citrobacter freundii* sensible al ciprofloxacino y resistente al resto de antibióticos utilizados, administrándose entonces a dosis de 400 mg/12 h.

Se realizó TAC abdominal sin que se evidenciara ningún foco séptico, y se apreció un líquido ascítico con gas libre intraperitoneal, signos de hepatopatía de HTP. La evolución del paciente fue tórpida y fue trasladado a la UCI. El paciente desarrolló un cuadro de shock séptico con fracaso multiorgánico, falleciendo 20 días después del ingreso.

El género *Citrobacter* fue descrito en 1932 por Werkman y Gillen², e incluye hasta 11 especies genómicas³, siendo las más importantes, por su capacidad patogénica: *C. koseri* (*C. diversus*), *C. amalonaticus*, *C. farmeri* (sp.nov.) y *C. freundii*. Este último ha sido descrito en pocas ocasiones como germen implicado en la PBE de pacientes con cirrosis hepática de origen etílico, así como en enfermos con síndrome nefrótico^{4,5}. En nuestro paciente no se consiguió el control del cuadro infeccioso, al contrario de lo descrito en otros casos^{6,7}, siendo la evolución clínica tórpida y con desenlace fatal. Creemos que, en nuestro caso, la mala evolución se debió a que la negatividad de los cultivos de forma repetida supuso un retraso en el inicio sólo de la antibioterapia más adecuada; además, *Citrobacter* fue aislado en el cuarto cultivo y era resistente a cefotaxima. Queda por determinar por qué el primer cultivo fue negativo, a pesar de que el paciente no estaba realizando tratamiento antibiótico ni profiláctico con quinolonas en su domicilio. Se han descrito casos de *Citrobacter* resistentes a cefotaxima⁸, posiblemente por la producción de una betalactamasa (pI,8,4) perteneciente a la familia CTX-M, con una elevada actividad cefotaxima-hidrolizante (CTX-M-3), y es probable que en nuestro caso pudiera estar implicado dicho mecanismo. Consideramos que el interés del caso radica en lo infrecuente del patógeno implicado y en el hecho aún menos habitual de su falta de respuesta al tratamiento convencional con cefotaxima, por lo que debe plantearse la posibilidad de PBE producida por *C. freundii* en los casos de mala evolución clínica con cultivos negativos, en los que quizás convendría modificar de forma precoz el régimen antibiótico y utilizar imipenem⁹ o ciprofloxacino, como en otros cuadros infecciosos producidos por el género *Citrobacter*.

B. LÓPEZ VIEDMA, C. ALMOHALLA, L. LEDO, J.L. ULLA, M.J. VÁZQUEZ SAN LUIS, M.B. FERNÁNDEZ ARRUTI y E. VÁZQUEZ ASTRAY
Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Pontevedra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Riddock LJ, Planas R, Bernard B et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International ascitis Club. *J Hepatol* 2000; 32: 142-153.

2. Werkman CH, Gillen GF. Bacteria producing triethylglycol. *L Bacteriol* 1932; 23: 167-182.
3. Brenner DJ, Grimont PA, Steigerwalt AG, Fanning GR, Ageron E, Riddle CF. Classification of citrobacteria by DNA hybridization: designation of *Citrobacter farmeri* sp. nov., *Citrobacter youngae* sp. nov., *Citrobacter braaki* sp. nov., *Citrobacter werkmanii* sp. nov., *Citrobacter sedlakii* sp. nov., and three unnamed *Citrobacter* genomospecies. *Int J Syst Bacteriol* 1993; 43: 645-658.
4. Kato A, Ohtake T, Furuya R, Nakajima T, Ohura M, Kumagai H et al. Spontaneous bacterial peritonitis in an adult patient with nephrotic syndrome. *Intern Med* 1993; 32: 719-721.
5. Lipsky BA, Hook EW, Smith AA, Plorde JJ. *Citrobacter* infections in humans: experience at the Seattle Veterans Administration Medical Center and a review of the literature. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 746-760.
6. De Vega T, Fontanillas N, Méndez MA, Casal S. Spontaneous bacterial peritonitis due to *Citrobacter freundii*. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 31.
7. De Luis DA, Aller R, Boixeda D, Ruiz del Árbol L, Martín de Argila C. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Citrobacter diversus*: case report. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 81-82.
8. Gniadkowski M, Schneider I, Palucha A, Jungwirth R, Mikiewicz B, Bauernfeind A. Cefotaxime-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from a hospital in Warsaw, Poland: identification of a new CTX-M-3 cefotaxime-hydrolyzing beta-lactamase that is closely related to the CTX-M-1/MEN-1 enzyme. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 827-832.
9. Haimi-Cohen Y, Amir J, Weinstock A, Varsano I. The use of imipenem-cilastatin in neonatal meningitis caused by *Citrobacter diversus*. *Acta Paediatr* 1993; 82: 530-532.

HEPATITIS AGUDA POR NIMESULIDA

Sr. Director: La nimesulida es un antiinflamatorio no esteroide (AINE), inhibidor selectivo de la enzima ciclooxigenasa (COX-2). Posee un grupo funcional sulfonamida con capacidad antiinflamatoria, antipirética y también antiagregante plaquetaria, con baja toxicidad gastrointestinal. Se metaboliza en el hígado a 4-hidroxi-nimesulida (metabolito posiblemente activo), que es excretado por la bilis y la orina; sólo un 0,1% del fármaco se elimina inalterado en orina. En el momento de su comercialización no existían datos de riesgo de hepatotoxicidad significativa, pero la aparición de varios casos de hepatitis por nimesulida obligó a la inclusión de dicho riesgo en su ficha técnica en enero de 2000. En la actualidad, en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) figuran 20 casos de sospechas de reacciones adversas de tipo hepático con nimesulida. La gran mayoría (84%) corresponden a mujeres de una edad media de 66,2 años; no obstante, parece poco probable que exista una relación entre el sexo y este tipo de reacción adversa¹. En ocho casos se describen sólo alteraciones de las enzimas hepáticas, y el resto corresponde a cuadros de hepatotoxicidad sintomática (comunicación del centro de farmacovigilancia de Murcia), como en nuestro caso. Presentamos a continuación un caso clínico de hepatitis producida por nimesulida.

Varón de 64 años que ingresó por presentar en las últimas 2 semanas astenia, ictericia y coluria. Una semana antes había recibido tratamiento con Klacid[®], 250 mg cada 8 h y Algidol[®] cada 12 h durante 2 días. Entre sus antecedentes personales destaca apendicectomía 30 años antes y la ingestión de nimesulida, 100 mg cada 12 h, en los últimos 6 meses por dolores óseos, hasta 2 días antes del ingreso. En la exploración física el único hallazgo fue ictericia conjuntival y mucocutánea. En la analítica solicitada al ingresar presentó: bilirrubina total 17,6; bilirrubina directa 13,5; GPT 1.705; GOT 1.397; fosfatasas alcalinas 512; GGT 823; colesterol 232; triglicéridos 206; ferritina 9.678; hierro 228; albúmina 3,34, y gammaglobulinas 1,26. Los marcadores virales A, B, C, VIH, CMV, Epstein-Barr fueron negativos. La serología para *Listeria pneumophila*, *Mycoplasma* y *Coxiella burnetii* también fueron negativos. El tiempo de protrombina era de 1,6. La glucemia, ácido úrico, sodio, potasio, amilasa, calcio, fosfato, colinesterasa, T, libre, TSH y el hemograma fueron normales, así como las radiografías de tórax y abdomen y la ecografía hepatobiliar. Los autoanticuerpos AMA, ANA, SMA, anti-ADN y LKM-1 fueron negativos.

El paciente evolucionó de forma favorable, siendo dado de alta a las 3 semanas con buen estado general y la siguiente analítica: bilirrubina total 5,1; bilirrubina directa 5,04; GPT 284; GOT 172; fosfatasa alcalina 341; GGT 292; ferritina 1.289 y tiempo de protrombina 1,3.

Junto a los virus y el alcohol, los fármacos constituyen una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática. El 40% de las hepatopatías en pacientes mayores de 50 años son de tipo medicamentoso². En el caso de los AINE, la hepatotoxicidad asociada a su uso se sitúa en 1,1 casos por 100.000 prescripciones y año³. Los mecanismos de lesión hepática por los AINE pueden ser de dos tipos: dosis-dependiente e idiosincrásico metabólico (dosis-independiente)⁴. El mecanismo de lesión hepática descrito para la nimesulida es de tipo idiosincrásico metabólico independiente de la dosis administrada y dependiente del huésped⁵. La existencia de vías metabólicas aberrantes permite la formación de metabolitos causantes de la hepatotoxicidad, ya sea de forma directa por acumulación de este metabolito tóxico, o mediante la conversión de antígenos hepáticos en neoantígenos, que provocarían una reacción inmunoalérgica⁶. La toxicidad hepática producida por mecanismo inmunológico está avalada por la presencia de eosinofilia periférica asociada a eosinofilia tisular⁴. La toxicidad hepática producida por la acumulación de metabolito tóxico queda avalada por un largo período de latencia hasta la aparición de los síntomas, en ausencia de manifestaciones alérgicas⁴.

Las manifestaciones de la hepatotoxicidad provocada por la nimesulida identificadas hasta el momento son de dos tipos: colestasis y necrosis hepatocelular⁷, que pueden llegar (si su administración no es interrumpida) al fallo hepático agudo, la encefalopatía e incluso la muerte⁸.

Creemos que la causa más probable de la hepatitis aguda en este caso ha sido la administración de nimesulida por los siguientes motivos: a) relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de la hepatitis (existió un período de latencia de 6 meses durante los cuales, probablemente, se produjo la acumulación de metabolitos tóxicos); b) mejoría tanto sintomática como analítica tras la supresión del medicamento; c) se descartan otras posibles etiologías ya que tanto los marcadores virales como los autoanticuerpos fueron negativos, y con respecto a los fármacos con capacidad hepatotóxica que el enfermo tomó junto con la nimesulida, la dosis de paracetamol fue de 1.300 mg/día durante 2 días y sólo se han encontrado descritos casos de hepatotoxicidad a dosis terapéuticas en alcohólicos⁹, no siendo éste el caso de nuestro paciente, y la dosis de claritromicina, que fue de 750 mg/día durante 2 días, también se puede descartar como causante de la hepatitis porque la dosis utilizada fue demasiado baja (en los casos descritos las dosis administradas fueron de 2 g/día) y el tiempo transcurrido desde su administración hasta la elevación de las enzimas hepáticas demasiado corto (el tiempo que tardaron en elevarse de forma anormal las enzimas hepáticas en los casos descritos fue de 4 a 8 semanas)¹⁰, y d) existen antecedentes de hepatotoxicidad asociada al consumo de nimesulida. Consideramos que la reacción fue de tipo idiosincrásico metabólico por acumulación de metabolito tóxico debido a la existencia de período de latencia y a la ausencia de eosinofilia periférica.

S. MONTESINOS, H. HALLAL^a, V. RAUSELL, F.J. CONESA^a
y A. LÓPEZ^a

Servicio de Farmacia y ^aSección de Aparato Digestivo.
Hospital Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia.

BIBLIOGRAFÍA

- Romero M, Nevado M, Fobelo MJ, Castro M. Hepatitis aguda por Nimesulida: descripción de tres casos. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 357-358.
- Zimmerman HJ. Hepatotoxicity. *Dis Month* 1993; 39: 675-787.
- Manoukian AV, Carson JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. Incidence and prevention. *Drug Saf* 1996; 15: 64-71.
- Bessone F, Tanno H. Hepatotoxicidad inducida por antiinflamatorios no esteroideos. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 200-205.
- Carson JL, Strom BL, Duff A, Gupta A, Das K. Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with respect to acute liver disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1331-1336.
- Pumford NR, Myers TG, Davila JC, Highet RJ, Pohl LR. Immunochemical detection of liver protein adducts of the nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Chem Res Toxicol* 1993; 6: 147-150.
- Van Steenberg W, Peeters P, De Bondt J, Staessen D, Buscher H, Laporta T et al. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol* 1998; 29: 135-141.
- Weiss P, Mouallem M, Bruck R, Hassin D, Tanay A, Brickman CM et al. Nimesulide-induced hepatitis and acute liver failure. *Irs Med Assoc J* 1999; 1: 89-91.
- Andreu V, Gómez-Angelats E, Bruguera M, Rodés J. Hepatitis grave por dosis terapéuticas de paracetamol en un paciente alcohólico. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 235-237.
- Brown A, Wallace RJ Jr, Griffith DE, Girard W. Clarithromycin-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1073-1074.

EROSIÓN DUODENAL COMO COMPLICACIÓN DE UN TUBO EN T DE KEHR

Sr. Director: El drenaje con un tubo en T en la vía biliar es un instrumento útil en la cirugía biliar ya que proporciona seguridad en el cierre de la coledocotomía, previene las estenosis postoperatorias de la vía biliar y, además, se ha utilizado como tratamiento de la coledocolitiasis residual¹. No obstante, su uso también ha sido objeto de numerosas publicaciones que lo han relacionado con diversas complicaciones² y algunos autores plantean su utilización selectiva³.

Mujer de 79 años con antecedente de cirrosis hepática con cólicos hepáticos de repetición desde hacía varias semanas, acompañados de prurito. En la ecografía abdominal se observa una cirrosis macronodular, colelitiasis y sospecha de coledocolitiasis. El análisis bioquímico puso de manifiesto parámetros de colostasis. Se solicitó una esfinterotomía endoscópica, pero no fue posible canalizar la papila. Fue intervenida quirúrgicamente, practicando colecistectomía y colangiografía transcística, en la que no se observaron defectos de repleción, con buen paso de contraste a duodeno, y la vía biliar media unos 12 mm de diámetro. Se decidió explorar el colédoco, no encontrando litiasis en la vía biliar y, posteriormente, cerrar la vía biliar mediante coledocorrafia sobre tubo en T de 4,5 mm de Natural Rubber Latex (Silkolatex®, Rüsich, Alemania). El postoperatorio transcurrió sin complicaciones, aunque no se retiró el tubo en T por persistir un afilamiento de la papila. Se retiró el tubo en T a los 21 días de la operación, tras realizar una nueva colangiografía a través del tubo en T, observándose la desaparición del afilamiento de la papila. La paciente presentó en pocas horas un dolor abdominal con signos de irritación peritoneal. Se realizó ecografía abdominal en la que se apreció una pequeña colección líquida de unos 5 cm de diámetro en el espacio subhepático anterior. Por el orificio del tubo en T se apreció la salida de contenido biliar turbio del que se tomó una muestra para cultivo microbiológico. A las 24 h la paciente presentaba un abdomen en tabla y el resultado del cultivo microbiológico puso de manifiesto el crecimiento de *Enterococcus faecalis*. Fue intervenida de forma urgente, apreciando una peritonitis biliar con un líquido turbio. La coledocorrafia se encontraba herméticamente cerrada y sobre la cara anterior de la segunda porción duodenal se encontraba una escara longitudinal de unos 5 cm, sobre la que estaba apoyada el tubo en T, a través de la cual rezumaba contenido duodenal. Se realizó refrescamiento de los bordes necróticos sin apertura de la mucosa y sutura de los mismos con puntos sueltos. La paciente fue dada de alta hospitalaria al día 24 postoperatorio, tras superar una descompensación hídrica.

Varios son los factores con los que se ha relacionado la aparición de complicaciones asociadas al tubo en T. Entre ellos destacan la composición del material, el tamaño y la forma del tubo en T, el tiempo de permanencia del tubo en la vía biliar, el tratamiento del paciente con corticoides o enfermedades asociadas. La mayoría de los tubos utilizados actualmente son de caucho o una combinación de látex-caucho ya que parece que esta composición, al provocar una mayor reacción inflamatoria local, favorece la formación del trayecto fistuloso externo y las fugas biliares no menores⁴. El problema surge cuando la reacción inflamatoria que provoca es demasiado intensa y puede causar la erosión de las estructuras vecinas, como el caso que presentamos. Cabe plantearse la utilización de materiales menos irritantes como la silicona, aunque algunos autores recomiendan la utilización de este material sólo cuando se sospecha que el tubo en T va a permanecer mucho tiempo en la vía biliar⁵. Otro factor con el que se relaciona la aparición de complicaciones es el tiempo de permanencia del tubo en la vía biliar. La duración óptima del drenaje en T después de una coledocotomía no se sabe a ciencia