

INSTITUTO DE ANGIOLOGIA

## Aplicación de la tromboelastografía en el control del tratamiento con antivitaminas K

Por:

Lic. ROBERTO FANO VIAMONTE† y Téc. INES PILAR GONZALEZ SOSA\*\*

Fano Viamonte, R.; I. P. González Sosa. *Aplicación de la tromboelastografía en el control del tratamiento con antivitaminas K*. Rev Cub Med 23: 1, 1984.

Se plantea que con la finalidad de conocer en nuestro medio el comportamiento tromboelastográfico de una muestra de pacientes a quienes se les administró tratamiento con antivitaminas K (AVK), evaluar la utilidad bioclínica de la tromboelastografía (TEG) en el control terapéutico de las mismas; y comparar con las TEG controles las TEG obtenidas en una muestra de pacientes tratados con pelentan y los hallados en una muestra de pacientes tratados con cloroatrombón, se realizó un estudio a una muestra de 20 pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante por vía oral y a una muestra supuestamente sana de 20 sujetos del mismo sexo y edad aproximada. Se comprobó que el conjunto de pacientes no se encontraba eficazmente anticoagulado y que la tromboelastografía demostró ser un método adecuado para comprobar la eficacia del tratamiento anticoagulante por vía oral, por lo que debe ser empleada conjuntamente con el tiempo de protrombina en el control del tratamiento con antivitaminas K. PUECEN existir atributos específicos (cinéticos o dinámicos) que diferencian los mecanismos de acción del pelentan y del cloroatrombón. Se propone la realización de estudios tromboelastográficos ulteriores que permitan obtener un rango numérico de eficacia terapéutica en el control de este tratamiento y que permitan profundizar acerca de los mecanismos de acción de estas drogas.

### INTRODUCCION

Las antivitaminas K (AVK) están entre los medicamentos más potentes actualmente utilizados para inhibir la coagulación de la sangre, y no han sido remplazados por los inhibidores de la función plaquetaria ni por los agentes fibrinolíticos.

Las indicaciones del tratamiento anticoagulante son del dominio de la enfermedad tromboembólica (ETV), la trombosis venosa profunda y la prevención de las embolias pulmonares en los pacientes inmovilizados. Las AVK son utilizadas como relevo de la heparina y debido a su administración por vía oral, están bien adaptadas a los tratamientos a largo plazo.<sup>1</sup>

† Biólogo. Laboratorio de coagulación de la sangre. Instituto de Angiología.

\*\* Técnica química-analista. Laboratorio de coagulación de la sangre. Instituto de Angiología.

Se ha señalado<sup>2</sup> que los efectos anticoagulantes de varios agentes orales utilizables para usos clínicos difieren sólo cuantitativamente pero que, sin embargo, existen diferencias en las propiedades farmacocinéticas y en la toxicidad, lo que hace de la warfarina recémica sódica la droga de elección en algunos países.

Un estudio comparativo prolongado durante tres años en más de 2 000 exámenes,<sup>3</sup> ha mostrado que la tromboelastografía (TEG) permite una supervisión precisa de la eficacia de la terapéutica anticoagulante, heparínica o dicumarínica, y se señala que la asociación de este método a pruebas que revelan el comportamiento de los factores cumarinosensibles, prevé, en las condiciones actuales, las mejores garantías de eficacia y seguridad de la terapéutica anticoagulante.

Disponiendo de un tromboelastógrafo e intentando constatar las ventajas de su utilización en nuestro laboratorio, nos hemos propuesto los siguientes objetivos:

- Conocer en nuestro medio el comportamiento tromboelastográfico de una muestra de pacientes a quienes se les aplicó tratamiento con AVK.
- Evaluar en nuestro medio la utilidad bioclínica de la TEG en el control del tratamiento con AVK, para su empleo ulterior en la supervisión de la terapéutica anticoagulante por vía oral.
- Comparar con las TEG controles, las TEG obtenidas en una muestra de pacientes tratados con pelentán y los hallados en una muestra de pacientes tratados con cloroatrombón.

#### MATERIAL Y METODO

Los estudios se realizaron en 20 pacientes de consulta externa (16 hombres y 4 mujeres), cuyas respectivas edades promedios fueron 68 y 52 años. Se encontraban recibiendo tratamiento con pelentán (cumarínico), 13 pacientes; los 7 restantes recibían cloroatrombón (indandiónico). El tiempo promedio de permanecer bajo tratamiento resultó ser de 4 a 6 años aproximadamente. El grupo tratado con pelentán había recibido una dosis semanal promedio de 2 065 mg; mientras que el grupo tratado con cloroatrombón recibió una dosis promedio de 425 mg/semana (cuadro I). Todos los pacientes se ajustaron rigurosamente al tratamiento durante la semana precedente al estudio y no se administraron medicamentos pertenecientes a los grupos de salicilatos.

Los estudios se llevaron a cabo en un tromboelastógrafo "Hellege", según el método descrito por Raby,<sup>4</sup> Los valores tromboelastográficos estudiados fueron las variables (r + k) y el índice de potencial trombodínámico

a

(IPT) en sangre total las variables (r + k) y el índice de Audier r + k en plan rico en plaquetas.

*Sangre total* (ST): fue obtenida por punción venosa, empleando como anticoagulante una solución de citrato trisódico al 9%, en la proporción de 1/20.

**CUÁDRÓ I**

**RELACION DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS, ATENDIENDO AL TIPO DE ANTIVITAMINA K, AL SEXO, A LA EDAD PROMEDIO Y A LA DOSIS PROMEDIO SEMANAL**

	♂	♀	Edad promedio (años)	Dosis promedio semanal (mg)
Pacientes tratados con pelentán	10	3	68	2 065
Pacientes tratados con cloroatrombón	6	1	52	425
Total	16	4		

*Plasma rico en plaquetas (PRP)*. Se obtuvo a partir de sangre venosa colectada en citrato trisódico 3,8%, en la proporción 1/10 y centrifugada a 1 500 rpm durante 8 minutos a temperatura ambiente (25 °C).

A todos los pacientes también se les realizó la prueba tiempo de protrombina (TP) en un tiempo, propuesto por *Quick*.<sup>5</sup>

Los sujetos controles del sexo masculino comparados estaban comprendidos entre 35 y 49 años y los sujetos controles del sexo femenino entre 35 y 46 años. Dentro de lo posible, se tuvo en cuenta que a cada paciente correspondiera un control del mismo sexo y edad aproximada.

Se empleó la prueba de Mann-Whitney, para muestras no pareadas en la comparación de las muestras de los pacientes tratados y de los sujetos controles.

#### RESULTADOS

El comportamiento tromboelastográfico de la muestra de 20 pacientes de uno y otros sexos, sometidos a tratamiento con AVK (pelentán y cloroatrombón), no manifestó diferencias significativas con la muestra control en cuanto a los parámetros IPT en sangre total y  $(r \pm k)$  y  $a$  en PRP;

$$(r + k)$$

sin embargo, se halló una diferencia muy significativa y paradójica en relación con el parámetro  $(r - k)$  en sangre total (cuadro II). El término diferencia paradójica lo empleamos para expresar que el valor promedio de  $(r + k)$  en ST de los controles es mayor que el valor promedio de  $(r - k)$  en ST hallado en los pacientes.

De los 20 pacientes, observamos que 7 se encontraban dentro del rango terapéutico monitoreado con el tiempo de protrombina en un tiempo, y 13 pacientes no lo estaban (cuadro III). Esta clasificación de los pacientes en *dentro* y *fuera* del nivel terapéutico, la hicimos en virtud del criterio emitido por el Medical Research Council (EE. UU.,

**CUADRO II**  
VALORES PROMEDIOS DE LOS PARAMETROS TROMBOELASTOGRAFICOS  
HALLADOS EN PACIENTES Y EN SUJETOS CONTROLES

	Pacientes (n=20)	Controles (n=20)	Significación (*)
ST (r + k)	26,6	32	p < 0,01 (paradójico)
IPT	11,8	4,1	NS
PRP (r + k)	28,1	30	NS
a	1,8	1,5	NS
(r + k)			

\* Test de Mann y Whitney.

1959), donde se establecía que el rango terapéutico del tiempo de protrombina en un tiempo, en pacientes tratados con AVK, debía estar entre 2 y 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> veces el control.

Los resultados de la comparación entre los pacientes que se encontraban dentro del rango terapéutico y los controles, indicaron que no existe diferencia significativa de los valores tromboelastográficos entre los pacientes y los controles (cuadro IV).

**CUADRO III**  
RESULTADOS DEL MONITRAJE CON EL TIEMPO DE PROTROMBINA EN  
UN TIEMPO, DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO  
CON AVK

	Pelentán	Cloroatrombón	Total
Paciente dentro del rango terapéutico	5	2	7
Paciente fuera del rango terapéutico	8	5	13
Total			20

**CUADRO IV**

VALORES PROMEDIOS DE LOS PARAMETROS TROMBOELASTOGRAFICOS  
HALLADOS EN PACIENTES (TIEMPO DE PROTROMBINA DENTRO DEL  
RANGO TERAPEUTICO) Y EN SUJETOS CONTROLES

		Pacientes (n=7)	Controles (n=7)	Significación *
ST	(r + k)	23,8	29,6	NS
	IPT	11,8	4,3	NS
PRP	(r + k)	30,2	26,4	NS
	a	1,8	1,9	NS
	(r + k)			

\* Test de Mann y Whitney.

Los resultados de la comparación entre los pacientes que se encontraban fuera del rango terapéutico y los controles, indicaron que no existía diferencia significativa de los parámetros IPT en sangre total y de (r + k) y a en PRP entre los pacientes en cuestión y la muestra control mientras que se manifestaba una diferencia significativa, paradójica también, del parámetro (r + k) en sangre total (cuadro V).

**CUADRO V**

VALORES PROMEDIOS DE LOS PARAMETROS TROMBOELASTOGRAFICOS  
HALLADOS EN PACIENTES (TIEMPO DE PROTROMBINA FUERA DEL  
RANGO TERAPEUTICO) Y EN SUJETOS CONTROLES

		Pacientes (n=13)	Controles (n=13)	Significación *
ST	(r + k)	28	33,2	P < 0,05 (paradójico)
	IPT	5,9	3,9	NS
PRP	(r + k)	27,2	32	NS
	a	1,9	1,3	NS
	(r + k)			

\* Test de Mann y Whitney.

Los resultados de la comparación entre los 13 pacientes tratados con pelentán y los sujetos controles demostraron que no existía diferencia significativa en los parámetros hallados en sangre total; mientras que los dos parámetros hallados en PRP sí manifestaron diferencia significativa y paradójica (cuadro VI).

CUADRO VI				
VALORES PROMEDIOS DE LOS PARAMETROS TROMBOELASTOGRAFICOS HALLADOS EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON PELENTAN Y EN SUJETOS CONTROLES				
		Pacientes (n=13)	Controles (n=13)	Significación
ST	(r + k)	25,8	28,5	NS
	IPT	8	5,2	NS
PRP	(r + k)	23,4	30,9	p < 0,05 (paradójico)
	a	2,3	1,4	p < 0,05 (paradójico)
	$\frac{a}{(r + k)}$			
* Test de Mann y Whitney.				
CUADRO VII				
VALORES PROMEDIOS DE LOS PARAMETROS TROMBOELASTOGRAFICOS HALLADOS EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON CLOROATROMBON Y EN SUJETOS CONTROLES				
		Pacientes (n=7)	Controles (n=7)	Significación
ST	(r + k)	27,8	38,3	p < 0,05 (paradójico)
	IPT	7,9	1,9	p < 0,05 (paradójico)
PRP	(r + k)	34,7	28,4	NS
	a	1,1	1,7	NS
	$\frac{a}{(r + k)}$			
* Test de Mann y Whitney.				

Los resultados de la comparación entre los 7 pacientes tratados con cloroatrombón y los sujetos controles, demostraron que no existía diferencia significativa en los parámetros hallados en PRP, mientras que los parámetros hallados en ST manifestaron una vez más una diferencia significativa no esperada (cuadro VII).

#### DISCUSION

Los resultados obtenidos en la comparación de los valores tromboelastográficos entre pacientes y controles (cuadro II), no concuerdan con lo esperado, ya que los pacientes, a pesar de encontrarse sometidos a una dosis semanal de 2 065 mg y 425 mg con pelentán y cloroatrombón, respectivamente, durante varios meses, no muestran diferencia con la muestra control en relación con los parámetros IPT en ST y  $(r + k)$  y  $(r + k)$  en PRP, y lo que es más sorprendente aún, es que la diferencia muy significativa encontrada sea paradójica. Estos resultados y especialmente el aumento de la cinética de coagulación (velocidad de coagulación) en la muestra de ST de los pacientes tratados, nos sugieren dos criterios tromboelastográficos

1. Los pacientes no se encontraban eficazmente anticoagulados, como lo denotan los valores de  $(r + k)$  e IPT en ST y de  $(r + k)$  y  $(r + k)$  en PRP.

Ello concuerda con el criterio de que "la hiperactividad de un grupo de factores puede prevalecer sobre el déficit de otros", señalado por algunos autores<sup>6</sup> para explicar en algunos casos la ausencia de eficacia de los tratamientos con anticoagulantes orales.

- 2- La sangre de los pacientes refleja, en comparación con los controles, una tendencia hacia una hipercoagulabilidad cronométrica a pesar de estar sometida a tratamiento anticoagulante, como lo demuestra el valor paradójico de  $(r + k)$  en ST.

Para *fiaby* (1976), los TEG en ST presentan la ventaja de suministrar en un solo examen, informaciones sobre la coagulabilidad cinética, teniendo en cuenta todos los factores plasmáticos y celulares de los que ella depende, sin romper el equilibrio fisiológico entre los activadores

y los inhibidores. *Audier* (1962) informa eficacia terapéutica cuando el valor de  $(r + k)$  en ST está entre 30 y 50 mm.

Los resultados obtenidos en la comparación de los TEG de pacientes con tiempo de protrombina dentro del rango terapéutico con los TEG de sujetos supuestamente sanos (cuadro IV), no concuerdan con lo esperado. La no significación encontrada entre los pacientes y los controles, nos indican, teniendo en cuenta el "margen de seguridad" escogido por nosotros para el tiempo de protrombina, que tres de los factores cumarino-sensibles se encontraban deprimidos terapéuticamente, pero, sin embargo, los referidos pacientes no se encontraban eficazmente anticoagulados según los resultados tromboelastográficos, aspecto que se explica por los hechos referidos por algunas

autores de que en los llamados estados de hipercoagulabilidad se encuentran involucrados factores plasmáticos que no son deprimidos por las AVK, y cuyas concentraciones tienden a aumentar (factores I, V y VIII). Por otra parte, también se ha señalado la disminución de los inhibidores de la coagulación y de la actividad fibrinolítica. En resumen, ello significa que puede tenerse la certeza (a través del TP) de que los pacientes tienen deprimidos los factores cumarinosensibles y, sin embargo, no puede asegurarse que el paciente esté eficazmente anticoagulado si una prueba de coagulabilidad global no lo atestigua.

Consideramos que este hallazgo sea importante desde el punto de vista práctico, por cuanto entendemos, al igual que otros autores,<sup>3,6</sup> que el empleo del tiempo de protrombina en el control del tratamiento anticoagulante por vía oral es necesario, pero insuficiente, puesto que es incapaz de reflejar el estado de la coagulabilidad global. También se ha señalado que el control biológico de los tratamientos con AVK debe comportar ambas pruebas, con la finalidad de apreciar, por una parte, la eficiencia; y por otra, los recursos terapéuticos de que aún se dispone. Además, se ha referido<sup>7</sup> que a pesar de los numerosos trabajos realizados a este respecto, no se ha logrado valorar eficazmente aún, a través de pruebas de laboratorio, el nivel terapéutico óptimo del efecto anticoagulante que debe ser mantenido, debido principalmente a los diferentes métodos de control de laboratorio y a las interferencias medicamentosas.<sup>6,8</sup>

Los resultados obtenidos en la comparación de los TEG de pacientes con tiempo de protrombina fuera del rango terapéutico con los TEG de sujetos supuestamente sanos (cuadro V), concuerdan exactamente con los referidos en el cuadro II, mereciendo ser discutidos de igual manera. Relacionado el valor no esperado y paradójico de (r -f- k) en ST observado en los cuadros II y V, todo parece indicar que es este parámetro el único que señala claramente que los pacientes estudiados en ambas muestras no se encontraban eficazmente anticoagulados. Sólo nos queda preguntarnos: ¿acaso este valor encontrado en (r -f- k) en ST denotando una coagulación hipercinética será característico de pacientes que a pesar de encontrarse bajo tratamiento anticoagulante, registran tiempos de protrombina por debajo del rango terapéutico ya señalado? Esta interrogante nos sugiere la realización de estudios más en profundidad acerca del aún bastante inexplorado modo de acción de las AVK.

Los resultados obtenidos en la comparación de los TEG de pacientes tratados con pelentán y los TEG controles (cuadro VI) nos sugieren lo siguiente:

1. Según el criterio tromboelastográfico, los pacientes tratados con pelentán no se encontraban eficazmente anticoagulados.
2. El pelentán parece tener un efecto contrario mayor sobre los parámetros cinéticos y estructurales hallados en PRP que en los hallados en ST.

¿Acaso existe algún mecanismo a través del cual determinadas dosis de pelentán exacerbaban una respuesta plaquetaria contraria a lo esperado? Conviene recordar algunos trabajos,<sup>9</sup> en los cuales se señala que bajas dosis de heparina *in vitro* favorecen la adhesividad plaquetaria.

Por otra parte, *Goguel* (1977), refiriéndose a las AVK, señala que la acción de las mismas sobre la hemostasia primaria ha sido objeto de múltiples trabajos y que, aunque no se tienen resultados convincentes en el plano clínico, existen trabajos que inducen a la discusión acerca de las modificaciones por los tratamientos con AVK de ciertas pruebas biológicas características de la hemostasia primaria, cuyos resultados son: modificación de la agregación plaquetaria; disminución de la adhesividad; y aumento del tiempo de vida de las plaquetas en los pacientes tratados.

Los resultados obtenidos en la comparación de las TEG de pacientes tratados con cloroatrombón y los TEG supuestamente sanos (cuadro VII) parecen indicar que:

1. Desde el punto de vista tromboelastográfico, los pacientes tratados con cloroatrombón no se encontraban eficazmente anticoagulados.
2. El cloroatrombón parece tener un efecto contrario mayor sobre los parámetros cinéticos y estructurales hallados en ST que en los hallados en PRP. ¿Acaso existe algún mecanismo que se gatille en función de determinadas dosis de cloroatrombón y origine una respuesta de los factores plasmáticos de la coagulación diferente a lo esperado?

El cierre de las discusiones lo haremos con esta interrogante: ¿será posible el diseño de ulteriores trabajos que nos demuestren la existencia de una acción más favorecedora del uso del pelentán en la ETE venosa y del cloroatrombón en la ETE arterial?

Existe más de una referencia donde diferentes autores han señalado, basándose en diferentes argumentos, que la formación de los agregados plaquetarios es de mayor importancia en el desarrollo de trombosis arterial; también parecen aceptar que las plaquetas intervienen menos en el desarrollo de trombosis venosa, y son principalmente responsables de ésta los factores plasmáticos de la coagulación.

#### CONCLUSIONES

Analizados y discutidos los resultados encontrados, llegamos a las siguientes conclusiones:

1. El conjunto de pacientes que componían nuestra muestra no se encontraba eficazmente anticoagulado.

y debe ser empleada, conjuntamente con el tiempo de protrombina en el control del tratamiento con antivitaminas K.

3. Parecen existir atributos específicos, cinéticos o dinámicos, que diferencian los mecanismos de acción del pelentán y del cloroatrombón.
4. Deben realizarse estudios tromboelastográficos ulteriores que analicen en profundidad y permitan obtener un rango numérico de eficacia terapéutica en el control del tratamiento con AVK.
5. Deben proyectarse estudios ulteriores encaminados a conocer en profundidad la respuesta sanguínea de las posibles diferencias farmacocinéticas o farmacodinámicas del pelentán y el cloroatrombón.

#### SUMMARY

Fano Viamonte, R.; I. P. González Sosa. *Application of thromboelastography in controlling treatment with antivitamin K*. Rev Cub Med 23: 1, 1984.

It is stated that in order to know thromboelastography behaviour in our environment of a sample of patients to whom treatment with antivitamin K (AVK) was administered; to evaluate bioclinical usefulness of thromboelastography (TEG) for therapeutic control of these antivitamin K; and to compare control TEG with TEG obtained in a sample of patients treated with pelentán and those found in a sample treated with chloroathrombon, a study is performed with a sample of 20 patients submitted to oral anticoagulant treatment and with a supposedly healthy sample comprising 20 subjects of the same sex and approximate age. It was proved that the group of patients were not efficiently anti-verify efficiency of oral anticoagulant treatment, so it must be jointly used with pro-thrombin time in controlling treatment with antivitamin K. It seems that there are specific attributes (kinetics or dynamics) which differentiate mechanisms of action of pelentán and chloroathrombon. Further thromboelastographic studies are proposed in order to obtain certain degree of therapeutic efficiency in the control of this treatment and to deepen on mechanisms of action of these drugs.

#### RÉSUMÉ

Fano Viamonte, R.; I. P. González Sosa. *Application de la thromboélastographie dans le contrôle du traitement par antivitaminas K*. Rev Cub Med 23: 1, 1984.

Afin de connaître, dans notre milieu, le comportement thromboélastographique d'un échantillon de patients qui ont été soumis à un traitement par antivitaminas K (AVK); d'évaluer l'utilité bioclinique de la thromboélastographie (TEG) dans le contrôle thérapeutique de celles-ci; et de comparer, avec les TEG de contrôle, les TEG obtenues sur un échantillon de patients traités avec pelentán et ceux trouvés sur un échantillon de patients traités avec chloroathrombon, on a fait une étude portant sur un échantillon de 20 patients soumis à un traitement anticoagulant par voie orale et sur un échantillon apparemment sain de 20 sujets du même sexe et à peu près le même âge. Il a été constaté que l'ensemble de patients n'était pas efficacement anti-coagulé et que la thromboélastographie est une méthode adéquate pour constater l'efficacité du traitement anticoagulant par voie orale, donc elle doit être employée avec le temps de prothrombine pour le contrôle du traitement par antivitaminas K. Il paraît qu'il existe des caractères spécifiques (cinétiques ou dynamiques) qui différencient les mécanismes d'action du pelentán et du chloroathrombon. On propose la réalisation d'études thromboélastographiques ultérieures afin d'obtenir un rang numérique d'efficacité thérapeutique dans le contrôle de ce traitement et pour mieux connaître les mécanismes d'action de ces drogues.

BIBLIOGRAFIA

1. *Goguet, A.*: Que reste-t-il des traitements anticoagulants généraux au long cours? La Revue de Médecine 36: 1841, 1977.
2. *Goodman Gilman, A. et al.*: The pharmaceutical basls of therapeutics. Six edition. Macmillan Publshing Co. Inc. 1980.
3. *Audier, M. et al.*: Test d'Owren et thromboelastogramme. Comparaisons et associatlons. Malattie Cardiovascolari, III 4: 565, 1962.
4. *Raby, C.*: Hemorragias y trombosis. Toray-Masson, S. A. Barcelona, 1968.
5. *Austen, D. E. G.; I. L. Rhymes*: A laboratory manual of blood coagulation. Blackwell Scientific Publications. Osney Mead, Oxford, 1975.
6. *Raby, C.*: Coagulaciones intravasculares diseminadas y localizadas. Toray-Masson, S. A. Barcelona, 1976.
7. *Biggs, R.*: Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. Blackwell Scientific Publication. Osney Mead, Oxford, 1976.
8. *Brozovic, M.*: Oral anticoagulants in clinical practice. Semin Hematol 15 (1): 27-34, Jan., 1978.
9. *Hellem, A. J.*: Platelet adhesiveness. Series Hematologica I, 2, 1968.

Recibido: 23 de abril de 1982.

Aprobado: 28 de abril de 1982.

Lic. *Roberto Fano Viamonte* Maceo 258, Campo Florido,  
Ciudad de La Habana,

INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA

## Colestiramina y diarreas

Por los Dres.:

GRACIELA JIMENEZ MESA† y MANUEL PABIAGUA ESTEVEZ‡

Jiménez Mesa, G.; M. Panlagua Estévez. *Colestiramina y diarreas*. Rev Cub Med 23: 1, 1984.

Se utilizó la colestiramina en 10 pacientes con resecciones de íleon terminal, en los cuales se hizo el diagnóstico de diarreas por ácidos biliares por exclusión. La dosis

---

† Especialista de I grado en gastroenterología. Jefa de la sala de mujeres. Instituto de Gastroenterología.

‡ 9gdYVWU]grU'XY =; fUXc`Yb'a YX]WbU]bYfbU