

1. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312: 152-158.
2. Katzenstein A. Acute lung injury patterns. En: Katzenstein A, editores. *Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease* (3.ª ed.). Filadelfia: W.B Saunders Company, 1997; 32-40.
3. Camus PH, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 151-183.
4. Kraft SC, Earle RH, Roesler M, Esterly JR. Unexplained Bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1976; 136: 454-459.
5. Rodgers BH, Clark LM, Kisner YB. The epidemiologic and demographic characteristics of inflammatory bowel disease: an analysis of a computerized file of 1,400 patients. *J Crohn Dis* 1971; 24: 743-753.
6. Swinburn CR, Jackson GJ, Codben I, Ashcroft T, Moritt GN. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia in patient with ulcerative colitis. *Thorax* 1988; 43: 735-736.

Apnea postoperatoria farmacogenética. Bambuterol y succinilcolina

Sr. Director: Como es sabido el profármaco bambuterol (B) es una sustancia sin actividad broncodilatadora por sí misma a la que se recurre cuando no es posible más que la vía oral para el tratamiento del broncospasmo y/o se produce un predominio nocturno de los síntomas del mismo¹. El ingenioso mecanismo metabólico que, a partir del B y sus metabolitos, permite la producción endógena de terbutalina implica casi exclusivamente a la enzima butirilcolinesterasa, también llamada pseudocolinesterasa (Pchol) o colinesterasa plasmática (EC 3.1.1.8), un biocatalizador cuyas funciones aún no son conocidas con toda claridad. A continuación exponemos un caso de interacción entre la succinilcolina (S) y B, ambos metabolizados por la misma enzima, con una trascendencia clínica significativa: apnea prolongada succinilcolínica.

Varón de raza caucásica de 89 años con antecedentes de brucelosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hernia de hiato con reflujo, marcapasos, síndrome prostático con sonda vesical permanente, hernia inguinal izquierda (HII) y amputación de ambas extremidades inferiores a causa de isquemia arterial crónica. Se trataba con: B 10 mg/24 h, cimitaprida 1 mg/8 h, omeprazol 20 mg/24 h, flutamida 250 mg/8 h, ácido acetilsalicílico 200 mg/24 h y nimodipino 30 mg/8 h. Al ingreso aquejaba dolor abdominal de 24 h de evolución, palpándose una HII dura y dolorosa. Del estudio preoperatorio (tabla 1), lo más destacable era la radiografía simple de abdomen, que indicaba una oclusión en el colon. Con los diagnósticos de íleo obstructivo, HII encarcelada e irreductible y deshidratación se realizó la exploración quirúrgica, bajo anestesia general con intubación endotraqueal (tiopental, fentanil, S, oxígeno/aire y sevoflurano), llevándose a cabo una hemiorrafia que duró 45 min, si

bien después de retirar los últimos agentes anestésicos el paciente no recuperó la ventilación espontánea y el monitor de función neuromuscular evidenció un bloqueo de fase II. Se trasladó a la unidad de reanimación, donde permaneció sedado y ventilado mecánicamente (SIMV) hasta pasadas 2 h después de la intubación traqueal, cuando retornó la función neuromuscular y respiratoria. La actividad de Pchol (ACP) en el postoperatorio se encontró muy inhibida (tabla 1). El B se suspendió y el servicio de neumología pautó salbutamol nebulizado 1 ml (0,5%)/8 h, permaneciendo el paciente estable desde el punto de vista de su proceso respiratorio. El resto del curso postoperatorio discurrió en la sala satisfactoriamente y pasados 11 días desde la intervención, sin B, la ACP había aumentado pero el número de dibucaína (ND) era anormal (tabla 1), siendo al poco tiempo dado de alta. Los análisis de genotipado sólo se pudieron llevar a cabo en dos hijos del paciente (dado el posterior fallecimiento del mismo), resultando normales, (E¹u E¹u), con lo cual el paciente era portador de un gen usual de la Pchol, y por tanto se trataba de un sujeto heterocigoto para el gen usual con otro alelo que —si bien desconocido, teniendo en cuenta los valores de la ACP y ND— probablemente era el atípico² (genotipo: E¹u E¹a).

El B puede prolongar la duración de la parálisis muscular debida a la succinilcolina entre un 30 y un 300%^{3,4}, pero sin que se rebase la duración de la mayoría de las intervenciones quirúrgicas. Después de haber descartado los efectos de otros agentes anestésicos, otras interacciones medicamentosas, trastornos hidroelectrolíticos o metabólicos, así como trastornos neurológicos y situaciones que cursen con una ACP baja adquirida, la demostración de un bloqueo neuromuscular de fase II señalaba directamente a la S y al B, pero por sí solos no explicaban la duración y, por tanto, quedaba por verificar una posible variante genética añadida de la enzima Pchol. Los primeros análisis realizados (ACP y ND), sugerían un genotipo para la Pchol heterocigoto². Con posterioridad, una vez detectado en la familia del gen usual, se pudo concluir que muy posiblemente el paciente fuera heteroci-

goto para el gen usual y el atípico de la Pchol. Los sujetos con este genotipo no se consideran sensibles a la S, dado que el alargamiento que sufre el efecto de la misma tampoco tiene importancia clínica, a no ser que concorra otro factor.

Un aspecto desconocido es el efecto que tienen las anomalías genéticas de la Pchol en la producción endógena de terbutalina. Se sabe que, *in vitro*, el B tiene menor afinidad por la Pchol atípica⁵, ejerciendo un menor grado relativo de inhibición en la enzima alterada, que ya de por sí tiene un poder estereotípico reducido. Clínicamente el paciente se hallaba estable desde el punto de vista respiratorio, aunque no se conocían más detalles de su enfermedad. No obstante, suponiendo un metabolismo insuficiente del B, hay que contar que era un paciente anciano con insuficiencia renal moderada, condiciones ambas que reducen el aclaramiento, tanto de B como de terbutalina¹. Dado que la incidencia del genotipo E¹u E¹a no es despreciable², 4%, y ante la posibilidad de cirugía en el futuro, podría ser útil la información a los pacientes y familiares de las posibles interacciones mediante cartas de advertencia. Otra posibilidad a considerar, dado que el B no es una fármaco de uso muy frecuente, es determinar la ACP basal en todos los pacientes candidatos a tomarlo, ya que también se ha propuesto como un método indirecto monitorizar los valores plasmáticos de terbutalina, y si además se cuantifica el ND y el de fluoruro podrían detectarse los genotipos anormales más frecuentes, pudiendo recurrir, de ser así, a otra alternativa terapéutica. Considerar más la vía inhalatoria, así como las cámaras espaciadoras y las terapias no simpaticomiméticas, podría ser lo más adecuado en casos como éste, cuando además a favor de la última alternativa cobra una mayor evidencia el riesgo que supone el estímulo mantenido del adrenergico receptor β₂⁶.

J.C. Carrión Pareja*, M. Candel Calderón y J.L. Orcastegui

*Servicio de Anestesiología y Reanimación. Servicio de Neumología. Hospital de Barbastro. Barbastro. Huesca

TABLA 1
Valores de laboratorio

Parámetros/unidades	Preoperatorio	Postoperatorio inmediato	10.º día postoperatorio	Valores de referencia
Urea (mg/dl)	89	99	31	
Creatinina (Cr) (mg/dl)		1,4	0,8	
Aclaramiento de Cr (ml/min)			52,08	
Albúmina (g/dl)			2,7	
ACP (U/l)		549	4.512	4.499-13.320
Número de dibucaína (%)			64	83-88
Leucocitos (×10 ⁹ /l)	31,40	21,70		
Segmentados (%)	68,5	64,3		
		Hijo 1	Hijo 2	
Acp (U/l)		7.557	7.363	
Número de dibucaína (%)		87	86	83-88
Número de fluoruro (%)		49	48	48-55
Genotipo		Normal (E ¹ UE ¹ U)	Normal (E ¹ UE ¹ U)	

ACP: actividad de colinesterasa plasmática. El número de dibucaína y de fluoruro expresan el porcentaje de inhibición por estas sustancias de la actividad enzimática.

1. Sitar DS, Warren CP, Aoki FY. Pharmacokinetics and pharmacokinetics of bambuterol, a long acting bronchodilator prodrug of terbutaline, in young an elderly patients with asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 297-306.
2. Pantuck EJ. Plasma Cholinesterase: gene variations. *Anesth Analg* 1993; 77: 380-386.
3. Bang U, Viby Morgensen J, Wiren JE. The effect of bambuterol (carbamilated terbutaline) on plasma cholinesterase activity and suxametonium-induced neuromuscular blockade in genotypically normal patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 596-599.
4. Tunek A, Hjertberg E, Mogensen JV. Interactions of bambuterol with human serum cholinesterase of the genotypes EuEu, EaEa and EuEa. *Biochem Farmacol* 1991; 41: 345-348.
5. Tunek A, Svensson LA. Bambuterol a carbamate ester prodrug of terbutaline, as inhibitor of cholinesterase in human blood. *Drug Metab Dispos* 1988; 16: 759-764.
6. Tan S, Hall IP, Dewar J, Dow E, Lipworth B. Association between β_2 -adrenoreceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 1997; 350: 995-999.

Presencia de factor V Leiden y embolismo pulmonar masivo

Sr. Director: La presencia de factor V Leiden ligada a la resistencia a la proteína C constituye una de las causas del estado de hipercoagulabilidad congénita más frecuente (en nuestro país es la segunda causa más frecuente). Un estado de hipercoagulabilidad congénito (EHC) se puede sospechar cuando hay una historia familiar, edad temprana del primer episodio trombótico, localización inusual, recurrencias o embolismos masivos en ausencia de otros factores de riesgo más comunes (los adquiridos). Los EHC se manifiestan a menudo a raíz de un embarazo, cirugía o traumatismos. Se presenta un caso en que el tratamiento hormonal sustitutivo fue probablemente la causa desencadenante del embolismo pulmonar masivo en una paciente con resistencia a la proteína C activada

Paciente de 47 años, que ingresó por un cuadro de instauración brusca de disnea. Llegó a urgencias en estado de shock. Previamente había referido edema y dolor en el miembro inferior derecho de varios días de evolución. Entre sus antecedentes destacaba la presencia de varices en miembros inferiores, un dudoso episodio de trombosis venosa profunda en el postoperatorio de un pólipos en cérvix y, desde un año antes, estaba recibiendo tratamiento hormonal sustitutivo con acetato de medroxiprogesterona.

En la exploración física de la paciente se evidenció un estado de shock con tensión arterial de 75/50 mmHg, taquipnea y taquicardia. La auscultación respiratoria era normal, la auscultación cardíaca revelaba un soplo sistólico compatible con insuficiencia mitral de grado I-II/IV. También presentaba un edema y empastamiento del miembro inferior derecho.

Entre las exploraciones complementarias destacaba: leucocitosis (15.400/mm³) con fórmula normal; hematócrito, 29,5%; hemoglobina, 8,6 g/dl; plaquetas, 40.000/mm³; hiperglucemia, LDH 750 U/l; dímeros, D > 3.200 ng/ml, con el resto de parámetros dentro de la normalidad. Gasometría arterial (FiO₂, 0,5): pH 7,1, PaO₂ 29,5 mmHg, PaCO₂ 39,9 mmHg, HCO₃⁻ 12 mmol/l. La radiografía de tórax era normal. ECG: patrón S1-Q3 e inversión de la onda T de V₁ a V₄. Se practicó, por la sospecha de un embolismo pulmonar, una gammagrafía de ventilación/perfusión, que fue de alta probabilidad de embolismo pulmonar. La eco-Doppler de miembro inferior derecho mostró trombosis venosa profunda (TVP) de la vena femoral superficial derecha. La ecocardiografía 2D evidenció hipoquinesia grave de la pared libre del ventrículo derecho, con movimiento paradójico del tabique e importante dilatación de cavidades derechas.

Ante el estado de shock atribuido al embolismo pulmonar masivo, la paciente fue trasladada a la UVI, donde fue tratada con dobutamina y fibrinolíticos (100 mg de rt-PA), tras lo que experimentó una rápida mejoría clínica. Se siguió el tratamiento con heparina sódica a dosis estándar manteniendo un tiempo de tromboplastina parcial (TTPA) 2 a 2,5 veces el valor del testigo. Fue trasladada, a los pocos días, al servicio de neumología. La enferma evolucionó favorablemente, señalando la gammagrafía a los 10 días una mejoría importante de la perfusión. Fue dada de alta con anticoagulantes orales, acenocumamol, manteniendo una razón normalizada internacional (INR) entre 2 y 3 durante un período de seis meses. Se realizó un estudio de trombofilia una vez finalizado el tratamiento anticoagulante, en el que se valoró la anti-trombina III, las proteínas C y S, la mutación de la protrombina 20210 G1A, el cofactor II de la heparina, la resistencia a la proteína C activada, el plasminógeno, el ACA IgG e IgM y el anticoagulante lúpico. Al detectarse una resistencia a la proteína C activada, se comprobó que se trataba de un factor V Leiden con patrón de restricción heterocigota. La alteración también se objetivó en dos familiares (padre y hermano) que no habían padecido ningún proceso trombótico, pese a que uno de ellos (padre) había sufrido, como factor de riesgo trombótico, una intervención quirúrgica (toracotomía).

La resistencia a la proteína C activada es un factor de riesgo trombótico congénito altamente prevalente en la población general (3-5%) y que se encuentra en un 20-60% de los pacientes con trombosis venosas¹. En más del 90% de los casos esta resistencia está causada por una mutación puntual en un gen del factor V de la coagulación, concretamente una traslación del nucleótido G (guanina) por A (adenina) en el locus 1691, lo que produce un reemplazamiento de la Arg (R) 506 con Gln (Q) en el lugar de enclavamiento de la proteína C. El factor V mutado-factor V Leiden o FV:Q506-se degrada más deficientemente que el factor V normal por la proteína C, lo que conlleva un incremento en la generación de trombina y, por tanto, a un estado de hipercoagulabilidad. Esta mutación tiene alta prevalencia en la población general (5-10%). El riesgo de trombosis es de 5 a 10 veces mayor en la población heterocigota, mientras que es de 50 a 100 ve-

ces en los sujetos homocigotos¹. Es conocido que el riesgo de recurrencia de tromboembolismo es significativamente más alto en los portadores del favor V Leiden especialmente en los homocigotos^{2,3}, y suele manifestarse antes de los 50 años. No se conoce con exactitud la prevalencia de los EHC en los enfermos con embolismo pulmonar masivo, pero se sabe que ambos procesos están asociados. El interés de este caso radica en que el tratamiento hormonal desencadenó el episodio de embolismo pulmonar en una paciente con varices en los miembros inferiores y resistencia a la proteína C, que no se había manifestado hasta ese momento, ya que la TVP anterior no se había confirmado. En la actualidad, la paciente se encuentra asintomática y sin recibir tratamiento anticoagulante. Está sometida a controles periódicos, y se han normalizado todas las pruebas complementarias, incluyendo gammagrafía y eco-Doppler de miembros inferiores y ecocardiografía.

E. Martínez Pérez, D. Nauffal Manzur e Y. Mira Fornés*

Servicio de Neumología. *Unidad de Hemostasia del Servicio de Biopatología. Hospital La Fe. Valencia.

1. Dahlbäck B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. *Thrombosis Haemostasis* 1995; 74: 139-148.
2. Simioni P, Prandoni P, Lensing A, Scudeller A, Sardella C, Prins M et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and Arg 506- Gln mutation in the gene for factor V (Factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997; 336: 399-403.
3. Rintelen C, Pabinger I, Knöbl P, Lechner K, Mannhalter Ch. Probability of recurrence of thrombosis in patients with and without factor V Leiden. *Thrombosis Haemostasis* 1996; 75: 229-232.

Tuberculosis pulmonar multirresistente en un preescolar

Sr. Director: La tuberculosis resistente a fármacos es un problema de actualidad. Presentamos un niño de 17 meses con TBC pulmonar causada por *M. tuberculosis* resistente a isoniácida y rifampicina. En nuestro conocimiento éste es el primer caso comunicado en España de multirresistencia (TB-MR) primaria en un preescolar con TBC pulmonar.

Niño de 17 meses que presentaba fiebre de 18 días de evolución. No había antecedentes familiares de TBC y no asistía a la guardería. En la radiografía de tórax se apreciaba un pequeño infiltrado en lóbulo superior derecho (LSD) y adenopatías paratraqueales derechas. La prueba de Mantoux tuvo una induración de 3 mm. Se recogieron 3 muestras de jugo gástrico encontrándose baciloscopia y cultivo positivos. Otros exámenes complementarios, incluyendo estudio de inmunidad y de VIH, fueron negativos. El niño comenzó tratamiento con isoniácida, rifampicina y pirazinamida a dosis habituales, cediendo la fiebre y siendo dado de alta del hospital.