

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 (carbamylated terbutaline) on plasma cholinesterase activity and suxamethonium-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  $\beta_2$ -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 trombotico, 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/mm<sup>3</sup>) con fórmula normal; hematócrito, 29,5%; hemoglobina, 8,6 g/dl; plaquetas, 40.000/mm<sup>3</sup>; hiperglucemia, LDH 750 U/l; dímeros, D > 3.200 ng/ml, con el resto de parámetros dentro de la normalidad. Gasometría arterial (FiO<sub>2</sub>, 0,5): pH 7,1, PaO<sub>2</sub> 29,5 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 39,9 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 12 mmol/l. La radiografía de tórax era normal. ECG: patrón S1-Q3 e inversión de la onda T de V<sub>1</sub> a V<sub>4</sub>. 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, acenocumarol, manteniendo una razón normalizada internacional (INR) entre 2 y 3 durante un periodo 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 trombotico, pese a que uno de ellos (padre) había sufrido, como factor de riesgo trombotico, una intervención quirúrgica (toracotomía).

La resistencia a la proteína C activada es un factor de riesgo trombotico congénito altamente prevalente en la población general (3-5%) y que se encuentra en un 20-60% de los pacientes con trombosis venosas<sup>1</sup>. 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 homocigotos<sup>1</sup>. Es conocido que el riesgo de recurrencia de tromboembolismo es significativamente más alto en los portadores del favor V Leiden especialmente en los homocigotos<sup>2,3</sup>, 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 isoniacida 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 isoniacida, rifampicina y pirazinamida a dosis habituales, cediendo la fiebre y siendo dado de alta del hospital.

A los 25 días de tratamiento reingresó por fiebre y aumento del tamaño de las adenopatías paratraqueales y del infiltrado pulmonar. La fibrobroncoscopia mostró granuloma en bronquio de LSD y abundante *caseum*, y el cultivo del lavado broncoalveolar (LBA) volvió a ser positivo. El estudio de sensibilidad a fármacos de las muestras recogidas antes de iniciar el tratamiento antituberculoso informó de la resistencia a isoniácida y rifampicina y sensibilidad a pirazinamida, etambutol y estreptomina. Dicho patrón de sensibilidad fue corroborado en dos Centros Nacionales de Microbiología de referencia que también realizaron estudios de fármacos de segunda línea, encontrándose además sensibilidad a cicloserina, etionamida, ciprofloxacina, capreomicina y amoxicilina-clavulánico. La muestra de LBA recogida durante el tratamiento antituberculoso tuvo igual patrón de sensibilidad. El tratamiento se cambió a pirazinamida, etambutol (a dosis de 25 mg por kg de peso y día), estreptomina y amoxicilina-clavulánico. Tras la modificación del tratamiento, el niño quedó asintomático, la imagen radiológica se normalizó a los 25 días y la fibrobroncoscopia de control a los 2 meses fue normal. Los cultivos de aspirado gástrico realizados mensualmente durante 3 meses y del LBA fueron negativos. A los dos meses de la modificación del tratamiento, se suspendió la estreptomina y el etambutol se administró a dosis de 15 mg por kg de peso y día, manteniéndose junto a pirazinamida y amoxicilina-clavulánico hasta completar 18 meses de tratamiento. Su audición, visión y valores de enzimas hepáticas y ácido úrico se mantuvieron normales. El estudio de todos los contactos y familiares en dos ocasiones distintas no consiguió encontrar la fuente de contagio.

El diagnóstico de TB-MR en la infancia es laborioso. Las características clínicas y radiológicas son semejantes a la TBC causada por

cepas susceptibles y el aislamiento del *M. tuberculosis* en muestras de juego gástrico se consigue en menos del 50% de los casos<sup>1,2</sup>. Por tanto, la información de sensibilidad a fármacos generalmente proviene de la cepa que se obtiene del adulto que lo contagió<sup>3</sup>. Sin embargo, la fuente de contagio se identifica tan sólo en el 30-70% de los niños con TBC. En el caso clínico, a pesar de realizar una búsqueda exhaustiva en dos ocasiones distintas en el intervalo de un año, no se encontró la fuente de contagio y, gracias a la recogida de muestras clínicas en el niño, pudo establecerse inicialmente el diagnóstico de TBC y posteriormente el de resistencia.

El retraso diagnóstico puede contribuir a la progresión de la enfermedad y a la propagación de la TB-MR. Los sistemas automatizados acortan la obtención de la sensibilidad a 2-3 semanas pero permiten testar sólo los fármacos de primera línea. En el caso clínico, se utilizó el método radiométrico y se añadió amoxicilina-clavulánico además de estreptomina y etambutol en espera de los resultados de los fármacos de segunda línea. Una vez comprobado el patrón de sensibilidad y dada la buena evolución clínica y la ausencia de efectos adversos, se mantuvo este tratamiento.

El tratamiento de la TB-MR requiere regímenes complejos con al menos 3 fármacos a los que el organismo sea susceptible y una duración de 18-24 meses<sup>4</sup>. Además de los fármacos sensibles de primera y segunda línea, también se ha comunicado la utilidad de la amoxicilina-clavulánico<sup>5</sup>. La fluoroquinolonas no se recomiendan en niños aunque no parecen tener toxicidad<sup>6</sup>.

Nosotros concluimos que en niños con TBC debe sospecharse la posibilidad de resistencia a fármacos cuando los síntomas persisten o empeoran a pesar de un tratamiento correcto. Es importante recoger muestras clínicas antes de comenzar la terapia en niños

con TBC cuando no se conoce la fuente de contagio o no se consigue en ella el aislamiento del germen. El tratamiento de la TB-MR debe incluir varios fármacos a los cuales el germen sea sensible y una duración de 18-24 meses, con un seguimiento estrecho del paciente para comprobar la correcta administración de los fármacos, la respuesta al tratamiento y los posibles efectos adversos de la medicación.

**D. Gómez-Pastrana Durán\***,  
**M.D. López Prieto\*\* y J. Ortiz Tardío\***

\*Departamento de Pediatría.

\*\*Departamento de Microbiología.

Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera.

1. Swanson DS, Starke JR. Drug-resistant tuberculosis in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 553-581.
2. Schluger NW, Lawrence RM, McGuinness G, Park M, Rom WN. Multidrug-resistant tuberculosis in children. Two cases and a review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 138-142.
3. Steiner P, Rao M, Mitchell M, Steiner M. Primary drug-resistant tuberculosis in children. Correlation of drug-susceptibility patterns of matched patient and source case strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Dis Child* 1985; 139: 780-782.
4. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1.359-1.374.
5. Nadler JP, Berger J, Nord JA, Cofsky R, Saxena M. Amoxicillin-clavulanic acid for treating drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Chest* 1991; 99: 1.025-1.026.
6. Hussey G, Kibel M, Parker N. Ciprofloxacin treatment of multiply drug-resistant extrapulmonary tuberculosis in a child. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 408-409.