

Deficiencia de butirilcolinesterasa identificada después de la administración de succinilcolina. Reporte del caso

Yolima Manzano-Rincón¹, Jhuliana Mercedes Castillo-Cabellos²,
Carlos Andrés Gualdrón-Frías², Leonel Santiago Vega-Useche²

RESUMEN

La función principal de la enzima butirilcolinesterasa es hidrolizar ésteres exógenos como los que están presentes en el relajante neuromuscular succinilcolina, que se utiliza con frecuencia en procedimientos quirúrgicos de corta duración. Se considera que la herencia de butirilcolinesterasa atípica o deficiencia de butirilcolinesterasa es un rasgo autosómico recesivo que se presenta aproximadamente en una de cada 3200 a 5000 personas. Dicha deficiencia puede tener consecuencias graves en pacientes anestesiados con dicho relajante porque en ocasiones causa prolongación de la parálisis o apnea posoperatoria. Se presenta el caso de una paciente de 73 años admitida al servicio de cirugía para una tiroidectomía subtotal. Finalizada la intervención, no emergió espontáneamente del anestésico, presentó signos de relajación con mal esfuerzo inspiratorio y sin recuperar la respuesta neuromuscular; por ello se procedió a revertir con neostigmina, previa aplicación de atropina. La reversión falló por lo que fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos. En los exámenes se halló reducido el nivel de colinesterasa sérica, lo que indicó una deficiencia de butirilcolinesterasa compatible con sus síntomas. Tal situación está descrita en la literatura médica.

PALABRAS CLAVE

Butirilcolinesterasa; Deficiencia; Parálisis; Succinilcolina

¹ Anestesióloga, Departamento de cirugía, Hospital Emiro Quintero Cañizares, Ocaña, Colombia.

² Estudiante de Medicina, Grupo de investigación ACEMED-UPTC. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia - UPTC. Tunja, Colombia

Correspondencia: Jhuliana Mercedes Castillo-Cabellos; jhuliana.castillo@uptc.edu.co

Recibido: noviembre 3 de 2016

Aceptado: febrero 7 de 2017

Cómo citar: Manzano-Rincón Y, Castillo-Cabellos JM, Gualdrón-Frías CA, Vega-Useche LS. Deficiencia de butirilcolinesterasa identificada después de la administración de succinilcolina. Reporte del caso. *Iatreia*. 2018 Ene-Mar;31(1):97-102. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n1a10.

SUMMARY

Butyrylcholinesterase deficiency identified after succinylcholine administration. Case report

The main function of the enzyme butyrylcholinesterase is to hydrolyze exogenous esters such as those present in the neuromuscular blocking agent succinylcholine, which is frequently used in short surgical procedures. Inheritance of atypical butyrylcholinesterase or butyrylcholinesterase deficiency is considered an autosomal recessive characteristic and occurs worldwide in approximately one out of 3200 to 5000 people. Such deficiency may have serious consequences for patients anesthetized with that relaxant because sometimes it causes an extension of paralysis or postoperative apnea. We report the case of a 73-year-old woman submitted to subtotal thyroidectomy. After surgery, she did not spontaneously emerge from anesthesia, had signs of relaxation with poor inspiratory effort, and no recovery of neuromuscular response. After application of atropine, reversal was attempted with neostigmine, but it failed, and she was transferred to the ICU. Laboratory results revealed a reduced level of serum cholinesterase indicating a deficiency in butyrylcholinesterase consistent with her symptoms. Such situation has been described in medical literature.

KEY WORDS

Butyrylcholinesterase; Deficiency; Succinylcholine; Paralysis

INTRODUCCIÓN

La pseudocolinesterasa, también llamada butirilcolinesterasa (BChE) (por su capacidad de hidrolizar la butirilcolina más rápido que otros ésteres), colinesterasa sérica o falsa colinesterasa, es una enzima producida por el hígado que circula en el plasma sanguíneo (1, 2). Su principal función es hidrolizar ésteres exógenos, como los presentes en algunos relajantes neuromusculares, como el mivacurio y la succinilcolina (3).

La deficiencia de BChE es una alteración genética o adquirida en el metabolismo de los ésteres de colina (4), que puede tener consecuencias graves en

pacientes anestesiados con inhibidores similares a la colinesterasa, debido a que en ocasiones causa una prolongación de la parálisis o apnea posoperatoria (5). La carencia hereditaria de BChE se considera como un rasgo autosómico recesivo (5) presente en 4 % de la población (3), asociada al gen *BCHE* situado en el cromosoma 3 en 3q26.1-26.2 (1). Se han descrito aproximadamente 65 variantes de dicho gen, la más común de las cuales es la variante K, presente en 20 % de los caucásicos (3, 6). La prevalencia de esta enfermedad en pacientes heterocigotos es de 1:25-50 y de 1:3000 pacientes homocigotos; la mutación más grave es la de estos últimos (3, 5).

También se ha observado una reducción de la actividad de esta enzima en pacientes de edad avanzada o con enfermedad cardiovascular o renal, malnutrición, embarazo, quemaduras, baipás cardiopulmonar y lepra (1). Asimismo, algunos medicamentos como los anticonceptivos orales, la aspirina, la metoclopramida, inhibidores de la monoaminooxidasa y antibióticos como la clindamicina favorecen el descenso de la BChE, mientras que otras sustancias de uso común como los organofosforados pueden prolongar el bloqueo neuromuscular de un paciente con déficit de BChE (1, 2, 5).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 73 años procedente de zona rural, admitida el 10 de diciembre de 2015 a una institución de salud en Ocaña, Norte de Santander, Colombia, para una tiroidectomía subtotal. No había tenido intervenciones quirúrgicas y en los antecedentes familiares no había datos de importancia para eventos anestésicos.

En la evaluación preanestésica del 25 de noviembre de 2015 se hallaron los siguientes datos: Hb: 15,4 g/dL (11,0-16,0); creatinina: 0,83 mg/dL (0,6-1,1); glicemia: 95 mg/dL (70-115); PT: 13,80 segundos (10-15); PTT: 31 segundos (25-39); ECG: bloqueo de la rama derecha del haz de His; ecocardiograma: cardiopatía hipertensiva, con función sistólica conservada y disfunción tipo trastorno de la relajación, dilatación auricular izquierda de grado moderado, insuficiencias aórtica y tricuspídea leves.

Exámenes al ingresar al quirófano: peso: 65 kg; talla: 1,60 cm; TA: 120/70 mm Hg; FC: 80 LPM; según la

escala de riesgo de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) fue clasificada como ASA II.

Se inició el acto anestésico a las 14:45 horas con anestesia general balanceada, intubación orotraqueal con tubo número 7 con balón, inducción de la anestesia con midazolam 2 mg endovenoso (EV), fentanilo 50 mg EV, propofol 140 mg EV y relajante muscular despolarizante no competitivo (succinilcolina) 60 mg EV; la anestesia se mantuvo con sevoflurano a razón de 2 L por minuto y remifentanilo a 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. El procedimiento quirúrgico se llevó a cabo entre las 15:00 y las 16:50 horas sin que se requiriera otro tipo de relajante muscular.

Al finalizar el acto quirúrgico y suspender los medicamentos la paciente no logró emerger espontáneamente de la anestesia y presentó signos de relajación con mal esfuerzo inspiratorio y sin recuperación de la respuesta muscular (la institución de salud no cuenta con tren de cuatro -TOF- para confirmar dicho diagnóstico) razón por la cual se consideró que podía tratarse de un cuadro de relajación residual, por lo que se procedió a revertir con neostigmina (0,04 mg/kg) previa aplicación de atropina (0,01 mg/kg). Cinco minutos más tarde, la paciente recuperó la respuesta motora y la ventilación espontánea, por lo que fue extubada; posteriormente presentó de nuevo dificultad respiratoria, mal manejo de las secreciones y pérdida de fuerza muscular, lo que se interpretó como una reversión fallida; se estableció de nuevo la persistencia de relajación muscular y se planteó una probable deficiencia de BChE. Se decidió reintubar y trasladar a la UCI bajo ventilación mecánica y sedoanalgesia. En la UCI se la mantuvo con monitoría básica, en ventilación mecánica VCV con volumen corriente 450 mL. FR: 10/min, presión pico: 14 cm de H_2O , PEEP: 4 mm H_2O , CO_2 : 37 mm Hg, pupilas mióticas y reactivas a la luz, cuello cubierto en el sitio quirúrgico con vendaje y gasas sin signos de sangrado ni edema, fuerza muscular $\frac{1}{4}$. En la UCI le hicieron manejo integral y los estudios complementarios pertinentes, y la mantuvieron bajo vigilancia estricta con extubación programada.

Se iniciaron solución salina normal, ranitidina, cefalotina y dipirona. Los resultados de laboratorio del 11 de diciembre a las 04:17 horas fueron los siguientes: colinesterasa: 1522 IU/L (3930-10 800); creatinina: 1,12 mg/dL (0,6-1,1); glicemia basal: 128,3 mg/dL (70-115); nitrógeno ureico: 24,3 mg/dL (9,8-25,7); Hb: 13,0 g/dL

(11,0-16,0); hematocrito: 38 % (36-45); leucocitos: 10 700/ μL (4500-10 000); neutrófilos: 90 % (42-85); linfocitos: 8,7 % (11-49); plaquetas: 279 000/ μL (150 000-400 000); pH arterial: 7,34 (7,35-7,45); PCO_2 arterial: 47,90 (35-48); PO_2 arterial: 185 (70-90); HCO_3 arterial: 27-50 mmol/L (22-29); ECG: hemibloqueo de rama derecha; FC: 75 LPM.

Evolucionó satisfactoriamente con recuperación de la fuerza muscular y buen manejo de las secreciones por lo cual fue extubada sin complicaciones el 11 de diciembre a las 12:30 h y trasladada al servicio de hospitalización; fue dada de alta 10 horas después. No se hizo control de colinesterasa en este último servicio. Dos días informó telefónicamente que se sentía bien y sin dificultad respiratoria.

DISCUSIÓN

La butirilcolinesterasa (BChE) también llamada pseudocolinesterasa, colinesterasa sérica, colinesterasa en plasma y falsa colinesterasa, se sintetiza en el hígado y se encuentra en los tejidos exceptuando los eritrocitos (1); no tiene una función fisiológica conocida, pero es de importancia toxicológica y farmacológica porque se encarga de hidrolizar ésteres exógenos de ácidos carboxílicos o de ácido fosfórico presentes en la succinilcolina, el ácido acetilsalicílico, el mivacurio, los anestésicos locales de tipo éster, la amitriptilina, la cocaína, la heroína y varios fármacos anticonvulsivantes (7).

La succinilcolina es el único agente bloqueador neuromuscular despolarizante clasificado como relajante muscular de acción rápida (7, 8); se la utiliza frecuentemente en los procedimientos quirúrgicos como apoyo para la intubación endotraqueal debido a su rápido efecto (parálisis flácida dentro de los 30-60 segundos posteriores a su aplicación) y corta duración (de 3 a 6 minutos después de la administración intravenosa única); consta de dos moléculas de acetilcolina vinculadas mediante grupos metilo acetato; su acción se basa en imitar a la acetilcolina haciendo que se abran los canales de sodio asociados al receptor y se despolarice el extremo de la placa motora, lo que da como resultado un período corto de excitación repetitiva del músculo esquelético que se ve como fasciculaciones musculares de carácter transitorio (7-9). Tiene vida media de 0,7 minutos y volumen de distribución de 0,02-0,04 L/kg; su acción culmina cuando se difunde lejos de la placa

terminal y es hidrolizada por la BChE en el torrente sanguíneo porque no es susceptible a la destrucción por la acetilcolinesterasa en la unión neuromuscular, por lo que persiste en la hendidura de unión para producir la despolarización prolongada en el extremo de la placa motora (7-9).

Comúnmente la función muscular retorna a la normalidad cerca de 10 minutos después de la interrupción del medicamento, pero en algunas ocasiones puede existir un bloqueo extendido por variantes de la BChE o por deficiencia en la cantidad de la enzima lo que entorpece el metabolismo de medicamentos con colina o de sustancias químicas como la succinilcolina y los organofosforados (4, 7). Son infrecuentes los pacientes con deficiencia de dicha enzima y que demuestran una sensibilidad significativa a la succinilcolina, que se manifiesta como parálisis neuromuscular anormalmente prolongada y posterior apnea (9). Dicho efecto se describe más comúnmente con el uso de este agente bloqueador, pero también se ha descrito por la utilización de cloroprocaína. Esta afección no se relaciona de otras formas con la salud, por lo que las personas pueden vivir con la deficiencia y no saberlo hasta que se les administra succinilcolina o mivacurio (1).

La apnea prolongada posterior a la inyección de succinilcolina fue descrita por vez primera en 1953. La genética de la deficiencia de BChE fue precisada en 1957 y se dice que es una piedra angular en farmacogenética /farmacogenómica (10, 11). Se considera que la herencia de pseudocolinesterasa atípica o deficiencia de pseudocolinesterasa es un rasgo autosómico recesivo, asociado al gen de la butirilcolinesterasa o BChE situado en el brazo largo del cromosoma 3 en 3q26.1-26.2 (1, 3, 5); contiene tres exones de codificación, y se extiende por aproximadamente 64 kb (10). La colinesterasa sérica se halla en el hígado, el páncreas, el corazón, la sustancia blanca del cerebro y el suero (12).

Algunos factores adquiridos pueden determinar la aparición de esta deficiencia: edad avanzada, enfermedad renal, malnutrición, enfermedad cardiovascular, embarazo, daño hepático, tumores malignos, hipoproteinemia, quemaduras, lepra, hipotiroidismo e infecciones crónicas (1, 2, 4, 5, 8, 9).

La administración de ciertos medicamentos y productos químicos como los anticonceptivos orales, insecticidas (organofosforados, carbamatos), pancuronio,

metoclopramida, disulfuro de carbono, mercurio orgánico, inhibidores de la monoamina oxidasa, ácido acetilsalicílico, clindamicina, ecotiofato, entre otros, también ha sido implicada en la prolongación de los efectos de la parálisis muscular inducida por succinilcolina (8, 9).

Descensos leves en la actividad de la BChE a causa de las variantes cuantitativas generalmente no producen una respuesta prolongada clínicamente significativa a la succinilcolina; dichas variantes demuestran mayor propensión a afectar la duración de la respuesta cuando existen otros factores que influyen también en la actividad de la enzima tales como una variante cualitativa o alguno de los factores adquiridos anteriormente mencionados; entonces, las reducciones cuantitativas no tienen de forma independiente una acción relevante en la recuperación espontánea del efecto de la succinilcolina (7, 9).

La mutación en el gen *BCHE* se presenta aproximadamente en una de cada 3200 a 5000 personas en todo el mundo y es más frecuente en los caucásicos, en quienes tienen ascendencia persa-judía y en los nativos de Alaska; el riesgo es menor en los afroamericanos y en las personas de ascendencia asiática (4, 13). Su frecuencia en heterocigotos es de 1 en 25 a 50 individuos, mientras que en homocigotos es de 1 en 3000 (5). Se han documentado en humanos cerca de 70 mutaciones naturales de *BCHE* (10), estas variantes enzimáticas determinadas genéticamente se caracterizan por disminución de la producción de BChE (variantes cuantitativas) o por la producción de moléculas de BChE disfuncionales que pueden tener actividad disminuida (variantes cualitativas); las variantes más frecuentes son la K, la dibucaína-resistente y la fluoruro-resistente (1, 6, 7).

El método más utilizado para identificar las variantes fenotípicas atípicas de la BChE es la prueba de inhibición de dibucaína (9) porque en presencia o ausencia de este inhibidor competitivo es posible cuantificar la actividad enzimática de la BChE en el suero, lo que permite calcular el "número de dibucaína" que corresponde al porcentaje de inhibición enzimática (7). El valor normal es 80 %, pero puede hallarse por debajo del 30 % en homocigotos con genotipo atípico (8, 13).

Otro método diagnóstico consiste en establecer si hay un defecto cuantitativo de la función enzimática, mediante la determinación del valor de la BChE

en plasma, que se considera normal si está en el rango de 4796,3-10 321,1 IU/L según el estudio hecho en Bucaramanga, Colombia, pero dicho valor varía en diferentes laboratorios y está sujeto a una gran variabilidad interindividual (1, 14). En la literatura se hallaron los siguientes rangos considerados como normales: 3300-10 300 IU/L (8); 2673-6592 IU/L (9); 4260-11 250 IU/L (10). En nuestra paciente se evidenció una disminución enzimática sin interesar el rango usado como referencia.

No existe curación para la deficiencia de BChE, aunque en la literatura se han discutido intervenciones tales como la administración de sangre entera, plasma fresco congelado y colinesterasa sérica humana (1, 9); con respecto a esta última intervención, Behringwerke, una compañía farmacéutica alemana, fabricó una forma purificada inyectable de BChE humana que se utilizó en dos estudios separados en los que se demostró que la administración de 90-135 mg de esta preparación llevaba a un retorno de la ventilación espontánea en 10 minutos; lamentablemente, no es viable usar este producto por su elevado costo (3).

Además de las opciones terapéuticas mencionadas, la neostigmina es una alternativa que se utiliza comúnmente para el tratamiento del bloqueo neuromuscular fase II, aunque con una administración incorrecta se puede llegar a un bloqueo neuromuscular fase I prolongado e intenso (1, 15, 16). Se recomienda proteger las vías respiratorias mediante intubación endotraqueal y ventilación de apoyo hasta que el paciente pueda recuperarse espontáneamente (9, 16, 17). Se aconseja estudiar a los familiares del paciente con deficiencia de la enzima, para determinar si también padecen esta condición patológica (2). Por otra parte, se sugiere que las personas con deficiencia de BChE porten una identificación médica o brazalete que indique su condición, además de hacerles estudios complementarios para que tengan mayor conocimiento de la enfermedad que padecen y de los cuidados que esta demanda (1).

Por su infrecuencia, no es previsible esta deficiencia a menos que existan antecedentes claros que la sugieran. Por ello se concluye que ante un bloqueo neuromuscular prolongado después de la exposición a determinados medicamentos o componentes químicos se plantee la posibilidad de una deficiencia enzimática de BChE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soliday FK, Conley YP, Henker R. Pseudocholinesterase deficiency: a comprehensive review of genetic, acquired, and drug influences. *AANA J*. 2010 Aug;78(4):313-20.
2. Bhargava D, Sharma J, Al-Abri R. Plasma pseudo cholinesterase deficiency leading to seven hour apnoea in a child undergoing adeno-tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Jan;76(1):149-51. DOI 10.1016/j.ijporl.2011.10.010.
3. Wecksell M, Koutsospyros D. Pseudocholinesterase deficiency in a octogenarian undergoing total intravenous anesthesia; implications for neuromonitoring. *Middle East J Anaesthesiol*. 2015 Jun;23(2):157-62.
4. Lurati AR. Organophosphate exposure with pseudocholinesterase deficiency. *Workplace Health Saf*. 2013 Jun;61(6):243-5. DOI 10.3928/21650799-20130529-78.
5. Lee S, Han JW, Kim ES. Butyrylcholinesterase deficiency identified by preoperative patient interview. *Korean J Anesthesiol*. 2013 Dec;65(6 Suppl):S1-3. DOI 10.4097/kjae.2013.65.6S.S1.
6. Cassel J, Staehr-Rye AK, Nielsen CV, Gätke MR. Use of neuromuscular monitoring to detect prolonged effect of succinylcholine or mivacurium: three case reports. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 Sep;58(8):1040-3. DOI 10.1111/aas.12357.
7. Whittington JE, Pham HD, Procter M, Grenache DG, Mao R. A patient with prolonged paralysis. *Clin Chem*. 2012 Mar;58(3):496-500. DOI 10.1373/clinchem.2011.163782.
8. Leadingham CL. A case of pseudocholinesterase deficiency in the PACU. *J Perianesth Nurs*. 2007 Aug;22(4):265-71; quiz 272-4. DOI 10.1016/j.jopan.2007.05.005.
9. Kaufman SE, Donnell RW, Aiken DC, Magee C. Prolonged neuromuscular paralysis following rapid-sequence intubation with succinylcholine. *Ann Pharmacother*. 2011 Apr;45(4):e21. DOI 10.1345/aph.1P753.
10. Delacour H, Lushchekina S, Mabboux I, Ceppa F, Masson P, Schopfer LM, et al. Characterization of a novel butyrylcholinesterase point mutation (p.Ala34Val), "silent" with mivacurium. *Biochem Pharmacol*. 2014 Dec;92(3):476-83. DOI 10.1016/j.bcp.2014.09.014.

11. Delacour H, Lushchekina S, Mabboux I, Bousquet A, Ceppa F, Schopfer LM, et al. Characterization of a novel BCHE "silent" allele: point mutation (p.Val204Asp) causes loss of activity and prolonged apnea with suxamethonium. *PLoS One*. 2014 Jul;9(7):e101552. DOI 10.1371/journal.pone.0101552.
12. Fernández López E, Regueiro Unzaga SD, Pérez Giliberti JD, Rojas González C. Pseudocolinesterasas plasmáticas: a propósito de un caso. *Mediciego* [Internet]. 2012 [consultado 2017 Feb 21];18. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol_18noesp_2012/casos/t-47.html
13. Reti IM, Torres J, Morad A, Jayaram G. Pseudocholesterase deficiency in an ECT patient: a case report. *Psychosomatics*. 2011 Jul-Aug;52(4):392-3. DOI 10.1016/j.psych.2011.01.029.
14. Sánchez LH, Medina OM, Gómez G, González CI, Flórez-Vargas Ó. Laboratory genetic-based reference values for cholinesterase activity in a Colombian population: A step forward in personalized diagnostics. *Biomedica*. 2015 Aug;35 Spec:20-9. DOI 10.1590/S0120-41572015000500003.
15. Brozović G, Mazul Sunko B, Hafner T, Bekavac I. Allergic reaction to suxamethonium during emergency caesarean section and pseudocholesterase deficiency in the same patient. *Wien Klin Wochenschr*. 2014 Jul;126(13-14):435-8. DOI 10.1007/s00508-014-0561-1.
16. Jurkolow G, Fuchs-Buder T, Lemoine A, Raft J, Rocq N, Meistelman C. [Prolonged phase II neuromuscular blockade following succinylcholine administration]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014 Mar;33(3):176-7. DOI 10.1016/j.annfar.2013.12.017. French.
17. Jaramillo KS, Scruth E, Cheng E. Prolonged paralysis and apnea after receiving a neuromuscular blocking agent: what nurses should know. *Am J Crit Care*. 2009 Nov;18(6):592, 588-91. DOI 10.4037/ajcc2009572.

