



Revista Salud Uninorte

ISSN: 0120-5552

ISSN: 2011-7531

Fundación Universidad del Norte, División de Ciencias de la

VEGA USECHE, LEONEL SANTIAGO; GUALDRÓN FRÍAS, CARLOS
ANDRÉS; CALDERÓN NOSSA, LAURA TATIANA; LARROTTA
SALAMANCA, LADY XIMENA; RUEDA MARÍN, ELKIN DUVÁN
Deficiencia de butirilcolinesterasa: Una revisión narrativa de la literatura
Revista Salud Uninorte, vol. 37, núm. 3, 2021, Septiembre-Diciembre, pp. 740-756
Fundación Universidad del Norte, División de Ciencias de la

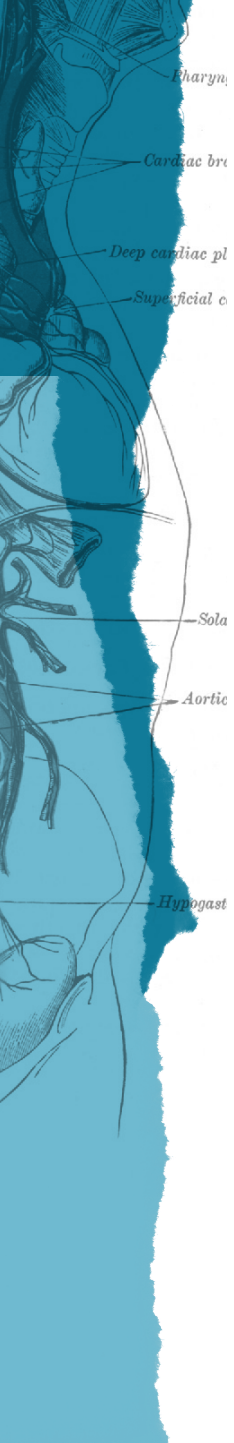
DOI: <https://doi.org/10.14482/sun.37.3.616.831>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=81771260014>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UNEN
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto



Fecha de recepción: mayo 12 de 2020
Fecha de aceptación: junio 17 de 2021

ARTÍCULO DE REVISIÓN

<https://dx.doi.org/10.14482/sun.37.3.616.831>

Deficiencia de butirilcolinesterasa: Una revisión narrativa de la literatura

Butirilcholinesterase Deficiency: A Narrative Review of Literature

LEONEL SANTIAGO VEGA USECHE¹, CARLOS ANDRÉS GUALDRÓN FRÍAS²,
LAURA TATIANA CALDERÓN NOSSA³, LADY XIMENA LARROTTA SALAMANCA⁴,
ELKIN DUVÁN RUEDA MARÍN⁵

¹ Médico, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Especialista en Epidemiología, Universidad Autónoma de Bucaramanga. Residente de anestesia y medicina perioperatoria, Fundación Universitaria Sanitas. Grupo de investigación ACEMED-UPTC. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC). Tunja (Colombia). leonelvegau@gmail.com. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2170-239X>. Cvlac: https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001581317.

² Médico, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Residente de primer año de Medicina Familiar, Universidad del Valle. Grupo de investigación ACEMED-UPTC. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC). Tunja (Colombia). carlos.gualdron@correounivalle.edu.co. Orcid: <http://orcid.org/0000-0003-0606-442X>. Cvlac: https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000051205.

³ Estudiante sexto año de medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Grupo de investigación ACEMED-UPTC. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC). Tunja (Colombia). laura.calderon01@uptc.edu.co. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5551-4322>. Cvlac: https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000137945.

- ⁴ Estudiante sexto año de medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Grupo de Investigación en Epidemiología Clínica de Boyacá (GRECO). Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC). Tunja (Colombia). lady.larrotta@uptc.edu.co. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0405-217X>. Cvlac: https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001673308.
- ⁵ Médico, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Grupo de Estudios en Genética y Biología Molecular (GEBIMOL). Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC). Tunja (Colombia). elkin.rueda@uptc.edu.co. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8635-9716>. Cvlac: https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001603058.

Correspondencia: Carlos Andrés Gualdrón Frías. Dirección: Calle 24 No. 5-63, antiguo Hospital San Rafael de Tunja, Colombia. carlos.gualdron@uptc.edu.co - carlosandres3110@hotmail.com

RESUMEN

La butirilcolinesterasa es una enzima que metaboliza relajantes neuromusculares despolarizantes como la succinilcolina, fármaco de elección para procedimientos que requieran parálisis muscular a corto plazo como facilitar la intubación endotraqueal en pacientes sometidos a procedimientos de emergencia. La deficiencia de butirilcolinesterasa se define como la reducción cuantitativa de dicha enzima y su actividad para hidrolizar moléculas, constituyéndose en la principal causa de bloqueo neuromuscular prolongado tras la administración de relajantes neuromusculares como la succinilcolina. Es una condición patológica que puede ser de origen hereditario o adquirido; siendo más común la deficiencia enzimática de origen genético y de carácter autosómico recesivo, la cual se presenta aproximadamente en una de cada 3200 a 5000 personas en todo el mundo. Su manifestación clínica se caracteriza por relajación muscular persistente, la cual puede producir insuficiencia respiratoria aguda. El diagnóstico debe estar orientado a la identificación de sus características clínicas, la cuantificación serológica y el monitoreo neuromuscular. Debido a que no existe cura para esta deficiencia, el manejo debe estar orientado a realizar ventilación mecánica del paciente hasta que el medicamento empleado se metabolice por completo.

Este artículo tiene como objetivo realizar una revisión del estado del arte, describiendo su epidemiología, etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y actualidades en su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: deficiencia, butirilcolinesterasa, succinilcolina, enzima.

ABSTRACT

Butyrylcholinesterase is an enzyme that metabolizes depolarizing neuromuscular relaxants, such as succinylcholine, a chosen medication for procedures that require short-term muscular paralysis, to facilitate endotracheal intubation in patients undergoing emergency procedures, for example. Butyrylcholinesterase deficiency can be defined as a quantitative reduction of the enzyme and its activity to hydrolyze molecules, becoming the main cause of prolonged neuromuscular blockade after the administration of neuromuscular relaxants such as succinylcholine. It is a pathological condition that can be of either hereditary or acquired origin; being more common the enzymatic deficiency of genetic origin and of autosomal recessive character, occurring in approximately one in 3,200 to 5,000 people worldwide. Its clinical manifestation is characterized by persistent muscle relaxation which can lead to acute respiratory failure. The diagnosis must be oriented to the identification of its clinical characteristics, serological quantification, and neuromuscular monitoring. Because a cure does not exist for this deficiency, management should be directed to mechanical ventilation of the patient, until the used drug is fully metabolized. This article aims to review the state of the art, describing its epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical manifestations, and updates in its diagnosis and treatment.

Key words: Deficiency; Butyrylcholinesterase; Succinylcholine; Enzymes

INTRODUCCIÓN

Las colinesterasas son enzimas con la capacidad de hidrolizar ésteres de colina como la acetilcolina en acetato y colina (1-5). En los vertebrados se conocen dos tipos de colinesterasas: la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BChE) (1,6); ambas tienen estructuras muy similares con 65 % de similitud en sus secuencias de aminoácidos (7).

La AChE está presente principalmente en músculo, piel y cerebro, se caracteriza por su importante función en las sinapsis colinérgicas y por tener una elevada actividad catalítica de la acetilcolina (ACh) como consecuencia de su gran afinidad por esta molécula; a diferencia de la BChE, que se encuentra principalmente en plasma e hígado (8), tiene una baja actividad catalítica de la ACh, ya que posee mayor afinidad por péptidos neuroactivos y es considerada una enzima de respaldo que se distribuye ampliamente en plasma y tejidos (3,4,6,7,9,10).

La BChE es también conocida como colinesterasa sérica, colinesterasa plasmática, colinesterasa de tipo S, falsa colinesterasa, colinesterasa inespecífica o pseudocolinesterasa (1, 11-14) y se ha identificado que en el humano adulto se encuentra 10 veces más cantidad de BChE que de AChE (9). Entre sus funciones se destaca el papel que tiene en la anestesiología, al ser una enzima que metaboliza relajantes neuromusculares como la succinilcolina (SCH) (1,15).

El primer reporte de parálisis prolongada tras el suministro de una dosis habitual de SCH se presentó en 1953, y posterior a ello, en 1957 se relacionó el cuadro clínico de relajación neuromuscular prolongada con una variación genética en la BChE causante de su deficiencia, dando a la alteración un carácter hereditario, la cual se presenta aproximadamente en una de cada 3200 a 5000 personas (14-17).

Disponer de una revisión bibliográfica actualizada sobre la deficiencia de BChE es de gran importancia, ya que, al ser una condición poco frecuente, es escasa la información disponible para la comunidad médica. En este sentido, el objetivo de esta investigación es otorgar las herramientas necesarias para que el anestesiólogo y médicos de unidades de cuidados posanestésicos puedan responder adecuadamente frente a una situación clínica que manifieste la deficiencia de la BChE.

ASPECTOS BIOQUÍMICOS Y FISIOLÓGICOS DE LA BUTIRILCOLINESTERASA

La butirilcolinesterasa es una α -glicoproteína que pertenece a la familia de serinas hidrolasas (7,9). Está codificada por el gen BCHE, ubicado en el locus 3q26.1-q26.2(11,15,17-20), cuya secuencia tiene 4 exones y 3 intrones y una longitud de aproximadamente 64Kb (19,21). Está conformada por 4 cadenas de polipéptidos que en conjunto reúnen un peso molecular cercano a los 345000 Da (1).

Es sintetizada por los hepatocitos en cantidades superiores a las requeridas por el organismo, y una vez producida se libera inmediatamente al plasma, distribuyéndose ampliamente en los tejidos, pero sin unirse a los eritrocitos (11,13,16,18,21). Tiene una vida media de 8 a 12 días y a nivel plasmático puede encontrarse en dos formas: homoméricas, como G1, G2, G3 o G4, o heteroméricas al asociarse con proteínas como G1-Albúmina (7,13,18).

El nombre butirilcolinesterasa fue otorgado a esta enzima por su habilidad para hidrolizar butirilcolina de forma más rápida y eficiente que otros ésteres, sin embargo, también tiene la capacidad de metabolizar ésteres bioactivos presentes en medicamentos y ciertos alimentos (12,22). A pesar de que la BChE metaboliza acetilcolina, no es esencial para el desarrollo adecuado de las funciones colinérgicas (10).

La deficiencia de la BChE puede definirse como una reducción serológica de la enzima y su actividad para hidrolizar moléculas, por unidad de tiempo, la cual es expresada en unidades internacionales (1,14). Es la principal causa de bloqueo neuromuscular prolongado tras la administración de relajantes neuromusculares como la succinilcolina, el suxametonio, el mivacurio, entre otros (2,5,12,15,23). La deficiencia aumenta el riesgo de apnea prolongada, ya que la BChE es la encargada del rápido metabolismo de dichos medicamentos (19,24,25,26,27), cuya duración de acción con niveles normales de BChE es de aproximadamente 10 minutos y con niveles bajos en pacientes homocigotos puede prolongarse hasta 6 horas (19,24-28). No afecta la salud de otras formas, por tanto, las personas pueden vivir con este defecto genético y no saberlo hasta que se le administra succinilcolina o mivacurio (12, 29).

Respecto a las funciones fisiológicas de la BChE, se ha observado que se encuentra en mayor medida en el hígado, el sistema nervioso central y periférico, principalmente en el hipotálamo, la amígdala y la glándula hipófisis (9,20,22,30). Tiene capacidad de hidrolizar la acetilcolina principalmente durante el desarrollo embrionario (13); también metaboliza ésteres endógenos y exógenos como la succinilcolina, el mivacurio, el ácido acetilsalicílico, la cocaína, la heroína, el bambuterol y los organofosforados (7,9,11,13,16,30,31).

Actualmente se ha demostrado que la deficiencia de BChE puede prolongar bloqueos neuromusculares y producir intoxicaciones severas cuando se consumen o administran ésteres exógenos (30). Por esta razón se amplió el estudio de sus funciones y se encontró que existe una relación entre la producción de BChE y el metabolismo lipídico; en aquellos pacientes con aumento de triglicéridos, colesterol total y obesidad se observaron altos valores en plasma de BChE, asociados también a un aumento de la resistencia a la insulina y a la presencia de síndrome metabólico (7,18,32). También se identificó una relación entre la desnutrición protéico-energética y niveles bajos de BChE, probablemente producidos por la ausencia de sustratos necesarios para su formación a nivel hepático (7,9,32).

Del mismo modo, se observó que la BChE tiene la capacidad de inactivar la grelina, péptido conformado por 28 aminoácidos (9,33), el cual se libera en el estómago y cumple la función de estimular el consumo de alimentos, el aumento de peso y la homeóstasis energética (32). Se realizó un experimento con ratones knockout con deficiencia de BChE, en los que se encontró que tenían niveles de grelina en plasma más elevados, además de un aumento significativo de peso y triglicéridos (32). Una investigación que apoya esta hipótesis encontró que la circulación de BChE tiene relación con el comportamiento agresivo en ratones, debido a que aquellos con alta concentración plasmática de BChE presentaban una grelina plasmática significativamente reducida y, del mismo modo, fueron menos agresivos; por el contrario, la pérdida de BChE provocó un aumento de la grelina y aumentó los instintos de lucha y agresión (10).

Además, se estableció que probablemente la BChE juega un rol importante en el desarrollo de algunos tipos de cáncer, debido a que se encontraron aberraciones en el gen BCHE concomitantemente con alteraciones en el proceso de proliferación y diferenciación celular, las cuales producen cáncer de cabeza, cuello, boca, cáncer cervical, meningioma, glioma y leucemia (20). Por este motivo se sugirió que la BChE en cantidades elevadas puede cumplir una función antiapoptótica, lo que conlleva a una desregulación del ciclo celular y mayor propensión a desarrollar una neoplasia (20,32). Igualmente se observó que en aquellos pacientes con déficit de zinc hubo un aumento de los niveles de BChE asociados a la presentación de cáncer de mama (20).

Asimismo, se observaron alteraciones en la actividad de la BChE en pacientes que padecen enfermedades neurológicas como alzhéimer, párkinson y trastorno afectivo bipolar (13,30,34-36). En personas con enfermedad de Alzheimer se identificaron valores altos de la BChE principalmente en la corteza, el lóbulo límbico, el hipocampo y la amígdala (7). También se estableció que cuando la actividad de la BCHE se encuentra en el umbral de 7392 IU/L se asocia a la aparición de trastorno bipolar, con una sensibilidad del 58 % y una especificidad del 62 %. Lo anterior resulta de utilidad para predecir el desarrollo de esta enfermedad en pacientes con factores de riesgo (13).

Munir et al. determinaron que la BChE desempeña un papel importante en la fisiopatología de la adicción a la heroína, el hachís y/o el uso de drogas múltiples, ya que fue evidente una mayor actividad de la BChE en muestras de sangre obtenidas de las cohortes con adicción a esta sustancia psicoactiva (37).

Lo anterior advierte que la BChE cumple funciones fisiológicas complejas que aún desconocemos y que son de gran utilidad para el entendimiento del proceso fisiopatológico de muchas enfermedades.

ETIOLOGÍA DE LA DEFICIENCIA DE BCHE

La deficiencia de BChE es una condición patológica que puede ser de origen hereditario o adquirido; siendo más común la deficiencia enzimática de origen genético y de carácter autosómico recesivo (5,11,16,33). Se han observado cuatro mutaciones en el gen BCHE, las cuales originan la deficiencia de la BChE: I373T(I345T), G467S(G439S), W518R(W490R) y L184S (L156S) (21). De igual forma, se han identificado más de 60 polimorfismos que producen variantes anormales de la enzima de tipo cuantitativo o cualitativo (14,17,19). Esto esclarece las diferencias clínicas y bioquímicas entre los individuos homocigotos y heterocigotos, siendo los primeros usualmente más susceptibles y presentan un cuadro clínico más severo posterior a la administración de relajantes neuromusculares (1).

Aunque la deficiencia adquirida de BChE no es tan frecuente, algunas condiciones patológicas o la administración de algunos medicamentos y sustancias pueden producirla (1,11,41). En aquellos pacientes que padecen artritis reumatoide, anemia, epilepsia, mixedema, tétanos, sepsis, hipotiroidismo, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, cáncer, infecciones crónicas, desnutrición, quemaduras, lepra y enfermedad coronaria se puede hallar deficiencia de BChE (1,5,11,18,41,42). Asimismo, varios medicamentos se han asociado con la reducción de la actividad de esta enzima; algunos de ellos son la simvastatina, lovastatina, ciclofosfamida, la metoclopramida, los anticonceptivos orales, el bambuterol, la fenelzina y el pancuronio (1,11,21,33). También compuestos como los organofosforados, la rivastigmina, la fisostigmina, los carbamatos, la tetraisopropil pirofosforamisa, los metabolitos secundarios de plantas y hongos como la galantamina, la huperzina y otros alcaloides vegetales se han asociado a la reducción de la concentración sérica de BChE (4,11).

Una condición fisiológica en la que se observa reducción de la BChE es el embarazo, periodo durante el cual descienden los niveles plasmáticos de esta enzima hasta en un 70 %, en aquellas mujeres que sufren el síndrome de HELLP puede descender aún más su concentración plasmática (1,18,21).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEFICIENCIA DE BChE

Se estima que aproximadamente el 24 % de la población humana lleva una variación de nucleótido al menos en un alelo de BChE (16,17,20). La mutación en el alelo de BChE permite diferenciar heterocigotos y homocigotos, siendo los homocigotos de mayor gravedad (11), en los cuales la parálisis prolongada generalmente solo se observa cuando la actividad de la enzima BChE se reduce al menos en un 50 % (16).

Hay cuatro variantes importantes: la variante atípica (A), Kalow (K), flúor (F) y las silenciosas. De las anteriores, la variante más común en caucásicos es la atípica (c.293A> G, p. Asp70Gly, exón 2, rs1799807), seguida de la variante de Kalow (c.1699G> A, p. Ala539Tyr, exón 4, rs1803274) (16,19,25,30,42).

La mutación en el gen BCHE se presenta aproximadamente en una de cada 3200 a 5000 personas en todo el mundo (43), 1 de cada 2500 a 3000 caucásicos tiene homocigocidad para la variante A (16,25,28,44) y, en general, aproximadamente 1 de cada 25-50 son heterocigotos (11). Los individuos homocigóticos para la variante atípica representan cerca del 0,01 % de la población; los homocigotos resistentes a flúor representan el <0,001 %; la variante Kalow está presente en 1,5 % de la población, y los homocigotos de tipo silencioso ocurren con una frecuencia de 0,008 %; en cada una de estas alteraciones se genera la reducción de la actividad enzimática en un 70, 60, 30 y casi 100 %, respectivamente (33).

La BChE clasificada como silenciosa hace referencia a una variante con disminución drástica de la expresión de la actividad BChE que puede llegar a ser nula (16) y es un fenotipo muy raro heterogéneo que se encuentra en 1 de cada 100 000 personas de ascendencia europea (5,25,33) y en hasta 1: 25 en esquimales, vaisias, persas y comunidades judías, en donde en general es más frecuente la deficiencia de la enzima a causa de cualquier variante (11,15,20,33). Aproximadamente 1 de cada 10 judíos persas es heterocigoto para una única mutación puntual en el gen BCHE, por lo tanto, la incidencia general entre los judíos persas es 1 en 400 individuos (28). Por otro lado, en la población danesa, el 2,5-4 % es heterocigótico y 0,04 % homocigoto para la variante A (25). Actualmente no existen datos epidemiológicos acerca de presencia de estas variantes en población mestiza o latina.

FISIOPATOLOGÍA DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR PROLONGADO POR DEFICIENCIA DE BCHE

La SCH es el fármaco de elección para procedimientos que requieran parálisis muscular rápida y de corta duración; es usada para facilitar la intubación endotraqueal en pacientes sometidos a procedimientos de emergencia que presenten riesgo de regurgitación esofágica, o de aspiración, también en una cirugía neuromuscular y terapia electroconvulsiva (14,16,19,39).

La SCH ejerce su acción uniéndose a los receptores nicotínicos postsinápticos y bloquea la transmisión del impulso nervioso, lo que resulta en una excitación repetitiva del músculo esquelético en un corto periodo de tiempo (39). Dicha excitación se manifiesta con fasciculaciones musculares transitorias (14), sin embargo, debido a que es un agente bloqueante neuromuscular despolarizante, inducirá las fasciculaciones y posteriormente parálisis flácida (19). La SCH paraliza los músculos respiratorios, pero no interfiere con la contracción del músculo cardíaco, por lo tanto, los pacientes a los que se administra requieren ventilación mecánica y vigilancia permanente el tiempo de relajación neuromuscular (19).

El 90 % de la SCH es hidrolizada rápidamente por la BChE a succinilmonocolina, ácido succínico y colina, lo cual reduce drásticamente la cantidad de SCH que alcanza la placa terminal del nervio (5,19,41). La duración del bloqueo neuromuscular está determinada por la tasa del metabolismo de BChE en el plasma, y a diferencia de la AChE, esta no está presente en la hendidura sináptica de la unión neuromuscular, por lo cual la SCH se hidroliza mucho más lento (14,19).

La deficiencia de la actividad enzimática de BChE produce un aumento en la vida media de la SCH (1,11,16,41), lo que se manifiesta clínicamente como una parálisis neuromuscular prolongada seguida de apnea (12,14). En el resto de pacientes que no han sido expuestos a ésteres exógenos o a SCH la deficiencia de BChE no se manifiesta clínicamente (1,11,39).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR PROLONGADO POR DEFICIENCIA DE BCHE

El cuadro clínico del bloqueo neuromuscular prolongado se caracteriza por una relajación muscular que persiste y que no concuerda con el tiempo de acción de la SCH; esta manifestación usualmente se observa cuando la actividad enzimática de la BChE está disminuida en un 50 % o más

(16,45). La hipoventilación, los movimientos respiratorios descoordinados y la apnea son otros signos clínicos del bloqueo neuromuscular prolongado, los cuales evidencian una insuficiencia respiratoria aguda (25). Por lo anterior es importante que en la práctica clínica, al finalizar un procedimiento quirúrgico en el que se haya administrado SCH, se observe la recuperación de la contracción del diafragma, el reflejo tusígeno y los movimientos respiratorios espontáneos, para posteriormente realizar la extubación del paciente (25).

La parálisis neuromuscular prolongada puede durar de 3-6 horas en pacientes con mutaciones homocigotas (25,28); en pacientes con mutaciones heterocigotas la duración del bloqueo usualmente es de 6-40 minutos (1,28). En pacientes heterocigotos, las manifestaciones clínicas de la deficiencia de BChE solo se presentarán en el 50 % de ellos (28).

DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE BChE

El diagnóstico de esta deficiencia enzimática debe ir orientado, en primera instancia, a la identificación de su cuadro clínico (1,16). La cuantificación bioquímica y molecular de la enzima está determinada por la variabilidad individual (sexo, edad, niveles de estrógenos, etc.) (5,12). El monitoreo neuromuscular permite la sospecha oportuna de la deficiencia de BChE, lo cual reduce la morbimortalidad y evita complicaciones (28,42,44). Respecto al cribado preoperatorio sistemático de la enzima, no se considera necesario, debido a la baja prevalencia de este trastorno y a los altos costos de su análisis (5).

El método más utilizado para identificar las variantes fenotípicas atípicas de la BChE es la prueba de inhibición de dibucaína, dado que permite cuantificar la actividad enzimática de la BChE en el suero, lo que permite calcular el “número de dibucaína”(43), el cual corresponde al porcentaje de ésteres que son hidrolizados por la BChE después de su inhibición con dibucaína, considerándose como normal un valor $\geq 80\%$; en consecuencia, entre menor sea el número, mayor es la deficiencia de la enzima(19,39). Con el mismo principio también se pueden determinar los porcentajes de inhibición de fluoruro, cloruro, urea y succinilcolina (11,16,30).

Otro método diagnóstico consiste en establecer si hay un defecto cuantitativo de la función enzimática mediante la determinación del valor de BChE en plasma, que se considera normal si está en el rango de 4796,3-10321,1 IU/L según un estudio hecho en Colombia (46), pero varía según

el laboratorio y la variabilidad interindividual, encontrándose 3200-7500 UI/L; 4200-13000 IU/L para portadores del alelo rs1803274 A; 5768,2-11180,4 IU/L en portadores del alelo rs1803274 GG (5,46).

Los análisis genéticos no se realizan de forma rutinaria, pero son empleados para identificar los portadores de alelos atípicos (16,44). La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una tecnología que permite identificar correctamente y de forma más exacta las variantes cualitativas y cuantitativas del gen BCHE, sin embargo, esta solo se utiliza con fines investigativos (11,12).

TRATAMIENTO DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR PROLONGADO POR DEFICIENCIA DE BCHE

Debido a que no existe un tratamiento curativo para esta deficiencia, el manejo está enfocado en realizar soporte ventilatorio a los pacientes con relajación neuromuscular prolongada posterior a la administración de SCH o de ésteres exógenos, hasta que el medicamento empleado se metabolice por completo (25,42,47). Se considera que las intervenciones generan un riesgo innecesario para el paciente, por tal razón se recomienda dejar que este se recupere espontáneamente (5,16). El tiempo de recuperación depende de cada individuo, ya que se debe tener en cuenta su componente genético y los factores de riesgo para una deficiencia de BChE adquirida (12). Si el paciente se encuentra consciente, se tranquiliza con una adecuada comunicación, sin embargo, se recomienda que se realice una sedación para evitar ansiedad o mayor discomfort durante el tiempo de recuperación (1,11,14,42).

La administración de plasma fresco congelado es controversial, debido a las múltiples unidades que deben ser administradas y al riesgo que tiene el paciente de contraer una infección (12,27,47). La administración de BChE de origen humano o recombinante ha demostrado acortar el tiempo de recuperación; a pesar de ello, actualmente no es una opción viable, debido a la dificultad de producción y su alto costo (5,48). No se recomienda el uso de neostigmina, debido a que el paciente puede desarrollar un bloqueo neuromuscular fase I prolongado e intenso, así como falla renal por su acumulación (28,49,59). De igual forma, la administración de piridostigmina está contraindicada, debido a que inhibe la BChE, alargando, de esta forma, la recuperación del paciente (5,25).

Una vez identificada la deficiencia de BChE, se debe informar al paciente para que porte un documento, tarjeta o pulsera donde se describa esta patología para futuras intervenciones quirúrgicas (12,14,16). Se debe garantizar una adecuada educación para el paciente y su familia, proporcionando información específica sobre las consecuencias de usar un fármaco metabolizado por BChE; cualquier caso nuevo debe ser notificado al centro de farmacovigilancia correspondiente (5, 51, 52,53).

CONCLUSIONES

Un bloqueo neuromuscular prolongado en el contexto de una intervención quirúrgica que haya requerido el uso de succinilcolina debe despertar la sospecha del equipo médico de encontrarse frente a un paciente con deficiencia de BChE. Una vez identificado el cuadro clínico, será necesario confirmarlo con uno de los métodos diagnósticos expuestos anteriormente y después iniciar el manejo con soporte ventilatorio hasta que el paciente se recupere espontáneamente. Asimismo, es necesario determinar si el origen de la deficiencia de la BChE es genético, con el fin de prevenir esta complicación en los familiares del paciente, o si es de origen adquirido, para identificar y retirar el agente etiológico de la misma.

Financiación: ninguna.

REFERENCIAS

1. Fernández Prieto RM, Ramallo Bravo A, Carmona Carmona G, Carrasco Jiménez MS. [Update on the current role of plasma cholinesterase]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2011;58(8):508-16.
2. Whittington JE, Pham HD, Procter M, Grenache DG, Mao R. A patient with prolonged paralysis. *Clin Chem*. 2012;58(3):496-500. Doi: 10.1373/clinchem.2011.163782.
3. Xu X, Cen Y, Xu G, Wei F, Shi M, Hu Q. A ratiometric fluorescence probe based on carbon dots for discriminative and highly sensitive detection of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in human whole blood. *Biosens Bioelectron*. 2019;131:232-6. Doi:10.1016/j.bios.2019.02.031.
4. Pohanka M. Inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase meet immunity. *Int J Mol Sci*. 2014;15(6):9809-25. Doi:10.3390/ijms15069809.

5. Huynh-Moynot S, Moynot J-C, Thill C, Commandeur D, Ould-Ahmed M, Drouillard I. [Prolonged curarisation following succinylcholine injection on butyrylcholinesterase deficiency and potentiated by a lithium treatment: a case report]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2013;71(4):485-8. Doi:10.1684/abc.2013.0865.
6. Taslimi P, Osmanova S, Gulçin İ, Sardarova S, Farzaliyev V, Sujayev A, et al. Discovery of potent carbonic anhydrase, acetylcholinesterase, and butyrylcholinesterase enzymes inhibitors: The new amides and thiazolidine-4-ones synthesized on an acetophenone base. *J Biochem Mol Toxicol*. 2017;31(9). Doi:10.1002/jbt.21931.
7. Li Q, Yang H, Chen Y, Sun H. Recent progress in the identification of selective butyrylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem*. 2017;132:294-309. Doi:10.1016/j.ejmech.2017.03.062.
8. Anjum A, Biswas S, Rahman M, Rahman A, Siddique AE, Karim Y, et al. Butyrylcholinesterase-a potential plasma biomarker in manganese-induced neurobehavioral changes. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019. Doi:10.1007/s11356-018-04066-1.
9. Lockridge O. Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses. *Pharmacol Ther*. 2015;148:34-46. Doi:10.1016/j.pharmthera.2014.11.011.
10. Chen VP, Gao Y, Geng L, Parks RJ, Pang Y-P, Brimijoin S. Plasma butyrylcholinesterase regulates ghrelin to control aggression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(7):2251-6. Doi:10.1073/pnas.1421536112.
11. Abdullayev R, Küçükebe ÖB, Kaya R, Çelik B, Kuşderci H, Duran M, et al. Pseudocholinesterase Enzyme Deficiency in Adıyaman City Area. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2015;43(6):381-6. Doi: 10.5152/TJAR.2015.32848.
12. Soliday FK, Conley YP, Henker R. Pseudocholinesterase deficiency: a comprehensive review of genetic, acquired, and drug influences. *AANA J*. 2010;78(4):313-20.
13. Ezzaher A, Haj Mouhamed D, Mechri A, Neffati F, Douki W, Gaha L, et al. [Pseudocholinesterase activity in type 1 bipolar patients]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2012;70(1):25-31. Doi:10.1684/abc.2011.0652.
14. Kaufman SE, Donnell RW, Aiken DC, Magee C. Prolonged neuromuscular paralysis following rapid-sequence intubation with succinylcholine. *Ann Pharmacother*. 2011;45(4):e21. Doi:10.1345/aph.1P753.

15. Lurati AR. Organophosphate exposure with pseudocholinesterase deficiency. *Workplace Health Saf.* 2013;61(6):243-5. Doi:10.1177/216507991306100602.
16. Mabboux I, Hary B, Courcelle S, Ceppa F, Delacour H. [Prolonged neuromuscular block in a patient with butyrylcholinesterase deficiency]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2016;23(5):497-500. Doi:10.1016/j.arcped.2016.02.004.
17. 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;9(7):e101552. Doi:10.1371/journal.pone.0101552.
18. Silva IMW, Leite N, Boberg D, Chaves TJ, Eisfeld GM, Eisfeld GM, et al. Effects of physical exercise on butyrylcholinesterase in obese adolescents. *Genet Mol Biol.* 2012;35(4):741-2. doi:10.1590/S1415-47572012005000063.
19. Alvarellos ML, McDonagh EM, Patel S, McLeod HL, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: succinylcholine pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2015;25(12):622-30. Doi:10.1097/FPC.0000000000000170.
20. Kumar R, Razab S, Prabhu K, Ray S, Prakash B. Serum butyrylcholinesterase and zinc in breast cancer. *J Cancer Res Ther.* 2017;13(2):367-70. Doi:10.4103/0973-1482.165869.
21. Wichmann S, Færk G, Bundgaard JR, Gätke MR. Patients with prolonged effect of succinylcholine or mivacurium had novel mutations in the butyrylcholinesterase gene. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26(7):351-6. Doi:10.1097/FPC.0000000000000221.
22. Brimijoin S, Chen VP, Pang Y-P, Geng L, Gao Y. Physiological roles for butyrylcholinesterase: A BChE-ghrelin axis. *Chem Biol Interact.* 2016;259(Pt B):271-5. Doi:10.1016/j.cbi.2016.02.013.
23. Andersson ML, Møller AM, Wildgaard K. Butyrylcholinesterase deficiency and its clinical importance in anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia.* 2019; 74(4):518-528. Doi:10.1111/anae.14545.
24. 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;92(3):476-83. Doi:10.1371/journal.pone.0101552.
25. 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;58(8):1040-3. Doi:10.1111/aas.12357.

26. Thomsen JL, Nielsen CV, Eskildsen KZ, Demant MN, Gätke MR. Awareness during emergence from anaesthesia: significance of neuromuscular monitoring in patients with butyrylcholinesterase deficiency. *Br J Anaesth*. 2015;115 Suppl 1:i78-88. Doi:10.1093/bja/aev096.
27. 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;76(1):149-51. Doi:10.1016/j.ijporl.2011.10.010.
28. Thomsen JL, Nielsen CV, Palmqvist DF, Gätke MR. Premature awakening and underuse of neuromuscular monitoring in a registry of patients with butyrylcholinesterase deficiency. *Br J Anaesth*. 2015;115 Suppl 1:i89-94. Doi:10.1093/bja/aev103.
29. Lee S, Han JW, Kim ES. Butyrylcholinesterase deficiency identified by preoperative patient interview. *Korean J Anesthesiol*. 2013;65(6 Suppl):S1-3. Doi:10.4097/kjae.2013.65.6S.S1.
30. Pohanka M. Butyrylcholinesterase as a biochemical marker. *Bratisl Lek Listy*. 2013;114(12):726-34.
31. Wecksell M, Koutsospyros D. Pseudocholinesterase deficiency in a octogenarian undergoing total intravenous anesthesia; implications for neuromonitoring. *Middle East J Anaesthesiol*. 2015;23(2):157-62.
32. Chen VP, Gao Y, Geng L, Stout MB, Jensen MD, Brimijoin S. Butyrylcholinesterase Deficiency Promotes Adipose Tissue Growth and Hepatic Lipid Accumulation in Male Mice on High-Fat Diet. *Endocrinology*. 2016;157(8):3086-95.
33. Pandit JJ, Gopa S, Arora J. A hypothesis to explain the high prevalence of pseudo-cholinesterase deficiency in specific population groups. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(8):550-2. Doi:10.1097/EJA.0b013e3283457cfb.
34. Jiang Y, Gao H. Pharmacophore-based drug design for the identification of novel butyrylcholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 2018;54:278-90. Doi:10.1016/j.phymed.2018.09.199.
35. Lu X, Yang H, Li Q, Chen Y, Li Q, Zhou Y, et al. Expansion of the scaffold diversity for the development of highly selective butyrylcholinesterase (BChE) inhibitors: Discovery of new hits through the pharmacophore model generation, virtual screening and molecular dynamics simulation. *Bioorganic Chem*. 2018;85:117-27. Doi:10.1016/j.bioorg.2018.12.023.

36. Jing L, Wu G, Kang D, Zhou Z, Song Y, Liu X, et al. Contemporary medicinal-chemistry strategies for the discovery of selective butyrylcholinesterase inhibitors. *Drug Discov Today*. 2018;24(2):629-635. Doi:10.1016/j.drudis.2018.11.012.
37. Munir S, Habib R, Awan S, Bibi N, Tanveer A, Batool S, et al. Biochemical Analysis and Association of Butyrylcholinesterase SNPs rs3495 and rs1803274 with Substance Abuse Disorder. *J Mol Neurosci MN*. 2019. doi:10.1007/s12031-018-1251-7.
38. Leadingham CL. A case of pseudocholinesterase deficiency in the PACU. *J Perianesthesia Nurs Off J Am Soc PeriAnesthesia Nurses Am Soc PeriAnesthesia Nurses*. 2007;22(4):265-71; quiz 272-4. Doi 10.1016/j.jopan.2007.05.005.
39. Reti IM, Torres J, Morad A, Jayaram G. Pseudocholinesterase deficiency in an ECT patient: a case report. *Psychosomatics*. 2011;52(4):392-3. Doi:10.1016/j.psym.2011.01.029.
40. Zhang C, Cao H, Wan ZG, Wang J. Prolonged neuromuscular block associated with cholinesterase deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(52):e13714. Doi:10.1097/MD.00000000000013714.
41. LaRocca CJ, Beilman GJ, Birch M. A Case of Pseudocholinesterase Deficiency Resulting From Malnutrition. *Case Rep*. 2016;7(5):112-4. Doi:10.1213/XAA.0000000000000362.
42. Zhou W, Lv S. Delayed recovery from paralysis associated with plasma cholinesterase deficiency. *SpringerPlus*. 2016;5(1):1887. Doi:10.1186/s40064-016-3561-y.
43. Manzano-Rincón Y, Castillo-Cabellos JM, Gualdrón-Frias CA, Vega-Useche LS. Deficiencia de butirilcolinesterasa identificada después de la administración de succinilcolina. Reporte del caso. *Iatreia*. 2018;31(1):97-102. Doi:10.17533/udea.iatreia.v31n1a10.
44. Zoller M, Walther S. [Residual relaxant block due to pseudocholinesterase deficiency - First manifestation in an elderly patient]. *Anesthesiologie Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS*. 2014;49(1):8-11. Doi:10.1055/s-0033-1363907.
45. Kaback M, Lopatequi J, Portuges AR, Quindipan C, Pariani M, Salimpour-Davidov N, et al. Genetic screening in the Persian Jewish community: A pilot study. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2010;12(10):628-33. Doi:10.1097/GIM.0b013e3181edef5b.
46. 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. *Bioméd Rev Inst Nac Salud*. 2015;35 Spec:20-9. Doi:10.7705/biomedica.v35i0.2422.

47. Jaramillo KS, Scruth E, Cheng E. Prolonged paralysis and apnea after receiving a neuromuscular blocking agent: what nurses should know. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses*. 2009;18(6):592, 588-91. Doi:10.4037/ajcc2009572.
48. Schopfer LM, Lockridge O, David E, Hinrichs SH. Purification of human butyrylcholinesterase from frozen Cohn fraction IV-4 by ion exchange and Hupresin affinity chromatography. *PloS One*. 2019;14(1):e0209795. Doi:10.1371/journal.pone.0209795.
49. Brozović G, Mazul Sunko B, Hafner T, Bekavac I. Allergic reaction to suxamethonium during emergency caesarean section and pseudocholinesterase deficiency in the same patient. *Wien Klin Wochenschr*. 2014;126(13-14):435-8. Doi:10.1007/s00508-014-0561-1.
50. Jurkolow G, Fuchs-Buder T, Lemoine A, Raft J, Rocq N, Meistelman C. [Prolonged phase II neuromuscular blockade following succinylcholine administration]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2014;33(3):176-7. Doi:10.1016/j.annfar.2013.12.017.
51. Yu R, Guo Y, Dan Y, Tan W, Mao Q, Deng G. A novel mutation in the BCHE gene and phenotype identified in a child with low butyrylcholinesterase activity: a case report. *BMC Med Genet*. 2018;19(58). Doi: 10.1186 / s12881-018-0561-5.
52. Robles A, Michael M, McCallum R. Pseudocholinesterase Deficiency: What the Proceduralist Needs to Know. *Am J Med Sci*. 2019;357(3):263-7. Doi:10.1016 / j.amjms.2018.11.002.
53. Delacour H, Dedome E, Courcelle S, Hary B, Ceppa F. Déficit génétique en butyrylcholinestérase. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016;74(3):279-85. Doi:10.1684/abc.2016.1141.