



## **DÉFICIT DE PSEUDOCOLINESTERASA Y TERAPIA ELECTROCONVULSIVA**

### **PSEUDOCHOLINESTERASE DEFICIENCY AND ELECTROCONVULSIVE THERAPY**

Laura Saiz Cortés

Guillermo Pérez Mora

Dulcinea Vega Dávila

[lsaizcortes@gmail.com](mailto:lsaizcortes@gmail.com)

Déficit de pseudocolinesterasa. *Apnea.TEC*

#### **RESUMEN**

En la anestesia de pacientes con Terapia electroconvulsiva, el relajante muscular que más se utiliza es la succinilcolina. En caso de pacientes con déficit u atipicidad de la pseudocolinesterasa, el relajante muscular succinilcolina tendrá dificultades en metabolizarse, pudiendo producirse una apnea succinilcolínica tras anestesia. Además, debido a la baja incidencia de esta anomalía, que como explicaremos puede ser adquirida o hereditaria, en la mayoría de protocolos preanestésicos no se incluye su estudio. La pseudocolinesterasa, se encuentra presente principalmente en el hígado, plasma y sistema nervioso. Puede presentarse en cantidades menores en diferentes situaciones patológicas. En algunos sujetos pequeñas disminuciones de la inactivación de la succinilcolina, producen un gran incremento del fármaco en la placa neuromuscular. En este trabajo hacemos una revisión del déficit de pseudocolinesterasa, sus diferentes alteraciones por variantes genéticas, su clínica y diagnóstico (tanto de las alteraciones cuantitativas como de las cualitativas). Revisaremos la importancia de esta alteración en pacientes con criterios de TEC, así como las alternativas que la bibliografía ofrece a lo largo de la historia para mantenimiento de un tratamiento eficaz, en muchos casos siendo la última opción del paciente, así como recomendaciones actuales de manejo.

# DÉFICIT DE PSEUDOCOLINESTERASA Y TERAPIA ELECTROCONVULSIVA

## INTRODUCCIÓN

Desde el primer tratamiento con Terapia ElectroConvulsiva (TEC) por Cerletti y Bini en 1938, esta técnica ha ido cobrando importancia como herramienta terapéutica en la práctica psiquiátrica. Aunque sus indicaciones son múltiples, debido a su rapidez de acción y eficacia, puede ser el tratamiento de elección en cuadros psiquiátricos graves como la catatonía, la depresión, el trastorno bipolar y las psicosis (Tharyan et al, 2005; Bertolín et al, 2017).

Además, la TEC ha demostrado ser globalmente la alternativa terapéutica más efectiva (70-85% de respuesta) en los cuadros depresivos graves, por encima de los fármacos antidepressivos, siendo en las depresiones psicóticas o con alto riesgo de suicidio, para muchos autores, el tratamiento de primera elección (Carney et al, 2003; Gelenberg et al, 2010).

Tras lo expuesto, es evidente la trascendencia de la TEC en la patología psiquiátrica grave. Un reciente estudio nacional informa que el número de centros que disponen de TEC en España es uno de los más elevados entre los países occidentales. El 54,9% de las unidades que incluyen en su estudio aplicaban TEC, resultando en una tasa de aplicación de 0,66 por 10.000 habitantes, aunque existen amplias variaciones en las tasas de aplicación entre comunidades autónomas (Sanz-Fuentenebro et al, 2017).

Pese a no existir contraindicaciones absolutas de la técnica, sí que existen condiciones que la desaconsejan y otras que la dificultan. Explicada su efectividad, llegando a ser en ocasiones la única alternativa de recuperación del paciente, se deberían aunar esfuerzos en minimizar la repercusión de dichas condiciones, entre ellas disminuir las complicaciones secundarias. Entre las complicaciones respiratorias más relevantes de la TEC destacan los episodios de desaturación (saturación de oxígeno inferior a 90%), la apnea prolongada, la exacerbación asmática, la obstrucción de la vía aérea en pacientes con apnea, la neumonía broncoaspirativa, el broncoespasmo y el laringoespasmo. La incidencia de la desaturación en la TEC está en torno al 30% y se relaciona con convulsiones mayores de 45 segundos y un mayor índice de masa corporal. La apnea prolongada es infrecuente y se relaciona con la duración de la convulsión, las condiciones previas del paciente y el déficit de la pseudocolinesterasa (Bernardo et al, 2018), siendo este último el foco de nuestro trabajo.

En la TEC el uso de fármacos anestésicos es breve, aunque muchos pacientes experimentan significantes fluctuaciones en los parámetros fisiológicos, por lo que se le recomienda a la Anestesiología clínica un adecuado conocimiento del tratamiento farmacológico que implica la técnica (Mayo et al, 2010).

## DÉFICIT DE PSEUDOCOLINESTERASA Y TERAPIA ELECTROCONVULSIVA

En la práctica anestésica habitual de la TEC, además del anestésico se utilizan relajantes musculares. El más frecuentemente utilizado es el suxametonio/succinilcolina. Su mecanismo de acción se lleva a cabo mediante unión a los receptores nicotínicos postsinápticos, semejando a las moléculas de acetilcolina (el neurotransmisor fisiológico) y bloqueando la transmisión del impulso nervioso, siendo después hidrolizada por la pseudocolinesterasa (enzima de síntesis hepática, y que se encuentra en hígado, plasma y sistema nervioso).

En el organismo existen dos tipos de colinesterasa:

- a) la acetilcolinesterasa (colinesterasa verdadera, o colinesterasa específica de tipo E) y
- b) la pseudocolinesterasa (o colinesterasa plasmática, también denominada butirilcolinesterasa o colinesterasa de tipo S).

La acetilcolinesterasa se encuentra en la sustancia blanca del sistema nervioso central, en los ganglios colinérgicos, las placas neuromotoras colinérgicas, en sinapsis ganglionares de la estructura neuromuscular y en eritrocitos (Wittaker et al, 1986). Metaboliza la acetilcolina, que es un neurotransmisor de la placa motora, limitando la transmisión del impulso nervioso. La pseudocolinesterasa se sintetiza en los hepatocitos y está presente en casi todos los tejidos salvo en los eritrocitos, se encarga de degradar la succinilcolina y otros fármacos como el mivacurio. Una vez en el organismo, la succinilcolina es hidrolizada de forma rápida en el torrente sanguíneo, quedando tan solo entre el 5-10% de la dosis administrada, que será la que alcanzará la placa neuromuscular.

Hay determinadas situaciones fisiológicas que conducen a una disminución de la pseudocolinesterasa, aunque tienen menor repercusión que las disminuciones congénitas (patológicas). Entre ellas se encuentran: obesidad, embarazo, puerperio y recién nacidos. Entre las situaciones patológicas que disminuyen la actividad de la pseudocolinesterasa se encuentran: hepatopatías, uremia, malnutrición, cáncer, insuficiencia renal crónica, infecciones agudas, hipotiroidismo, cirugía extracorpórea y quemaduras extensas. También existe disminución de la función de la pseudocolinesterasa por fármacos al competir con la succinilcolina para ser metabolizados por la pseudocolinesterasa: procaína, anticonceptivos, propranolol, ecotiofato, IMAO, aprotinina, antidepresivos (sertralina, amitriptilina, fluoxetina), citotóxicos alquilantes y metoclopramida (Bang et al, 1990).

La prevalencia del déficit de pseudocolinesterasa en la población está entre el 5-19%, y puede ser cualitativo y cuantitativo. En la alteración genética se encuentran implicados al menos dos loci (E1 y E2), con al menos dos variantes conocidas en cada uno (Kramer et al, 1991). La alteración homocigota afecta a 1 entre 3200-5000 personas y la heterocigota a 1 entre 25-480 personas (Williams et al, 2007).

## DÉFICIT DE PSEUDOCOLINESTERASA Y TERAPIA ELECTROCONVULSIVA

Los pacientes con déficit de pseudocolinesterasa son generalmente asintomáticos, y solo tiene expresión clínica mediante la aparición de apnea succinilcolínica, tras la administración de succinilcolina, por imposibilidad de metabolizar este fármaco. Esto es porque se produce un gran incremento del fármaco en la placa neuromuscular, bloqueando esta misma durante más tiempo por incapacidad de ser hidrolizada por la pseudocolinesterasa deficiente y/o atípica, permaneciendo en las terminaciones neuromusculares más de 90 minutos.

En reciente consenso español sobre la TEC (Bernardo et al, 2018), recomiendan: "una vez el paciente se encuentre inconsciente, administrar la succinilcolina a dosis de 0,5-1 mg/kg". El uso adecuado de relajantes musculares en TEC reduce la contracción muscular sin inducir una parálisis completa. Puede ser útil una leve actividad motora convulsiva residual para confirmar que se ha producido la crisis, mientras que la total parálisis prolonga innecesariamente el procedimiento (Mirzakhani et al, 2012). No se recomienda el uso de succinilcolina en los pacientes con riesgo de hiperpotasemia (como en el síndrome neuroléptico maligno, arritmias y en pacientes con encamamiento prolongado en la unidad de cuidados intensivos o unidades de reanimación por el posible incremento de receptores nicotínicos de acetilcolina de tipo inmaduro), déficit de pseudocolinesterasa, glaucoma de ángulo cerrado o historia susceptible de hipertermia maligna (Mayo et al, 2010; Mirzakhani et al, 2012).

El tratamiento de la apnea consiste en mantener el soporte ventilatorio y una sedación suave hasta que se reestablezca un patrón respiratorio adecuado.

En la actualidad y debido a una disminución del consumo de recursos, se han eliminado de las pruebas de examen complementarias la determinación de las colinesterasas, aunque en algunos centros se sigue manteniendo en protocolo preoperatorio de anestesia para TEC. La American Psychiatric Association (APA) recomienda la realización de screening en casos donde exista sospecha de alto riesgo (APA, 2008). Aunque en general, el screening de colinesterasa atípica no se recomienda debido a la baja incidencia (Kramer et al, 1991).

La sospecha clínica se basa en el no restablecimiento de la respiración espontánea tras administrar dosis normales de succinilcolina. Se debe confirmar siempre mediante un estimulador de nervios periféricos. Se recomienda la monitorización del bloqueo neuromuscular, mediante tren de cuatro. Si la relación entre los cuatro estímulos aplicados es 0,9 o superior, no hay bloqueo residual (el paciente carece de efecto bloqueante). En estos casos se recomienda obtener niveles de la colinesterasa en sangre (Bernardo et al, 2018), permitiéndonos hacer un diagnóstico entre una alteración cuantitativa o cualitativa.

## **DÉFICIT DE PSEUDOCOLINESTERASA Y TERAPIA ELECTROCONVULSIVA**

En este último caso, existen trabajos donde recomendaban confirmar el diagnóstico con dibucaína, obteniéndose diferente grado en la inhibición en caso de pseudocolinesterasa (Kramer et al, 1992) (sería patológica la cifra menor del 80%, sospechando heterocigoto de 40-70% y homocigoto en menores 30% (Williams et al, 2007)). No existe posibilidad de realizar estas pruebas en todos los hospitales, precisándose su remisión a otros centros, lo cual puede aumentar el coste y el tiempo de diagnóstico (Williams et al, 2007).

En la literatura nos encontramos con casos clínicos publicados, explicando manejo en el diagnóstico y abordaje terapéutico. Riesenman y colaboradores (1992) presentan el caso de una paciente con depresión bipolar, que realiza apnea succinilcolínica de 18 minutos. Ante la brevedad del período de apnea se sospechó que podría tratarse de un subtipo heterocigoto de alteración de la pseudocolinesterasa, más que un déficit de la misma. En la discusión hacen referencia a diferentes etiologías de la apnea succinilcolínica, desde exceso de relajante, fármacos que inhiben la pseudocolinesterasa, trastornos neuromusculares y, como en el caso que nos ocupa, por disminución de la hidrólisis de succinilcolina por alteración de la pseudocolinesterasa. Sugieren que la duración de la apnea está relacionada con el tipo de alteración genética, así en la pseudocolinesterasa homocigota la actividad de la pseudocolinesterasa está muy reducida, resultando una apnea de horas de evolución que requiere intubación y ventilación mecánica. Si la apnea es corta sugieren alteración heterocigota, lo cual es mucho más frecuente.

En 1991, Kramer y colaboradores, publicaron otro caso clínico con apnea prolongada tras anestesia por TEC debido a déficit de pseudocolinesterasa. Se trataba de un paciente de 62 años con diagnóstico previo de depresión, y que ya había sido tratada con anterioridad mediante TEC, sin que se hubieran descrito incidencias hasta ese momento. En dicho proceso descrito, presentó un cuadro de apnea de 80 minutos de duración tras la primera sesión de TEC. El diagnóstico se confirmó tras analíticas, orientándose hacia un tipo homocigoto del déficit tanto por el déficit de pseudocolinesterasa en sangre como por el número de dibucaína. Ante la evidencia de patología subyacente, se decidió continuar TEC administrándose atracurio como alternativa.

Existen otros artículos previos que ya optaban por no renunciar a la TEC como terapia, optando también por alternativa con atracurio, relajante muscular no despolarizante (Hicks et al, 1987; Stack et al, 1988; Kramer et al, 1991).

Otro caso clínico publicado, algo más recientemente (Williams et al, 2007), describe a un paciente de 67 años con depresión grave con síntomas psicóticos y resistente a psicofármacos. Tras primera sesión de TEC indicada se produce una apnea de dos horas.

## **DÉFICIT DE PSEUDOCOLINESTERASA Y TERAPIA ELECTROCONVULSIVA**

El test de dibucaína fue de 19%, siendo lo normal más de 70% y los niveles de pseudocolinesterasa en sangre fueron de 375 IU/L, siendo la referencia de normalidad el rango entre 3342 hasta 7582 IU/L. En esta ocasión se decide continuar con TEC pero ya se utiliza rocuronio (relajante muscular no despolarizante de duración intermedia) como alternativa (si bien utilizaban para revertir neostigmina y glicopirrolato), ante posibles secundarismos de atracurio (hipotensión, broncoconstricción...).

Hay autores que defienden la succinilcolina a dosis bajas (Riesenman et al, 1992), aunque actualmente muchos optan por los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (Kramer et al, 2011; Bernardo et al, 2018), sugiriendo el rocuronio y su antagonista directo (sugammadex) (Bernardo et al, 2018).

El estudio genético se debe hacer en aquellos casos que sí que han presentado alguna respuesta anómala a succinilcolina e incluso a otros bloqueantes neuromusculares como el mivacurio. Es importante valorar si el déficit es homocigoto o heterocigoto (Williams et al, 2007).

La TEC es una herramienta útil en psiquiatría y debemos conocer posibles incidencias en relación con su aplicación o con la preparación anestésica que conlleva. En el caso de un déficit o alteración de la pseudocolinesterasa existen herramientas diagnósticas y alternativas terapéuticas que permiten continuar con el tratamiento con TEC. Aunque el riesgo de TEC no aumente dadas las alternativas actuales y no parece quedar claro la necesidad de reconsiderar el consentimiento informado (Williams et al, 2007), el paciente debe estar informado en todo momento de la aparición de esta alteración y sus consecuencias para poder decidir en consecuencia. Para favorecer el manejo clínico de esta alteración, se recomienda una adecuada coordinación con el equipo de Anestesia.

## DÉFICIT DE PSEUDOCOLINESTERASA Y TERAPIA ELECTROCONVULSIVA

### BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association. (2008). The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging (A task force report of the American Psychiatric Association). American Psychiatric Pub.
- Bang U, Viby-Mogensen J, Wiren JF. The effect of bambuterol on plasma cholinesterase activity and suxametonium-induced neuromuscular blockade in subjects heterozygous for abnormal plasma cholinesterase. *Acta Anesthesiol Scand*. 1990;34:600-4.
- Bernardo, M., González-Pinto, A., Urretavizcaya M. (2018). Consenso español sobre la terapia electroconvulsiva TEC.
- Bertolín Guillén, J. M., Henández de Pablo, M. E., & Sáez Abad, C. (2001). Terapia electroconvulsiva: una estrategia terapéutica de segunda línea para la esquizofrenia [fe de erratas publicada en *Ges Clin Sanit* 2003; 5: 7]. *Ges Clin Sanit*, 3, 120.
- Carney, S., Cowen, P., Geddes, J., Goodwin, G., Rogers, R., Dearness, K., ... & Harvey, A. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*.
- Gelenberg, A. J., Freeman, M. P., Markowitz, J. C., Rosenbaum, J. F., Thase, M. E., Trivedi, M. H., & Schneck, C. D. (2010). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder third edition. *The American Journal of Psychiatry*, 167(10), 1.
- Hicks, F. G. (1987). ECT Modified by Atracurium. *Convulsive therapy*, 3(1), 54-59.
- Kramer, B. A., & Afrasiabi, A. (1991). Atypical cholinesterase and prolonged apnea during electroconvulsive therapy. *Convulsive therapy*.
- Mayo, C., Kaye, A. D., Conrad, E., Baluch, A., & Frost, E. (2010). Update on anesthesia considerations for electroconvulsive therapy. *Middle East journal of anaesthesiology*, 20(4), 493-498.
- Mirzakhani, H., Welch, C. A., Eikermann, M., & Nozari, A. (2012). Neuromuscular blocking agents for electroconvulsive therapy: a systematic review. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 56(1), 3-16.
- Prieto, R. F., Bravo, A. R., Carmona, G. C., & Jiménez, M. C. (2011). Papel de las colinesterasas plasmáticas. Actualización. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 58(8), 508-516.
- Riesenman, J. P., & Matthew, R. T. (1992). Heterozygous atypical cholinesterase: Management during ECT. *Convulsive therapy*.

## **DÉFICIT DE PSEUDOCOLINESTERASA Y TERAPIA ELECTROCONVULSIVA**

- Sanz-Fuentenebro, J., Vera, I., Verdura, E., Urretavizcaya, M., Martínez-Amorós, E., Soria, V., & Bernardo, M. (2017). Patrón de uso de la terapia electroconvulsiva en España: propuestas para una práctica óptima y un acceso equitativo. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 10(2), 87-95.
- Stack, C. G., Abernethy, M. H., & Thacker, M. (1988). Atracurium for ECT in plasma cholinesterase deficiency. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 60(2), 244-245.
- Tharyan, P., & Adams, C. E. (2005). Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Williams, J., Rosenquist, P., Arias, L., & McCall, W. V. (2007). Pseudocholinesterase deficiency and electroconvulsive therapy. *The journal of ECT*, 23(3), 198-2000.
- Whittaker M. Cholinesterase. *Monographs in Human Genetics*. Vol 11. New York: Karger; 1986.