

Dosificación de la colinesterasa como examen preoperatorio de rutina

DR. EFRAÍN FLORES ESCÁRZAGA *
QUÍM. FÉLIX ERALES CÓRDOVA **
DRA. RUBY ALVAREZ ***

INTRODUCCIÓN

LA determinación de las enzimas constituye actualmente un elemento indispensable para el diagnóstico. Algunas son inespecíficas, pero otras suelen ser indicadores muy sensibles de una afección. La colinesterasa es una enzima con función específica en la conducción nerviosa, pero además cataliza la hidrólisis de los relajantes musculares más frecuentemente usados en anestesia.

En este trabajo, se hará una breve revisión de los conceptos fisiopatológicos de la colinesterasa, se analizarán los resultados obtenidos en una serie de dosificaciones de la enzima efectuadas en nuestro Hospital y se discutirá la indicación de su uso rutinario en el examen preanestésico.

Conceptos fisiopatológicos

La acetilcolina es el neurotransmisor fisiológico que permite la función normal

del sistema colinérgico, la principal característica de la molécula es la fracción amonio cuaternario (+) que es responsable de la acción fisiológica y el grupo carboxilo (fracción éster) cuya presencia permite un rápido rompimiento de la molécula. La acetilcolina es liberada por los impulsos nerviosos de las neuronas colinérgicas hacia la hendidura sináptica y es atraída por el receptor colinérgico en virtud de la diferente carga iónica^{1,2} despolarizándolo y estimulando su acción (contracción en el caso del tejido muscular). En unas cuantas centésimas de segundo, la colinesterasa que se encuentra en la sinápsis o en la placa neuromuscular, cataliza la hidrólisis de la acetilcolina, la convierte en colina y acetato e inactiva su efecto, permitiendo que el receptor pueda ser estimulado por nuevos impulsos. Otras sustancias cuya molécula contenga amonio cuaternario, son atraídas por la membrana del efector colinérgico e inactivadas por la acción catali-

* Anestesiólogo de la Clínica Regional del ISSSTE en Cd. Juárez, Chih., México.

** Jefe del Laboratorio de la Clínica Regional del ISSSTE en Cd. Juárez, Chih., México.

*** Médico Interno de la Clínica Regional del ISSSTE en Cd. Juárez, Chih., México.

tica de la colinesterasa, así sucede con los relajantes despolarizantes como la succinilcolina cuya molécula es muy parecida a la acetilcolina y al igual que ella despolariza la membrana efectora colinérgica y es inactivada por la colinesterasa aunque a una velocidad mucho menor (de 5 a 15 minutos); cuando por alguna razón la colinesterasa está ausente, disminuida o debilitada, la despolarización o sea el bloqueo neuromuscular se prolonga, ocasionando apnea sin depresión respiratoria central. De ahí la importancia de conocer la cantidad o calidad de la colinesterasa en pacientes que van a ser sometidos a intervenciones quirúrgicas con este tipo de relajantes musculares ^{7,9,11,13}.

Nomenclatura

Existen en el cuerpo humano, dos enzimas o familias de enzimas que catalizan la hidrólisis de los ésteres de la colina ^{3,4,11}. Una se encuentra principalmente en tejido nervioso, y musculoesquelético, y en bajas concentraciones en glóbulos rojos y otros tejidos. Esta enzima hidroliza la acetilcolina muy rápidamente y es conocida como "acetilcolinesterasa" o colinesterasa verdadera.

El segundo grupo está ampliamente distribuido en el cuerpo incluyendo el plasma; estas enzimas no sólo hidrolizan la acetilcolina sino también un amplio espectro de ésteres no colínicos. No se le conoce función específica, se piensa que sea una barrera para inactivar la acetilcolina que pudiera escapar de las sinápsis hacia el plasma. Este grupo es conocido como pseudocolinesterasa o falsa colinesterasa (cuadro I).

De más importancia son las variantes atípicas de la pseudocolinesterasa cuya actividad está ausente o debilitada.

La pseudocolinesterasa puede ser separada en algunas especies de moléculas o isoenzimas, por electroforesis y por su sensibilidad a varios inhibidores, en particular fluoruro o dibucaina. Investigando a gran número de personas con estos inhibidores se ha sugerido ^{4,5} que la estructura molecular de la forma común de pseudocolinesterasa está controlada por un gene con cuatro alelos. Cada alelo es responsable de la producción de una isoenzima diferente. Una de estas isoenzimas tiene actividad normal; las otras tres la tienen disminuida o ausente. Alrededor del 94 por ciento de la población es homocigótica (dos alelos idénticos) para el alelo de pseudocolinesterasa normal. Otro 5 por ciento tiene un alelo normal y uno anormal. Estos heterocigotos tienen niveles de colinesterasa normal pero la presencia del gene atípico puede ser detectado por estudios cuidadosos con inhibidores. Los individuos que tienen dos alelos anormales (idénticos o diferentes, pero ambos atípicos) comprenden menos del 0.1 por ciento de la población, tienen niveles de colinesterasa disminuidos o ausentes y son incapaces de hidrolizar a la succinilcolina.

Hay una forma de pseudocolinesterasa adicional ⁵ controlada por un gene enteramente diferente, el cual se observa en sólo el 10 por ciento de la población. Estos individuos tienen una banda de actividad electroforética extra y su actividad enzimática está incrementada (cuadro II).

Anticolinesterasas.—Ambas enzimas son inhibidas por los alcaloides de prostigmina

CARACTERISTICAS DE LAS COLINESTERASAS

(Molécula proteínica de peso molecular entre 200,000 y 250,000)

	Nombres
I. U. B. Núm. 3117	I. U. B. Núm. 3118
Colinesterasa verdadera	Pseudocolinesterasa
Tipo I o de células rojas	Tipo II o colinesterasa sérica
Acetilcolinesterasa	Acilcolinesterasa
Acetilhidrolasa de la acetilcolina	Acilhidrolasa de la acetilcolina

	Origen
Eritrocitos	Plasma
Terminaciones nerviosas	Hígado
Pulmones	Páncreas
Bazo	Corazón
Materia gris del cerebro	Substancia blanca del cerebro
Utero, trompas, ovario	

	Substratos
Acetilcolina +	+
Acetil beta metilcolina +	—
Butirilcolina —	+
Benzoilcolina —	+
	Actividad contra esteres comunes
Succinilcolina +	+
Esteres del acido para-amino benzoico (Procaina, Tetracaina) +	+

	Preparaciones
Sangre oxalatada	Suero sanguíneo

	Valores normales (Mitchel)	
0.39 a 1.10	(En mujeres 10 por ciento menos)	0.24 a 1.54

	Estabilidad
	En temperatura ambiente 24 horas
	En refrigeración 60 días

CUADRO I**PSEUDOCOLINESTERASAS ATÍPICAS**
(Variantes genéticas)

A. Homocigoto normal.	Actividad colinesterásica normal. Núm. de dibucaina (DN) 78 por ciento. Frecuencia 94 por ciento de la población.
B. Heterocigoto normal.	Actividad colinesterásica normal o ligeramente disminuida. DN 60 por ciento. Frecuencia 5 por ciento.
C. Homocigoto anormal.	Actividad colinesterásica muy disminuida o nula. DN 16 por ciento. Frecuencia 0.1 por ciento.
D. Pseudocolinesterasa de acción incrementada.	Un gene diferente electroforéticamente. Frecuencia 10 por ciento.

CUADRO II

y fisostigmina, los que contienen nitrógeno cuaternario como la colina, se unen al sitio esteárico de la enzima por 30 a 40 minutos, estos actúan por transferencia ácida² (Savarse y Kitz). El edrofonio es un inhibidor prostético. Un tercer tipo de anticolinesterasa es el irreversible o inhibidor tipo organofosfato, siendo importantes el parathion, el malathion y el disopropilfosfluoridato. El grupo fosforil se une firmemente a la enzima en el grupo acilo, así que evita la unión de la acetilcolina (cuadro III) en envenenamientos por estas sustancias. La actividad de la enzima sérica disminuye más rápidamente que la eritrocítica. Un 40 por ciento de disminución en la actividad enzimática ocurre antes de que se establezcan otros síntomas, y una caída del 80 por ciento se requiere para que aparezcan síntomas neuromusculares severos. Niveles cercanos a cero hacen imperativo el tratamiento de emergencia con reactivadores de la enzima como piridina 2 aldoxima⁴ (Norbert W. Tietz). La enzima sérica es también inhibida por una gran variedad de compuestos y afec-

ciones como enfermedades hepáticas, donde disminuye hasta un 70 por ciento: infecciones agudas, embolismo pulmonar, distrofia muscular, infarto de miocardio, etc. (cuadro IV)^{3,5,7,8,12,14}.

CONDICIONES CARACTERIZADAS POR NIVELES ANORMALES DE COLINESTERASA

- I. **Colinesterasa disminuida**
 - A. Discolesterinemia genética.
 - B. Venenos e insecticidas con fosfatos orgánicos.
 - C. Medicamentos: alcaloides de prostigmina, anestésicos locales derivados de ésteres del ácido paraminobenzoico, ciclofosfamida, fenotiazinas, sales biliares, citrato de flúor, anovulatorios.
 - D. Enfermedades hepáticas: hepatitis, cirrosis, carcinoma metastásico, insuficiencia cardíaca congestiva, abscesos amibianos y bacterianos.
 - E. Cardiopatía isquémica: Infarto de miocardio.
 - F. Afecciones que disminuyen la albúmina sérica: Desnutrición, anemias, infecciones, etc.
 - G. Dermatomiositis.
- II. **Colinesterasa elevada**
 - A. Enfermedades que cursan con aumento de producción de albúmina: (Nefrosis, preeclampsia, etc.).
 - B. Anemia perniciosa.

ANTICOLINESTERASAS

Acetilcolinesterasa	Pseudocolinesterasa
Inhibidores prostéticos (Edrofonium)	
40'	40'
Transferencia ácida (Neostigmina) (Piridostigmina, Fisostigmina)	
Irreversible	Irreversible
Organofosfato (Malathion, Parathion) (Diisopropylfosfluoridato, Fosfoline)	
Otras (Mylaxen) (Tacryne)	

CUADRO III

CUADRO IV

MATERIAL Y MÉTODO

Se practicaron 112 dosificaciones de colinesterasa a pacientes programados para intervenciones quirúrgicas, en el Hospital Regional del ISSSTE de Ciudad Juárez, durante los meses de septiembre a noviembre de 1975; 82 (73 por ciento) correspondieron al sexo femenino y 30 (27 por ciento) al masculino. Las edades fluctuaron entre tres meses el menor y 80 años el mayor y las intervenciones quirúrgicas solicitadas correspondieron:

Cirugía general 28 casos; gineco obstetricia 26; otorrinolaringología 23; ortopedia 15; urología 11; gastroenterología seis; neurología dos y oftalmología uno.

La colinesterasa se dosificó en nuestro laboratorio con la prueba científica *Merck 1 Test*. Los valores normales con esta técnica son de 3.0 a 8.0 U.I./mililitro. El sustrato utilizado fue butiril colina (una unidad internacional es la cantidad de colinesterasa necesaria para transformar un milimol de sustrato en un minuto y en condiciones estándar).

Los resultados subnormales fueron evaluados y se distribuyeron según edad, sexo y hallazgos de patología concomitante.

RESULTADOS

El 16 por ciento de los exámenes practicados resultaron alterados; siete casos (6.2 por ciento) con valores elevados y 11 (9.82 por ciento) tenían cifras de colinesterasa inferiores al límite normal (cuadros V y VI). De los 82 casos correspondientes al sexo femenino 6 (7.3 por ciento) presentaron cifras subnormales, en contraste al grupo masculino, en que cinco casos (16.66 por ciento) resultaron disminuídos.

Cuarenta pacientes (35.7 por ciento) eran de edades menores de 15 años y 72 mayores de 16 años (64.3 por ciento). En el primer grupo sólo se presentaron dos casos subnormales, mientras que en el segundo grupo fueron nueve. Al relacionar los resultados subnormales con otros hallazgos patológicos, encontramos que cuatro pacientes (36.36 por ciento) tenían diagnóstico de cardiopatía isquémica, tres (27.7 por ciento) padecían diabetes avanzada, dos (18.18 por ciento) presentaron tiempo de protrombina prolongado con actividad menor al 60 por ciento del testigo. En un caso programado para legrado biopsia por probable carcinoma cervicouterino, la transaminasa glutámica oxalacética estaba elevada.

DISCUSIÓN

Las afecciones que cursan con producción acelerada de albúmina, en la anemia perniciosa y en el 10 por ciento de la población que tiene el gene característico, presentan actividad colinesterásica aumentada. En nuestra serie correspondió al 6 por ciento a pesar de que hicimos investigación intencionada buscando la patología

**RESULTADOS ELEVADOS DE COLINESTERASA Y
RELACION CON OTROS HALLAZGOS**

Colinesterasa	Edad	Sexo	Operación solicitada	Hallazgos
10.1	4	Masc.	Amigdalectomía	LDH + Paludismo, Brucelosis.
9.1	3	Fem.	Laringectomía	
9.1	4	Fem.	Amigdalectomía	
8.2	7	Masc.	Amigdalectomía	
8.2	66	Fem.	Hernioplastia	
8.2	24	Fem.	Apendicectomía	
8.2	36	Fem.	Salpingoclasia	

CUADRO V

Colinesterasa	Edad	Sexo	Operación	Cardiopatía	Diabetes	Protrombina	Otros
1.13	11	Masc.	Amigdalectomía				
1.40	48	Masc.	Amputación	+	+		
1.40	79	Fem.	Gastrectomía	+			
2.45	74	Masc.	Amputación	+	+		
2.39	28	Masc.	Colecistectomía			+	
2.39	52	Fem.	Legrado, biopsia			+	TGO +
2.62	47	Masc.	Hernioplastia	+			
2.83	13	Fem.	Amigdalectomía				
2.92	29	Fem.	Colecistectomía				
2.67	27	Fem.	Salpingoclasia				
1.71	29	Fem.	Salpingoclasia		+		
T o t a l :				36.36 por ciento	27.27 por ciento	18.18 por ciento	

CUADRO VI

señalada; no encontramos datos que permitieran una correlación clínica; tal vez se trate de pacientes con hipercolinesterinemia genética aunque sólo un estudio electroforético pudiera demostrarlo. Es más importante desde el punto de vista de la anestesia, el estudio de los resultados subnormales; cerca del 10 por ciento (11 casos) estaban disminuídos. De ellos sólo dos casos (1.7 por ciento) correspondieron a adolescentes y ninguno a niños (la colinesterasa sérica se encuentra disminuída hasta un quinto de lo normal en el recién nacido y aumenta a cifras del adulto a los dos meses de edad^{10,3}). Proporcionalmente hubo predominio de hipocolinesterinemia en el sexo masculino (16.66 por ciento contra 7.3 por ciento del sexo femenino), siendo que los valores normales en la mujer son un 10 por ciento menores que el hombre¹⁴.

En dos casos de adolescentes programados para amigdalectomía, no hubo relación entre los valores subnormales de colinesterasa y la patología clínica. Posiblemente la prueba del número de dibucaína nos pudiese revelar la presencia de genes heterocigotos en estos pacientes. En los otros nueve casos los resultados coinciden con afecciones tales como cardiopatía isquémica,

trastornos hepáticos y carcinomatosis como lo establece la literatura aunque nos encontramos con tres casos (27.2 por ciento) de diabetes descontrolada con glucemias superiores a 500 mgs. por ciento; dos pacientes programados para amputación por isquemia diabética y una salpingoclasia también con diabetes avanzada cuyos valores de colinesterasa sérica estaban muy disminuídos.

El último objetivo de nuestro trabajo consiste en discutir el valor de la dosificación de colinesterasa como examen preoperatorio de rutina, para que pueda justificar su uso rutinario en el preoperatorio.

Además de satisfacer los requisitos comunes a todo examen clínico como es inocuidad, repetibilidad y utilidad, la dosificación de colinesterasa sérica debe ser un procedimiento técnicamente sencillo, tanto en la toma de muestras como en la realización del mismo; debe ser económico y debe ser útil a todos los procedimientos quirúrgicos y anestésicos. El precio de este examen en E.U.A. es de \$9.00 Dlls. en nuestro País cuesta más, lo que es gravoso para la mayoría de los pacientes en nuestro medio⁶. En cuanto al último requisito, hemos de considerar que no es

útil para todos los procedimientos anestésicos; puesto que en anestésias locales, regionales y en las generales que no utilizan relajantes despolarizantes su indicación resulta insostenible. A menos que se trate de pacientes expuestos a venenos organofosfóricos en donde su indicación es más bien médica que quirúrgica, de acuerdo con lo anterior, no creemos justificable el uso rutinario de este examen; sin embargo pensamos que tiene un gran valor en los casos específicamente indicados que según nuestro criterio pudieran ser los siguientes:

A. Pacientes programados a cualquier tipo de cirugía bajo cualquier procedimiento de anestesia pero con antecedentes de exposición a venenos organofosfóricos (agricultores, fumigadores, obreros de industrias químicas, soldados expuestos a gases de guerra, etc.).

B. Indicación imperativa de succinilcolina como relajante muscular en pacientes con:

1. Antecedentes familiares de discolinesterinemia.
2. Antecedentes anestésicos de curarización prolongada.
3. Antecedentes medicamentosos con inhibidores de colinesterasa.
4. Afecciones hepáticas (hepatitis, cirrosis, alcoholismo, abscesos, etc.).
5. Cardiopatía isquémica (infarto de miocardio).

6. Infecciones agudas (apendicitis, pancreatitis, neumonía, etc.).
7. Desnutrición y anemia.
8. Dermatomiositis.
9. Diabetes grave no controlada.

Las consideraciones anteriores demuestran la importancia que tiene el estudio clínico en los pacientes programados para cualquier acto quirúrgico. Una historia clínica anestésica cuidadosa debe complementar siempre el expediente del paciente quirúrgico y serán los datos de la misma historia los que en última instancia indicarán los exámenes de laboratorio que deban hacerse en el preoperatorio; tal es el caso de la dosificación de la colinesterasa.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se hace una revisión breve de los conceptos fisiopatológicos de la colinesterasa.

La dosificación de la colinesterasa sérica o pseudocolinesterasa es importante desde el punto de vista anestésico. Muchos factores la modifican. En nuestra serie el 10 por ciento tenían valores subnormales y el 6 por ciento valores elevados. De los casos subnormales, 36.6 por ciento padecían cardiopatía isquémica, 27.2 por ciento eran diabéticos graves descontrolados y 18.8 por ciento tenían afección hepática.

No se justifica como examen preoperatorio de rutina, se sugieren algunas indicaciones para dosificación de la enzima en el preoperatorio y se hace hincapié en la importancia de una historia clínica anestésica cuidadosa en los pacientes quirúrgicos.

BIBLIOGRAFIA

1. GUYTON, A. C.: *Tratado de fisiología médica*. Cuarta edición.
2. SAVERSE, J. J., y KITZ, R. J.: *Pharmacology of relaxants*. En: Refresner Course in Anesthesiology A.S.S., 1975.
3. SAUNDFORD, T.: *Clinical diagnosis by laboratory methodes*. 14 th, Edition, Davisohn and Henry Saunders, Philadelphia, U.S.A., 1969.
4. TIETZ, N. W.: *Fundamentals of clinical chemistry*. W. B. Saunders Co., 1970, pág. 420.
5. *Clinical significance of text availabeled on the Dupont automatic analizer*, 1975, pág. 36.
6. *Clinchem comments*. Clinchem. Laboratories, Boston, Mass., 1975.
7. SÁNCHEZ MARTÍNEZ R.; MARTÍNEZ, G., y FLORES, A.: *Apnea prolongada por succinilcolina*. Presentación de un caso. Rev. Mex. de Anest. 21:155, 1972.
8. WALKER, P. W.: *Cyclophosphamide cholinesterase an anesthesia*. Australian & New Zealand J. Med. 3:247, 1972.
9. LEE SON, R. N.: *Use of succinil coline in the presence of atypical cholinesterase*. Anesthesiology. 3:493, 1975.
10. MIECZYKAW, F., y GERTUE, F.: *Marx neonatal distribution of succinilcholine*. Anesthesiol. 44: 89, 1976.
11. ADRIANI, A.: *The cholinesterases; types and methodes of determination and assay and drugs they affect*. Appraisal of current concepts in anesthesiology, Vol. 3, 1966, pág. 225.
12. STOJANOV, S.: *Colinesterasa en las alteraciones del ciclo*. Zentralblat furgynaekology, 52: 1830, 1972.
13. GERCIS, D., y SOKO, L.: *Long effect of neuromuscular blocking agents on acetylcholine relase*. Proc. Sol. Exper. Biol. 138:693, 1971.
14. WALLACH, J.: *Interpretation of diagnostic tests*. Second Edition, Little Brown and Co., Boston, 1974.