

BLOQUEO NEUROMUSCULAR PROLONGADO EN RESPUESTA A SUCCINILCOLINA: REPORTE DE CASO Y ANÁLISIS GENÉTICO-POBLACIONAL DEL GEN BCHE EN UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN COLOMBIANA. INNOVACIÓN Y CREATIVIDAD

OMAR ECHEVARRÍA; CRISTIAN GAVIRIA; SOPHYA VILLAMIL; DANIEL SILGADO; MARIA PATIÑO-RATTIVA, FIORELLA MENDOZA; LUIS ALEJANDRO BARRIOS; NICOLAS CAICEDO; PAULA SAMPER; MARIA PAULA GOMEZ; GERMAN FRANCO-GRUNTORAD; CARLOS RESTREPO; DORA JANETH FONSECA-MENDOZA.



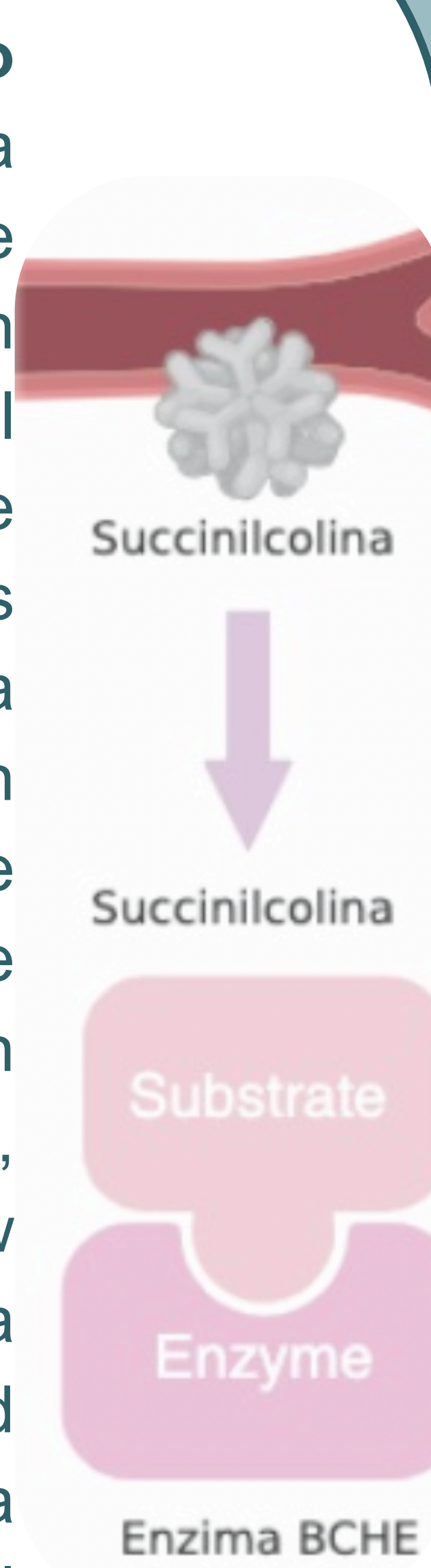
Universidad del
Rosario



Semillero del CIGGUR

INTRODUCCIÓN

El **bloqueo neuromuscular prolongado** (PNMB) por **succinilcolina** durante la anestesia es una condición médica de impacto que conduce a hospitalización prolongada que compromete la seguridad del paciente e impacta los costos en salud. Se han identificado **>75 variantes** moleculares en el gen BCHE (que codifica para la butirilcolinesterasa), asociadas con disminución enzimática y la aparición de PNMB. Este fenómeno ocurre principalmente en deficiencias graves de BChE (reducción >70%) con herencia autosómica recesiva, destacando las variantes comunes Kalow (c.1699G>A) y Atípica (c.293A>G). La identificación de personas con susceptibilidad genética representa un reto para la medicina personalizada. En este reporte se describe el caso de una paciente que presentó episodios inesperados y recurrentes de PNMB.



PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 49 años con antecedente de COVID-19 en mayo de 2021 que requirió intubación orotraqueal por 6 días, desarrollando posteriormente estenosis traqueal del 50%. Fue admitida en junio de 2021 con estridor laríngeo y tos, por lo que se realizó dilatación traqueal bajo anestesia general con succinilcolina, presentando un episodio de bloqueo neuromuscular prolongado y despertar tardío, refractario a neostigmina y atropina, lo que obligó a su ingreso en UCI y extubación diferida. En julio presentó recurrencia de los síntomas, realizándose una segunda dilatación traqueal, esta vez con anestesia total intravenosa sin succinilcolina, con recuperación rápida y sin complicaciones. Posteriormente, el comité quirúrgico indicó la colocación de un stent traqueal, procedimiento que se realizó bajo anestesia intravenosa sin incidentes.

METODOLOGÍA

Se obtuvo muestra de sangre para obtención de ADN genómico y plasma de una paciente con PNMB en quien se realizó análisis molecular y enzimático. Se usó un **microarreglo de SNPs** (polimorfismos de nucleótido simple) (eugenomics®) que involucró **15 genes** relacionados con farmacocinética y farmacodinámica de medicamentos usados en anestesia. Adicionalmente, en la paciente se realizó un análisis de secuenciación de exoma completo (**WES**) utilizando la plataforma MGISEq.

Para obtener los datos genético-poblacionales del gen *BCHE*, se usaron los archivos VCFs (*variant caller format*) obtenidos de la secuenciación de WES de **798 personas** sanas de la población colombiana. Se generó un *pipeline* bioinformático para identificar a) las variantes descritas en ClinVar y b) variantes raras patogénicas y probablemente patogénicas. Equilibrio de Hardy-Weinberg. Los datos obtenidos fueron comparados con los descritos en la base de datos pública de gnomAD ($p < 0,05$).

OBJETIVO

Realizar el análisis **farmacogenómico** en una paciente con PNMB y establecer el **perfil genómico** de *BCHE* en una muestra de la población colombiana.

RESULTADOS

En la paciente analizada se identificó una **actividad enzimática de BCHE** muy **reducida** (398 U/L, Vr: 2879-12669 U/L). El análisis farmacogenómico combinado de microarreglos de SNPs y WES permitió identificar la presencia de dos variantes moleculares en el gen *BCHE*, una común **c. 1699G>A (Kalow)** y una **rara c.435_436insG**, que explicaban la reacción no deseada al anestésico. Estos hallazgos determinan que la paciente presenta **deficiencia de butirilcolinesterasa**, una entidad **autosómica recesiva** relacionada con **PNMB**. Adicionalmente, este análisis farmacogenómico ampliado permitió la **detección** de otras **variantes accionables**.

La aproximación poblacional del gen BCHE evidenció para la **población colombiana 7 variantes** validadas en ClinVar reconocidas por su relación con la **deficiencia de BCHE** y **4 variantes raras** con predictores bioinformáticos que predicen una potencial **patogenicidad**. La **frecuencia alélica** demostró diferencias con otras poblaciones y **80%** de las variantes se presentan en frecuencias mayores.

CONCLUSIÓN

El análisis **farmacogenómico** ampliado permitió identificar la causa molecular del Bloqueo neuromuscular prolongado en respuesta a succinilcolina presentado por nuestra paciente. El hallazgo demuestra la importancia del **WES** en la identificación de **variantes raras** no contempladas en los microarreglos usualmente usados en estudios de farmacogenómica clínica.

Dada la implicación de variantes moleculares en *BCHE* en respuesta a medicamentos fue relevante la determinación de su **variabilidad genética** en el **país**, conocimiento que aporta a la implementación de la farmacogenómica en la clínica.

1. Zhu GD, Dawson E, Huskey A, Gordon RJ, Del Tredici AL. Genetic Testing for BCHE Variants Identifies Patients at Risk of Prolonged Neuromuscular Blockade in Response to Succinylcholine. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2020;13:405-14.

2. PseudoCholinesterase Deficiency Considerations: A Case Study - PubMed [Internet]. [citado 17 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ez.urosario.edu.co/32992329/>

3. Delacour H, Lushchekina S, Mabboux I, Ceppia F, Masson P, Schopfer LM, et al. Characterization of a novel butyrylcholinesterase point mutation (p.Ala34Val), "silent" with mivacurium. *Biochemical Pharmacology.* 1 de diciembre de 2014;92(3):476-83.