

12. Terada S, Ishizu H, Tanabe Y, Takehisa Y, Haraguchi T, Hamaya K, et al. Plaque-like structures and arteriosclerotic changes in diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC). *Acta Neuropathol.* 2001;102:597–603.
13. Kobari M, Nogawa S, Sugimoto Y, Fukuuchi Y. Familial idiopathic brain calcification with autosomal dominant inheritance. *Neurology.* 1997;48:645–9.

P.E. Jiménez Caballero

F.E.A. Servicio de Neurología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

Correo electrónico: pjimenez1010j@yahoo.es

doi:10.1016/j.j.nrl.2010.09.026

Alteración de la actividad de la butirilcolinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa

Changes in butyrylcholinesterase activity in patients with Alzheimer disease treated with acetylcholinesterase inhibitors

Sr. Editor:

Uno de los tratamientos de los enfermos con enfermedad de Alzheimer (EA) son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI), como el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina¹. Estos fármacos actúan aumentando la actividad colinérgica cerebral; por otra parte, cuando un paciente se somete a una anestesia general la manera de antagonizar los efectos de los bloqueantes musculares de tipo no despolarizantes como el atracurio, es con la neostigmina, un AChEI que no atraviesa la barrera hematoencefálica y que actúa aumentando la acetilcolina en la hendidura sináptica de la placa muscular, por eso si este paciente padece EA y está en tratamiento con otro AChEI como el donepezilo, puede presentar una resistencia a la acción de este tipo de bloqueante muscular^{2,3}. Pero además, la neostigmina actúa inhibiendo la actividad de la colinesterasa plasmática^{4,5}, pseudocolinesterasa o butirilcolinesterasa (BuChE) que también hidroliza la acetilcolina (aunque no es la específica para este proceso). Igualmente la BuChE muestra actividad sobre la hidrólisis de la succinilcolina (bloqueante muscular de tipo despolarizante) y una baja o nula actividad de BuChE por una anomalía genética, hepática o secundaria a fármacos, puede provocar procesos de apnea prolongada. El donepezilo también produce un alargamiento a la acción de la succinilcolina⁶ por disminución de la actividad de la BuChE². También la rivastigmina^{1,7} disminuye la actividad de la BuChE. Actualmente se está tratando la EA con inhibidores de la BuChE (BuChEI) como la cimserina⁷.

Posteriormente al caso clínico mencionado en el artículo 2 hemos observado 10 pacientes más con EA, que no padecían alteraciones genéticas o enfermedad hepática y que estaban en tratamiento con un AChEI. Se les había realizado en una analítica de rutina preoperatoria la determinación de la actividad de la BuChE y después fueron intervenidos bajo anestesia general durante la cual se utilizaron los dos tipos de bloqueantes musculares. Las cifras de actividad de la BuChE fueron: 1.416 U/l (este paciente estaba en tratamiento con galantamina durante 10 meses), 1.761 U/l (donepezilo), 2.606 U/l (rivastigmina, 18 meses), 2.767 U/l (done-

pezilo, 2 años), 2.927 U/l (donepezilo, 1 año), 4.023 U/l (donepezilo, 5 años), 4.279 (rivastigmina), 6.064 U/l (donepezilo, 4 meses), 7.048 U/l (galantamina) y 8.215 U/l (donepezilo) (Normal de BuChE 3.500 a 8.500 U/l). Sólo en dos de ellos existía una determinación anterior de la BuChE, en uno la cifra había disminuido desde 14.102 U/l, 5 años antes, a 4.023 U/l y en el otro desde 4.342 U/l, 2 años antes a 2.767 U/l. Como se puede observar no todos ellos muestran cifras bajas de esta enzima, pese al tratamiento con el AChEI.

No obstante, en los pacientes que mostraron cifras bajas de BuChE después del tratamiento con estos fármacos la respuesta a la succinilcolina estuvo alargada; así el tiempo medio de duración del bloqueo muscular, después de la administración de éste medicamento en los cinco primeros pacientes (BuChE < 3.500 U/l) fue de 10 minutos, mientras que en los cinco últimos (cifras de BuChE normales) fue de 4 minutos. Además, con las dosis normales de atracurio no presentaban una adecuada relajación muscular y fue necesario incrementar las dosis del fármaco. La media de administración de atracurio en los cinco primeros pacientes (BuChE < 3.500 U/l) fue de 52 mg y la media de los otros cinco (BuChE > 3.500 U/l) fue de 31 mg. Sólo los pacientes que tenían cifras normales de BuChE ofrecieron un comportamiento adecuado a los dos tipos de bloqueantes musculares.

Ibebunjo et al⁸ observaron en ratas que el tratamiento crónico con un AChEI, como la tacrina, producía una tendencia a disminuir su efecto de resistencia a la relajación de la d-tubocurarina (bloqueante no despolarizante). Aunque esto puede no ser extrapolable a los seres humanos podría ser una de las causas por la que no todos los pacientes en tratamiento con estos fármacos, presentan un comportamiento no adecuado a los bloqueantes musculares.

Además, se sabe que un 15-20% de la población con EA muestran un metabolismo anómalo⁹ de los AChEI, la mitad de este grupo los metabolizan muy rápidamente, requiriendo altas dosis terapéuticas, mientras que la otra mitad ofrecen un pobre metabolismo de ellos, pudiendo tener efectos adversos aún en dosis bajas. Desconocemos si los pacientes con metabolismo lento de estos fármacos, son aquellos en que se altera la actividad de la BuChE y muestran una respuesta anormal tanto a los bloqueantes musculares como en cuanto a su acción terapéutica y efectos secundarios.

Dado que la casuística es corta no podemos sacar conclusiones pero es posible que los AChEI actualmente utilizados en el tratamiento de la EA puedan alterar la actividad de la BuChE, aunque desconocemos la causa de que esta alteración aparezca en nuestro estudio sólo algunos pacientes y no en todos. A pesar de estas limitaciones, opinamos que la determinación de la actividad de esta enzima no sólo es importante realizarla en aquellos pacientes que reciben

estos fármacos y van a ser sometidos a una intervención quirúrgica bajo anestesia general, sino también sería de interés practicarla en los pacientes con EA durante el período en que estén en tratamiento con AChEI o incluso con BuChEI, ya que este sencillo examen suponemos que podría ser de utilidad para revelar la posible asociación entre la actividad de esta enzima y los efectos terapéuticos y secundarios de estos fármacos.

Bibliografía

1. Gil-Néciga E, Gobart AL. Patrón de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con inhibidores colinesterásicos (estudio TRAIN). *Rev neurol.* 2008;46:461–4.
2. Sanchez Morillo J, Demartini FA, Roca de Togores LA. Interacción entre donepezilo y bloqueantes musculares en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2003;50:97–100.
3. Baruah J, Easby J, Kesell G. Effects of acetylcholinesterase inhibitor therapy for Alzheimer's disease on neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 2008;100:420.
4. Mc Coy EP, Mirakhor RK. Comparison of the effects of neostigmine and edrophonium on the duration of action of suxamethonium. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995;39:744–7.
5. Fleming NW, Macres S, Antognini JF, Vengco J. Neuromuscular blocking action of suxamethonium after antagonism of vecuronium by edrophonium, pyridostigmine or neostigmine. *Br J Anaesth.* 1996;77:492–5.
6. Heath ML. Donepezil, Alzheimer's disease and suxamethonium. *Anaesthesia.* 1997;52:1018.
7. Greig NH, Lahiri DK, Sambamurti K. Butyrylcholinesterase: an important new target in Alzheimer's disease therapy. *Int Psychogeriatr.* 2002;14 Suppl 1:77–91.
8. Ibebunjo C, Donati F, Fox GS, Eshelby D, Tchervenkov JI. The effects of chronic tacrine therapy on d-tubocurarine blockade in the soleus and tibialis muscles of the rat. *Anesth Analg.* 1997;85:431436.
9. Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3:303–33.

J. Sánchez Morillo*, M.J. Estruch Pérez,
G. Barber Ballester, V. Pertusa Collado

Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanchezjormor@gva.es
(J. Sánchez Morillo).

doi:10.1016/j.nrl.2010.09.025

Síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia y epilepsia mioclónica grave de la infancia

Hyperinsulinism and hyperammonaemia syndrome and severe myoclonic epilepsy of infancy

Sr. Editor:

El síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia (HI-HA) es una causa rara de hiperinsulinismo congénito¹. La asociación de hipoglucemia e hiperamoniemia en un neonato es muy sugestiva de la enfermedad. Este síndrome es un error innato del metabolismo causado por mutaciones en el gen GLUD1, gen localizado en el cromosoma 10q23.3., que codifica la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH). El gen GLUD1 contiene 13 exones que codifican los 505 aminoácidos de la enzima GDH¹. Estas mutaciones conducen en último término a una hiperactividad de la GDH^{1,2}. Las mutaciones que causan el síndrome de HI-HA han sido detectadas en los exones 11 y 12, que codifican la región antena de la enzima GDH, y en los exones 6 y 7, implicados en la codificación del sitio de unión de la GDH a la guanosina trifosfato (GTP)^{3,4}. Las mutaciones pueden ocurrir *de novo* o asociadas a un patrón de herencia autosómico dominante.

El cuadro clínico en dicha entidad está constituido por hipoglucemias recurrentes sintomáticas en la infancia que se provocan por el ayuno o por una ingesta hiperproteica. La hiperamoniemia es típicamente moderada, y a diferencia de la secundaria a trastornos del ciclo de la urea,

curso de forma asintomática (es decir, sin crisis de letargia, vómitos ni cefaleas)⁵. El síndrome HI-HA se asocia a epilepsia⁶, característicamente un síndrome epiléptico generalizado de ausencias atípicas y mioclonías⁷, con frecuente fotosensibilidad. No es inhabitual que la epilepsia sea refractaria a la medicación antiepiléptica. Además, el síndrome se completa con otras complicaciones neurológicas como trastornos del aprendizaje, retraso mental o distonía^{6,8}. Presentamos un nuevo caso de síndrome HI-HA por mutación del gen GLUD1. Queremos hacer hincapié en la descripción de las características fenotípicas del síndrome epiléptico de nuestro caso con crisis de ausencias mioclónicas precipitadas por la hiperventilación, así como destacar la importancia del reconocimiento de este raro síndrome con vistas a un diagnóstico precoz y correcto que evite estudios innecesarios.

Mujer de 16 años; entre sus antecedentes familiares destaca un primo materno con epilepsia no tipificada y retraso psicomadurativo. En sus antecedentes personales: parto a término, sin complicaciones, con cesárea electiva por presentación en podálica y con peso de 3.200 g, APGAR 9. Al mes de vida ingresa en la UCI por crisis de apneas severas secundarias a hipoglucemias, precisando estancia prolongada hospitalaria para su adecuado control. Se realizó, por entonces, un estudio exhaustivo etiológico, sin un diagnóstico concluyente, si bien durante el mismo se detectó la existencia de una hiperamoniemia y se instauró tratamiento para el control de la hipoglucemia con diazóxido. A la edad de 4 años comienza con crisis mioclónicas y ausencias, descritas como sacudidas erráticas y multifocales de manos, párpados, axiales y de extremidades, asociadas o no a alteración de consciencia momentánea, de varios segundos de duración, y que