

Problemas de genética en anestesiología

DR. RODOLFO GUZMÁN TOLEDANO *

DESDE un punto de vista sencillo quizás pudiera considerarse que el éxito en la anestesiología puede fundamentarse en el perfecto dominio de la metodología y un buen manejo de los fármacos. Estos dos aspectos en la actualidad se conocen bastante bien, sin embargo no puede de ninguna manera dejar de reconocerse la importancia que tiene para el anestesiólogo el conocimiento de la constitución o genotipo de sus pacientes. Conocer esta constitución (figura 1) significa investigar la susceptibilidad o respuesta que presenta un paciente a determinados medicamentos. Esta respuesta va a depender de la susceptibilidad heredada y de la influencia que tengan los factores ambientales.¹ Estas respuestas o modificaciones las estudia la farmacogenética que es una rama de la farmacología.

En 1953 y mucho antes de que fuera introducido el término farmacogenética, fue posible realizar el estudio en detalle de la sensibilidad a algunos medicamentos como el efecto hemolítico de la 8 aminoquinolina o primaquina. Por medio de estos trabajos se demostró la alteración bioquímica hereditaria relacionada con la glucosa -6- fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos.² Es-

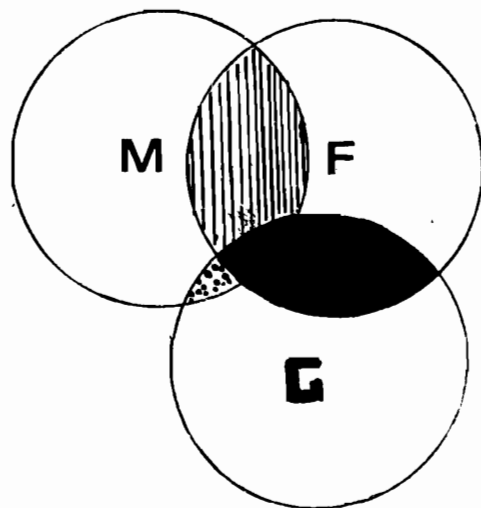


FIGURA 1. Interrelación entre métodos, fármacos y genotipos en anestesiología.

ta alteración enzimática es responsable también de la anemia que producen otros fármacos y la que se debe a la ingestión del frijol *Ficia fava*, enfermedad que se conoce con el nombre de favismo.

El primer ejemplo de un caso farmacogenético fue observado en algunos conejos al encontrarse en ellos una inactividad rápida para la atropina, debido a la presencia de atropinesterasa.³ En el síndrome de

* Servicio de Genética Clínica del Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 1 del I.M.S.S. México, D. F.

**MEDICAMENTOS QUE PUEDEN PRODUCIR HEMOLISIS POR DEFICIENCIA
DE LA GLUCOSA -6- FOSFATO DESHIDROGENASA**

Analgésicos	Sulfas y sulfonas	Antipalúdicos	Otros medicamentos
Acetanilida	Sulfanilamida	Primaquina	Furazolidona
Acido acetil salicílico	Sulfapiridina	Pamaquina	Nitrofurantoina
Acetofenitidina	N ₂ acetil sulfanilamida	Quinacrina	Cloramfenicol
Antipirina	Sulfacetamida		Acido para amino salicílico
Piramidona	Sulfilzoxasol		Naftaleno
	Tiasulfona		Vitamina K
	Salicilazosulfapiridina		Probenecid
	Sulfoxona		Trinitotolueno
	Sulfametoxipiridazina		Azul de metileno
			Dimecarprol (BAL)
			Fenilhidrazina
			Quinina
			Quinidina

CUADRO I

Down, diversos autores han reportado una reacción anormal para la atropina .

En términos generales se puede decir que la farmacogenética estudia los efectos que determina la herencia en las reacciones farmacológicas. Sin embargo la aplicación de estos conocimientos al área de la anestesiología es bastante reciente y se debe principalmente a que los efectos indeseables no específicos de los fármacos que resultan en algunos casos de la acumulación del medicamento o de sus metabolitos, se hacen evidentes únicamente cuando los pacientes se ponen en contacto con los medicamentos. Estas reacciones secundarias que se

atribuyen al metabolismo farmacológico, dependen en gran parte de la acción específica de ciertas enzimas que realizan su función en muchos órganos como el hígado y otros tejidos.

Desde el punto de vista genético las reacciones farmacológicas en el hombre son bastante complejas y en ocasiones no son fáciles de detectar. A pesar de todo en la farmacogenética estas anomalías pueden clasificarse de la manera siguiente:

- I Anomalías de los sitios receptores (resistencia a la cumarina).
- II Alteraciones en el metabolismo medi-

NOMBRE	DIAGNOSTICO MINIMO	HERENCIA	LAB. Y GABINETE
PARALISIS PERIODICA	Debilidad muscular episódica sin alteraciones de la conciencia. Personas de buena salud. Existen los tipos Hiperkalémico, Hipokalémico y Normokalémico. En el tipo hipokalémico los ataques se inician entre los 7 y los 21 años y duran de 1 a 4 horas, cursa con cardiomegalia, hipertensión, bradicardia, arritmias, náuseas, vómitos y constipación. La parálisis hipokalémica puede ser inducida por el stress físico o mental, la ingestión de carbohidratos, insulina, por el sueño durante la noche, por la relajación muscular, la cortrofina, mineralocorticoides, excepto la aldosterona, adrenalina, corticoides, epinefrina, alcohol, exposición al frío, cloruro de potasio. La reducción rápida de K no se debe a la pérdida externa de ese elemento en el cuerpo, sino al aumento de la fijación o carga de potasio en el músculo. En ocasiones es precedida de retención de sodio y cloro. El sodio por lo general no está alterado. En la parálisis hipokalémica existen excreción urinaria de sodio que retiene esteroides (17 cetoesteroides) y pocos 17 hidroxicorticosteroides, aumento de la hidrocortisona y producción de mineralocorticoides. Terapia con espirlactonas y depresión de sodio. La parálisis hiperkalémica también se denomina Episódica. Se inicia en la infancia con ataques de corta duración y estos son frecuentes. En la parálisis Normokalémica los ataques se inician a los 10 años y pueden durar de dos a tres semanas. La parálisis puede ser parcial o completa en el tipo hiperkalémico. En el Normokalémico pueden afectarse los músculos de la respiración. En todos los tipos con frecuencia se asocian migraña, epilepsia y atrofia muscular progresiva.	AUTOSOMICA DOMINANTE PENETRACION Y EXPRESION VARIABLE CASOS ESPORADICOS FRECUENTES	En la biopsia de músculo vacuolas con manchas parecidas a las del gliógeno.
ANALGESIA FAMILIAR CONGENITA O SINDROME DE BIEMOND	Disminución del tacto dolor y temperatura, falta de reflejos osteotendinosos. Diferenciar la insensibilidad congénita al dolor.	AUTOSOMICA RECESIVA	
HIPERTERMIA POR ANESTESIA	Muerte súbita durante la anestesia. Hipertermia explosiva. Al parecer defecto en la oxidación y fosforización de los agentes anestésicos. Es una alteración farmacogenética. Se acompaña de rigidez. Existe elevación del fósforo y del potasio séricos por daño muscular severo.	AUTOSOMICA DOMINANTE	Determinación de creatinina fosfoquinasa, Determinación de K y fósforo en sangre que están elevados.

(CAPITULO II)

NOMBRE	DIAGNOSTICO MINIMO	HERENCIA	LAB. Y GABINETE
HEMOGLOBINA ZURICH HEMO- GLOBINA H.	Hemolisis por la ministración de sulfamidas, nitritos, primaquina. Hemoglobina con cadena beta anormal. Substitución de histidina por arginina en beta 63.	AUTOSOMICA DOMINANTE	Electroforesis de esas hemoglobinas para su determinación.
SINDROME DE CRIGLER-NAJAR	Ictericia crónica, en ocasiones kernictero. En muchos pacientes daño cerebral severo. Defecto de la conversión de la bilirrubina a sus conjugados. Ictericia no hemolítica. Concentración elevada de bilirrubina indirecta en el plasma. La ministración de salicilatos o tetrahydrocortisona precipitan o prolongan el padecimiento.	AUTOSOMICA RECESIVA	Cromatografía en papel. Falla enzimática en la formación de glucorónidos de bilirrubina, a veces la falla es parcial.
PORFIRIA (FENO- COPIA) EN HOM- BRES Y EN RATONES	Susceptibilidad a la intoxicación por sulfonas (etil sulfonas). Sedormid (talhisopropil acetil carbamida) por disminución de la actividad de la catalasa.	AUTOSOMICA RECESIVA	En orina gran concentración de uroporfirina, porfobilinógeno y porfinas.
PORFIRIA VARIEGATA	Fotosensibilidad a la luz solar, bulas, infecciones dérmicas, hiperpigmentación de la piel. Dolor abdominal agudo y manifestaciones neurológicas. Los ataques agudos se asocian con azotemia, hipocloremia, hiponatremia. Muchas veces la condición da pocas manifestaciones o es subclínica. Con la ministración de barbitúricos, sulfonamidas, anestésicos generales, etanol, aumento del porfobilinógeno (efectos en la síntesis de la porfina). En la mujer frecuentemente hipertriosis.	AUTOSOMICA RECESIVA	Determinación de porfobilinógeno y coproporfirina.
ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES	Globulos rojos alargados "falciformes", muy resistentes al Plasmodium Falciparum en personas que provienen del Africa principalmente del Congo donde ésta enfermedad es endémica. Deficiencia eritrocítica de la glucosa-6- fosfato deshidrogenasa. Riesgo muy grave y en casos mortal con la ministración de primaquina y otros antipalúdicos.	AUTOSOMICA DOMINANTE	Determinación de glucosa -6-fosfato deshidrogenasa.
ANEMIA HEMOLITICA	Oscurecimiento de la orina de los pacientes, en ocasiones hasta un color negro después de la ministración de primaquina. Ictericia, disminución de la hemoglobina y el número de los eritrocitos. La mayor parte de los enfermos se recuperan otros no. Probable susceptibilidad por alteraciones en el glutatión. También existe en los enfermos dolor abdominal.	AUTOSOMICA RECESIVA	Cuerpos de Heinz en los eritrocitos.

CUADRO III

NOMBRE	DIAGNOSTICO MINIMO	HERENCIA	LAB. Y GABINETE
DEFICIENCIA DE LA PSEUDO- COLINESTERASA	Relajación muscular, apnea de dos o tres horas en vez de dos o tres minutos después de la ministración de Suxametonio. Existen dos alelos para la pseudocolinesterasa uno es un "gen silencioso" que no da inactivación enzimática. El otro dirige la síntesis de una enzima. El análisis de la hidrólisis con dibucaina permite la identificación de los tres genotipos (Homocigotos con reacción atípica a la succinilcolina, Homocigotos y Heterocigotos que dan reacciones normales).	AUTOSOMICA RECESIVA	Estudiar el hidrólisis de la succinilcolina. Con varios ésteres de la colina, estearasa con rapidez disminuida por esa hidrólisis. Constante mayor de Michaelis, menos sensible a la inhibición por dibucaina.
SUSCEPTIBILIDAD A LA ISONIAZIDA Y SUCEPTIBILIDAD A LA DIFENILHIDANTOINA	Los pacientes pueden ser inactivadores lentos que se comportan en forma autosómica recesiva y los inactivadores rápidos en forma dominante autosómica. Con la isoniazida los pacientes pueden presentar neuropatía. Además competencia por inhibición de la enzima que inactiva a la isoniazida con la que hidroliza la difenil hidantoina. Resultado efectos tóxicos con la ministración simultánea de ambos fármacos.	AUTOSOMICA DOMINANTE	

CUADRO IV

camentoso y tisular. Sensibilidad a la succinilcolina, variaciones en la acetilación de la isoniazida, anemia por deficiencia de la glucosa -6- fosfato deshidrogenasa y resistencia a los antimicrobianos.

- III Anomalías anatómicas de los pacientes (estenosis de la aorta, bloqueo de rama congénito, etc.).

En especial para el anestesiólogo sería muy conveniente no sólo estudiar las reacciones de los medicamentos en sus pacientes, sino también conocer algunas condiciones hereditarias que pueden presentar complicaciones durante la anestesia, por lo que en los cuadros I, II, III y IV se hace una relación de esas enfermedades.⁴

BIBLIOGRAFIA

1. Sanford N., Cohen, Wendel W., Weber.: Farmacogenética. Clínicas Pediátricas de Norte América. Editorial Interamericana. Febrero de 1972. pp. 21, 22, 32.
2. Goth, Andrés.: Farmacología Médica. Editorial Interamericana. Sexta edición. pp. 35, 36, 38.
3. Stanbury, Wingaarden, Friedrickson. Chapter 61. Pseudocholinesterase. Deficiency and Some Others Pharmacogenetics Disorders. Second Edition. The Blakiston Division. McGraw-Hill Book Company. p. 1356.
4. Vasconcelos Palacios, Guillermo y Guzmán Tolledano, Rodolfo.: Condiciones Genéticas en Anestesiología. Genética Clínica. Editorial Interamericana, México. Por Publicarse en 1975.