

**EDITORIAL**

Vol. 35. No. 4 Octubre-Diciembre 2012
pp 233-237

Entendiendo el pasado

Dr. Francisco Javier Molina-Méndez*

* Jefe del Departamento de Anestesiología Cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez», México, D.F.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Francisco Javier Molina-Méndez
Ex presidente, Colegio Mexicano de Anestesiología, A.C. Nueva York No. 32 despacho 803, Col. Nápoles, Delegación Benito Juárez, CP 03810, México, D.F.
Tel fax 5669-1457
E-mail: comexane@yahoo.com.mx

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medicgraphic.org.mx/rma>

FARMACOGENÉTICA, FARMACOGENÓMICA Y EL ANESTESÍLOGO

La práctica de la anestesia ha sido considerada por muchos años un arte y una ciencia, con una variabilidad interpaciente de respuesta a las drogas como la regla más que la excepción^(1,2).

La farmacogenética es definida como: el estudio de los mecanismos bioquímicos que fundamentan las diferencias individuales en el metabolismo de las drogas, eficacia y efectos colaterales⁽³⁾.

La farmacogenómica estudia qué variantes cromosómicas afectan la respuesta a las drogas⁽⁴⁾.

Hace aproximadamente 50 años, la farmacogenética fue descrita como un nuevo campo de la medicina que puede explicar la acción de las drogas en el humano. La anestesiología jugó un papel clave en el rol de las investigaciones tempranas, cuando la apnea prolongada por el suxametonio fue publicada en el Lancet⁽⁵⁾; éste fue el primer reporte que sugirió una base genética para la apnea prolongada. Tiempo después, Kalow y Gunn describieron una variación hereditaria en el metabolismo de las drogas involucrando a la enzima butiril-colinesterasa, la cual afecta la respuesta al suxametonio. De igual manera, la hipertermia maligna y la porfiria inducidas por el tiopental⁽⁶⁾.

Aunque la mayoría de las alteraciones genéticas son benignas, algunas tienen efectos en el metabolismo y eficacia de las drogas, lo que puede llevar a reacciones adversas⁽⁷⁾.

La farmacogenómica tiene el potencial de individualizar la terapia con droga, ayudando a evitar reacciones adversas de la droga, efectos tóxicos e insuficiencia del tratamiento. Sin embargo, también la farmacogenética puede no explicar totalmente la variabilidad en la respuesta a la droga; su implementación debe estar en conjunción con las consideraciones de la anestesia tradicional. Entre los componentes de un régimen de droga específico se incluye la droga correcta con la dosis correcta y que nos lleve a una respuesta correcta. Aunque una terapia específica perfecta puede no estar disponible comúnmente, el objetivo de la medicina personalizada es traer este concepto a la realidad.

¿Por qué la importancia de entender el concepto? Simplemente para evitar, entre otras cosas, las reacciones adversas de las drogas.

La Administración de Drogas y Comida de Estados Unidos de América (FDA) reporta que existen más de 2 millones de eventos adversos serios anualmente, de los cuales 100,000 resultan en muertes. Las reacciones adversas a las drogas son la cuarta causa de muerte por delante de las enfermedades

pulmonares, diabetes, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, neumonía y muertes relacionadas a accidentes automovilísticos. Las reacciones adversas causan una de cada cinco complicaciones o muertes en el paciente hospitalizado⁽⁸⁾.

La relevancia de la farmacogenética en la anestesia. Numerosos trabajos clínicos y revisiones han aparecido en los años recientes describiendo la asociación genética con el «resultado» clínico en el campo de la anestesia, «resultado» perioperatorio, y medicina del dolor.

El Consorcio de la Implementación de la Farmacogenética Clínica fue creado en el 2009 para establecer una línea de trabajo y entender la evidencia requerida para que la farmacogenética sea incorporada dentro de la práctica clínica y así justificar la necesidad de proveer guías muy específicas a los laboratorios y clínicas para que los exámenes farmacogenéticos sean ampliamente usados. Las primeras guías desarrolladas fueron publicadas en 2011, y proveen recomendaciones de dosis para azatioprina, mercaptopurina, y tioguanina, basadas en el genotipo metiltransferasa tiopurina con una fuerte clasificación y amplias recomendaciones⁽⁹⁾.

La importancia de este tema radica en que muchas de las drogas que se usan en el período perioperatorio conciernen al anestesiólogo, como pueden ser los narcóticos, anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, etc.

Probablemente, lo más interesante para el anestesiólogo sea la variabilidad que existe de las enzimas del citocromo P450, de la cual el anestesiólogo está familiarizado y que consiste en una familia de enzimas microsómicas metabolizantes de drogas y que son las responsables del 70 al 80% del metabolismo de la fase I de las drogas. Las enzimas CYP450 son parte importante de la biosíntesis y metabolismo de compuestos endógenos como: vitaminas, esteroides y lípidos; la mayoría de esos procesos toma lugar en el hígado y menos frecuentemente en el epitelio del intestino delgado. Existen 57 diferentes genes CYP450 identificados en el humano, pero sólo un relativo número pequeño de las proteínas codificadas, primariamente en la familia CYP1, CYP2, y CYP3 parecen contribuir al metabolismo de las drogas⁽¹⁰⁾. La relevancia clínica de las variaciones hereditarias asociadas con enzimas CYP450 es dependiente de muchos factores ambientales como la enfermedad, drogas, cirugía, estado nutricional y variaciones biológicas. La frecuencia de variantes alelas es significativamente variada dependiendo de la raza y de la etnia.

Comúnmente, el impacto genético del polimorfismo, (alteraciones genéticas que ocurren en más del 1% de la población) se denota con más frecuencia en tres categorías: enzimas, transporte de proteínas y receptores⁽³⁾.

Las enzimas CYP450 de mayor importancia para los anestesiólogos son la CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, y la CYP2C19. La enzima CYP2E1 es responsable en el metabolismo de agentes inhalatorios, aunque la variabilidad no ha sido asociado con polimorfismos genéticos, pero sí con la masa corporal, dieta, consumo de alcohol y edad. La CYP3A4 tiene la única habilidad de metabolizar diferentes clases de drogas: opioides (fentanilo), benzodiacepinas, anestésicos locales (lidocaína), inmunosupresores (ciclosporina) y antihistamínicos (terfenadina). Existe una apreciable cantidad de variabilidad genética con esta enzima; interesantemente, su distribución es continua y unimodal y tiene pocas variaciones clínicas significativas conocidas hasta hoy. Aunque el ajuste de las dosis no es generalmente necesario para los polimorfismos CYP3A4, las drogas metabolizadas por CYP3A4 están sujetas a inhibición con cimetidina, toconazole, jugo de uva. Esta inhibición lleva a reducir la actividad de CYP3A4. Drogas comúnmente metabolizadas por

polimorfismos CYP3A4 (midazolam, alprazolam, diazepam, fentanyl, zolpidem, alfentanil, sufentanilo, dexametazona, metilprednizolona, granisetrom). La CYP2D6 tiene una variabilidad extensa en las enzimas y su efecto en el metabolismo de muchas drogas usadas en la práctica de la anestesiología, existiendo una diferencia de hasta 1,000 campos en el metabolismo de las drogas entre fenotipos de CYP2D6, lo cual puede resultar en eventos adversos en pacientes con un polimorfismo de la enzima CYP2D6; esta última es la responsable en el metabolismo de muchos antieméticos, betabloqueadores, codeína, tramadol, oxicodeina, hidrocodona, tamoxifeno antidepresivos, neurolépticos y antiarrítmicos.

Las drogas metabolizadas por CYP2C9 incluyen fenitoína, drogas antiinflamatorias no esteroideas, naproxén, celecoxib y warfarina. Existen pruebas disponibles para ésta; para evaluar el genotipo CYP2C9 y el uso de warfarina que lo lleva a evitar errores terapéuticos durante el tratamiento. El CYP2C19 metaboliza fenitoína, diazepam e inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol)⁽¹¹⁾.

Aunque existen otras drogas que son metabolizadas por el CYP450, la que más relevancia tiene en la actualidad para el anestesiólogo es el clopidogrel, un antagonista del receptor de difosfato de adenosina, y como una pro-droga ésta requiere bioactivación a un metabolito activo (R-130964) para inhibición de la actividad plaquetaria. El clopidogrel es metabolizado en parte por la enzima CYP2C19 para ejercer su actividad plaquetaria. Aunque parte de su metabolismo se ve modificado por los subtipos CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP2C19*3*4*5*8 en menor proporción⁽¹²⁾. El efecto de las variantes alelas de CYP2C19 en el «resultado» clínico en respuesta al clopidogrel ha sido revisado en algunos metaanálisis. Los datos de siete estudios prospectivos con un total de 8,043 pacientes con enfermedad de las arterias coronarias tratados con clopidogrel y con seguimiento por un período de 6 meses a 8 años mostró una significante asociación entre el polimorfismo CYP2C19*2 y un incremento en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores, llevando a la Administración de Drogas y Comida de Estados Unidos de América, a la AHA (Asociación Americana del Corazón), y al Colegio Americano de Cardiología (CAC) a reexaminar la evidencia^(13,14).

De interés y relevancia para la farmacogenética es la relación entre CYP2C19 y la respuesta al clopidogrel con inhibidores de la bomba de protones, estos últimos coprescritos con clopidogrel para protección gástrica. La coadministración de clopidogrel con inhibidores de la bomba de protones (drogas inhibidoras de CYP2C19) disminuye el efecto antiplaquetario del clopidogrel y puede reducir la eficacia del clopidogrel. Aunque es controversial su uso, la Administración de Drogas y Comida de Estados Unidos de América recomendó que el omeprazol (no todos los inhibidores de protones) no deba administrarse concomitantemente con clopidogrel^(15,16).

Aunque los betabloqueadores son ampliamente usados para el tratamiento de la hipertensión esencial, existen pocos estudios que evalúen el efecto de los betabloqueadores en el contexto clínico, basados en el contexto clínico en genotipos/plotipos del gen receptor adrenérgico beta 1. La evidencia es débil hasta ahora⁽⁹⁾.

Así, aunque existen muchos factores que determinan la respuesta de los fármacos en cada persona, tales como la edad, el sexo, el peso o la presencia de enfermedades. La «evidencia» de que los factores genéticos modifican de una forma muy significativa la absorción y el metabolismo de los fármacos es una realidad.

La incursión de la farmacogenética en la anestesia nos daría la elección del fármaco más adecuado, su dosis correcta y por ende un ahorro en tiempo y dinero. En un futuro se podrá personalizar el perfil de un fármaco y su dosis según el grupo genético de población al que pertenece, algo que se podría determinar tomando sencillamente una muestra de sangre o de saliva.

Además, a mayor éxito en la personalización del fármaco al perfil genético del paciente, mayor será su calidad de vida al disminuir la probabilidad de tener efectos adversos y secundarios.

Los avances en biología celular, genética y biología molecular han impulsado a los científicos a aprender más sobre la anestesia y a desarrollar mejores anestésicos.

Por ejemplo, Max B. Kelz, de la Universidad de Pennsylvania encontró que los procesos de inmersión y despertar de la anestesia son muy diferentes. El conocer más acerca de cómo son las transiciones cerebrales entre los estados consciente e inconsciente puede mejorar nuestra comprensión de los trastornos del sueño y de los estados de alteración de la conciencia, como en los estados de coma. Daniel Sessler, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Louisville, descubrió que las mujeres pelirrojas necesitan un 20% más de anestesia que las mujeres de cabello oscuro, y es posible que hayan identificado una variante genética que explica el por qué. Kohane creó un anestésico de liberación lenta, que duró varios días en ratas sin causar daño a los nervios ni otros efectos secundarios en estos animales. Esto podría ser un paso hacia un mejor tratamiento para el dolor crónico.

El último objetivo de los investigadores es el diseño de anestésicos que sean más específicos dentro del cuerpo, y personalizados, para trabajar con seguridad y eficacia en cada paciente. Además, la investigación de la anestesia podría revelar más acerca del dolor, la memoria, enfermedades como la epilepsia y el coma, y la naturaleza de la conciencia misma⁽¹⁷⁾.

El concepto de medicina personalizada en la cual un conocimiento de los factores genéticos guía la prescripción específica al individuo es popularmente considerado una consecuencia inevitable de la terminación del proyecto del genoma humano internacional⁽¹⁸⁾.

REFERENCIAS

1. Lostch J, Skarke C, Jurgen L, Geisslinger G. Nenetic predictors of the clinical response to opioid analgesics: clinical utility and future perspectives. Clinical Pharmacokinetics 2004;43:983-1013.
2. Fishbain DA, Fishbain D, Lewis J, et al. Genetic testing for enzymes of drug metabolism: does it have clinical utility for pain medicine at the present time? A structured review. Pain Med 2004;5:81-93.
3. Iohom G, Fitzgerald D, Cunningham AJ. Principles of pharmacogenetics: implications for the anaesthetics. Br J Anaesth 2004;93:440-450.
4. Palmer SN, Gieseke NM, Body SC, et al. Pharmacogenetics of anesthesia and analgesic agents. Anesthesiology 2005;102:663-671.
5. Lehmann H, Ryan E. The familial incidence of low pseudocholinesterase level. Lancet 1956;271:124.
6. Kalow W, Gun DR. The relation between dose of succinylcholine and duration of apnea in man. The journal of pharmacology and experimental therapeutics 1957;120:203-214.
7. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. N Engl J Med 2003;348:529-537.
8. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies JAMA 1998;279:1200-1215.
9. Landau R, Bollag LA, Kraft JC. Pharmacogenetics and anesthesia: the value of genetic profiling. Anaesthesia 2012;67:165-179.
10. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. N Eng J Med 2005;352:2211-2221.

11. Amma T, Bounmythavong S, Blaze J, et al. Implications of pharmacogenomics for anesthesia providers. *ANNA Journal* 2010;78:393-399.
12. Schuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *Journal of the American Medical Association* 2009;302:849-857.
13. Sofi S, Giusti B, Marcucci R, et al. Cytochrome P4502C19(*)2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *Pharmacogenomics Journal* 2011;11:199-206.
14. Mega JL, Simon T, Cllet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2010;304:1821-1830.
15. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51:256-260.
16. Gilar M, Arnaud B, Le Gal G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006;4:2508-2509.
17. Dutchen S. The many mysteries of anesthesia. *Live Science* 2011.<http://livescience.com/health/anesthesia-mysteries-nih-110126.html>/National Institutes of health
18. Searle R, Hopkins PM. Pharmacogenomic variability and anesthesia. *Br J Anesth* 2009;103:14-25.