



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de  
fin de grado

**Biomarcadores genéticos asociados a  
fármacos usados en Anestesia**

**Biomarcadores xenéticos asociados a  
fármacos usados en Anestesia**

**Genetic Biomarkers associated to drugs  
used in Anesthesia**

**Autora:** Lucía Lorenzo Alfaya

**Tutor:** Manuel Alejandro Freire-Garabal  
Núñez

**Departamento:** Farmacología, Farmacia y  
Tecnología Farmacéutica

Junio de 2021

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grao en Medicina.

## Índice de contenidos

Resumen .....	3
Resumo .....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Métodos .....	6
Resultados.....	7
Discusión y perspectiva de futuro .....	15
Conclusiones.....	16
Agradecimientos .....	16
Conflictos de interés .....	16
Consideraciones.....	16
Anexo.....	17
Bibliografía.....	25

## Resumen

**Contexto:** existe una amplia evidencia de que muchas reacciones adversas medicamentosas (RAMs) a fármacos obedecen a que los pacientes presentan polimorfismos genéticos que afectan a su farmacocinética y farmacodinamia. En este contexto, la farmacogenómica se postula como una solución para mejorar la elección de fármacos, facilitando su eficacia y reduciendo la morbilidad y mortalidad asociadas a reacciones adversas medicamentosas (RAMs).

**Objetivos:** el objetivo de esta revisión es reunir los biomarcadores genéticos de los fármacos empleados de forma más habitual en los procedimientos anestésicos e identificar aspectos que requieren ser investigados en mayor profundidad.

**Métodos:** las bases de datos empleadas fueron PubMed y Google Scholar. La estrategia de búsqueda incluyó la fecha de publicación (2000-2021) y la combinación de palabras clave. Se analizaron los artículos citados incluyendo aquellos que presentaban información de interés para responder a los objetivos de esta revisión.

**Resultados y Discusión:** se han identificado muchos biomarcadores genéticos potenciales. No obstante, la información actual no siempre es clara o precisa, detectando algunas contradicciones. Se requieren, pues, más investigaciones y avances tecnológicos para alcanzar una medicina de precisión y hacer de la terapia guiada por farmacogenética una realidad.

**Palabras clave:** anestésicos inhalatorios, propofol, etomidato, benzodiazepinas, analgésicos opioides, bloqueantes neuromusculares, farmacogen\*.

## Resumo

**Contexto:** existe unha ampla evidencia de que moitas reaccións adversas a medicamentos (RAMs) a fármacos obedecen ao feito de que os pacientes presentan polimorfismos xenéticos que afectan a súa farmacocinética e farmacodinámica. Neste contexto, a farmacoxenómica postúlase como unha solución para mellorar a elección dos fármacos, facilitando a súa eficacia e reducindo a morbilidade e mortalidade asociadas ás reaccións adversas a medicamentos (RAMs).

**Obxectivos:** o obxectivo desta revisión é reunir os biomarcadores xenéticos dos fármacos máis empregados de xeito máis habitual nos procedementos anestésicos e identificar aspectos que requiren ser investigados en maior profundidade.

**Métodos:** as bases de datos empregadas foron PubMed e Google Scholar. A estratexia de busca incluía a data de publicación (2000-2021) e a combinación de palabras clave. Analizáronse os artigos citados incluíndo os que presentaban información de interese para responder aos obxectivos desta revisión.

**Resultados e Discusión:** identificáronse moitos biomarcadores xenéticos potenciais. Non obstante, a información actual non sempre é clara ou precisa, detectando algunhas contradicións. Requírese, pois, máis investigación e avances tecnolóxicos para acadar unha medicina de precisión e facer da terapia guiada por farmacoxenética unha realidade.

**Palabras clave:** anestésicos inhalatorios, propofol, etomidato, benzodiazepinas, analxésicos opioides, bloqueantes neuromusculares, farmacogen\*.

## Abstract

**Background:** There is ample evidence that many adverse drug events (ADEs) are due to the fact that patients present genetic polymorphisms that affect their pharmacokinetics and pharmacodynamics. In this context, pharmacogenomics is postulated as a solution to improve the choice of drugs, facilitating their efficacy and reducing the morbidity and mortality associated with adverse drug events (ADEs).

**Objectives:** The goal of this review is to bring together genetic biomarkers of the most noteworthy drugs used in anesthetic procedures and identify fields for research in-depth

**Methods:** The databases searched were PubMed and Google Scholar. The search strategy included the publication date (2000-2021) and the combination of keywords. The cited articles were analyzed, including those that presented information of interest to meet the objectives of this review.

**Results and Discussion:** Many potential genetic biomarkers have been identified. However, the current information is not always clear or precise, detecting some contradictions. Further research and technological advance are required to move towards precision medicine and to make pharmacogenetic-guided therapy a reality.

**Keywords:** Volatile anesthesia, propofol, etomidate, benzodiazepines, opioid analgesics, muscle relaxants, pharmacogen\*.

## Introducción

La Anestesiología y Reanimación es una especialidad en constante avance en la que a diario se utilizan multitud de fármacos en un contexto tan delicado como son las cirugías. Para ello, se requiere una evaluación perioperatoria que permita personalizar los fármacos a usar y las dosis utilizadas durante el procedimiento anestésico<sup>1,2</sup>. Este proceso va a depender de ciertos factores tales como son las consideraciones y limitaciones impuestas en el sistema sanitario, el tipo y la complejidad de la cirugía o las características del paciente (edad, sexo, IMC, función hepática / renal, gasto cardíaco, medicación e historial familiar, alergias e historial de enfermedad)<sup>1,2,3</sup>. Y es allí, de entre las características del paciente, donde el genotipado individual puede jugar un papel esencial en la prevención de reacciones adversas medicamentosas (RAMs) que pueden aparecer durante la anestesia, algunas tan graves como la hipertermia maligna<sup>4,5</sup>.

La Farmacogenómica es la disciplina que estudia la asociación entre variaciones genéticas y la forma en que estas afectan a la farmacocinética y farmacodinamia de diversos fármacos. Aunque las pruebas farmacogenómicas aún no se emplean de forma rutinaria en la práctica clínica debido a algunas limitaciones como su coste económico, podrían brindar una oportunidad para avanzar hacia una medicina de precisión<sup>6</sup>. En este sentido, conocer el perfil genético del paciente podría permitir anticipar e incluso evitar algunas RAMs de base genética, así como optimizar la eficacia de los fármacos y reducir los costes quirúrgicos<sup>1,6</sup>.

El objetivo de la presente revisión es recopilar de forma conjunta todos los biomarcadores genéticos de los principales fármacos utilizados en anestesia. Para ello, se prestó especial atención a cómo estos polimorfismos podrían explicar reacciones individuales impredecibles que se dan durante el proceso anestésico. Otros factores que influyen en los resultados obtenidos con los fármacos anestésicos quedan fuera del alcance de esta revisión sistemática. Los resultados contradictorios o no concluyentes se enfatizan en el texto para resaltar la necesidad de más investigación en ese campo.

## Métodos

**Criterios de elegibilidad:** en esta revisión se incluyeron todo tipo de artículos, estipulando como único motivo de exclusión que no fuesen publicados entre los años 2000 y 2021. No se impusieron otras restricciones, ni de idioma ni de estado de publicación.

**Fuentes de información y estrategia de búsqueda:** las bases de datos consultadas fueron PubMed y Google Scholar. El término "pharmacogen\*" se combinó con el nombre de cada fármaco o grupo farmacológico para buscar en todos los registros de estudios para cada categoría, por ejemplo: "pharmacogen\* and opioid analgesics " o "pharmacogen\* and etomidate". El filtro aplicado para acotar la búsqueda fue la fecha de publicación (como se mencionó anteriormente).

**Proceso de selección:** cada artículo fue revisado en su totalidad para identificar aquellos susceptibles de inclusión en esta revisión. Se descartaron los artículos que no proporcionaban

información relevante o aplicable. En el caso de artículos similares, con información repetida, se seleccionó el artículo más reciente. Se incluyeron algunos artículos adicionales después de revisar las referencias de los artículos seleccionados, buscando los estudios citados por estos y seleccionando aquellos que aportaban información relevante.

## Resultados

### 1. ANESTÉSICOS INHALATORIOS

Entre los distintos anestésicos inhalatorios, se pueden distinguir los siguientes en función del estado de presentación: gases (como el óxido nitroso) y líquidos (halotano, isoflurano, enflurano, desflurano y sevoflurano). Todos ellos son fármacos empleados para el mantenimiento de la anestesia general. Su mecanismo de acción aún no se comprende por completo y son varias las teorías propuestas, incluyendo su interacción con receptores GABA<sub>A</sub>, canales de potasio con doble dominio de poro o receptores NMDA.

El sevoflurano es un agente anestésico inhalatorio que se utiliza para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. Aproximadamente un 5% de la dosis administrada es metabolizada por la enzima CYP2E1 a hexafluoroisopropanol y fluoruros. Otros fármacos de este grupo, como el desflurano y el enflurano, son metabolizados por esta enzima en un porcentaje menor <sup>7</sup>. Consecuentemente, las variaciones en la CYP2E1 pueden alterar significativamente la farmacocinética del sevoflurano, siendo las siguientes las variantes más frecuentes: *CYP2E1*\*2 R76H (disminuye el metabolismo) y *CYP2E1*\*5 -1293G>C y -1053C>T (aumenta el metabolismo, con riesgo de nefrotoxicidad) <sup>7, 8</sup>.

*MDR1* es otro gen que podría desempeñar un papel clave en la farmacocinética de los anestésicos inhalatorios. *MDR1* (del inglés: multidrug resistance protein 1), también conocido como *ABCB1* (del inglés: ATP-binding cassette sub-family B member 1), codifica la P-gp (glicoproteína de permeabilidad), un transportador de salida dependiente de ATP que determina la biodisponibilidad del fármaco. Shi y cols. <sup>9</sup> investigaron la correlación entre los polimorfismos del gen *MDR1* con los efectos anestésicos del sevoflurano en combinación con el remifentanilo. Los datos del estudio (realizado en población pediátrica sometida a amigdalectomía) mostraron que los SNPs en 1236C>T conducían a variaciones individuales en los efectos resultantes del uso conjunto de sevoflurano-remifentanilo <sup>9</sup>. En comparación con los genotipos *MDR1* 1236C>T CT y TT, los niños portadores del genotipo *MDR1* 1236C>T CC mostraron <sup>9</sup>:

- Mayor efecto anestésico.
- Inducción, recuperación respiratoria, apertura de ojos y extubación: tiempos más cortos con respecto a estos parámetros.
- PAM (presión arterial media), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica) y FC en T<sub>5</sub> (frecuencia cardíaca 5 minutos después de la extubación): se observó una reducción significativa de estas variables hemodinámicas.

- VAS (escala visual analógica) y puntuaciones de sedación de Ramsay: disminución de las puntuaciones.
- FLACC score: aumento en los resultados.
- Menor tasa de reacciones adversas tras la amigdalectomía.

En consecuencia, el ensayo clínico llevado a cabo por Shi *y cols.*<sup>9</sup> demostró el papel que juegan los SNPs en 1236C>T sobre los efectos del sevoflurano-remifentanilo. Sin embargo, los autores mencionaron algunas limitaciones en el estudio relativas a tiempo, presupuesto o tamaño de la población investigada. Por lo tanto, sería necesario realizar más análisis para comprobar si los resultados observados están influenciados por las limitaciones anteriormente reseñadas.

Con respecto a la farmacodinamia, existen algunos genes asociados con diferentes eventos o fenotipos ([Ver en anexo Tabla 1. Biomarcadores genéticos de los Anestésicos Inhalatorios](#)). Uno de ellos es *MC1R*, que codifica un receptor de melanocortina-1. Liem *y cols.*<sup>10</sup> estudiaron algunas variantes de este gen después de que algunos anestesiólogos compartieran la impresión de que los pacientes de cabello rojo requerían más anestesia que los demás. Su estudio confirmó esta observación empírica: las personas pelirrojas tenían un aumento significativo ( $p = 0,0004$ ) del 19% en la demanda de desflurano<sup>10</sup>.

Las variaciones genéticas en la subunidad  $\gamma 2$  de los receptores GABA<sub>A</sub> se asociaron con la agitación durante la emergencia de la anestesia después de la administración de sevoflurano. El estudio llevado a cabo por Park *y cols.*<sup>11</sup> reveló que el genotipo AA de *GABRG2* 3145A>G tenía una menor incidencia de este cuadro, en comparación con el genotipo no-AA. Sin embargo, los autores no han encontrado suficiente significancia estadística para respaldar este resultado.

Finalmente, los polimorfismos en *RYR1* y *CACNA1S* también han demostrado influir en la farmacodinamia de los anestésicos inhalatorios. En concreto, se han identificado 48 variaciones del gen *RYR1* y 2 del gen *CACNA1S* que aumentan el riesgo de sufrir hipertermia maligna. Este trastorno farmacogenético se explica más adelante en la sección dedicada a los bloqueantes neuromusculares.

## 2. ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

### 2.1. Propofol

El propofol es el anestésico intravenoso más frecuentemente utilizado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia. Actúa principalmente sobre los receptores GABA<sub>A</sub>, mediante la modulación positiva de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico). En cuanto a su metabolismo, un gran porcentaje de esta molécula se metaboliza principalmente a expensas de procesos de glucuronidación (alrededor del 70%) y, en menor medida, por algunas enzimas como CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, SULT1A o NQO1<sup>7</sup>.

La UGT1A9 (miembro A9 de la familia 1 de UDP-glucuronosiltransferasa) es la principal isoenzima involucrada en la glucuronidación del propofol <sup>7</sup>. Algunas variantes como *UGT1A9* 766G>A o *UGT1A9*\*3 M33T conducen a una reducción de la actividad enzimática, lo que aumentaría el riesgo de aparición de efectos adversos <sup>7, 12, 13</sup>. Sin embargo, otras mutaciones (*UGT1A9* 331C>T) mejoran la actividad de la enzima UGT1A9, aumentando el metabolismo del fármaco, con el consiguiente incremento en los requerimientos de propofol para mantener la eficacia de la anestesia <sup>14</sup>. En la variante *UGT1A9* 1887T>C, los heterocigotos con genotipo TG también requieren dosis mayores de propofol <sup>15</sup>.

No obstante, Loryan *y cols.* <sup>13</sup>, en un estudio piloto, encontraron que la edad o mutaciones en las enzimas CYP2B6 y UGT1A9 tienen un significado incierto sobre el metabolismo del propofol. Por el contrario, el género del paciente sí que parece alterar el aclaramiento del fármaco, influyendo de esta manera sobre la eficacia de la anestesia, sin asociación aparente con la expresión de UGT1A9 <sup>13</sup>. Choong *y cols.* <sup>16</sup>, por su parte, confirmaron estos datos en un estudio de replicación.

Con respecto a la farmacodinamia, Zhong *y cols.* <sup>17</sup> estudiaron el papel que desempeñaban ciertos SNPs seleccionados pertenecientes a varios genes diferentes. Las mutaciones en *GABAA1* (rs2279020) y *GABAA2* (rs11503014) se asociaron con una mayor susceptibilidad a complicaciones cardiovasculares: el alelo menor A en *GABAA1* aumentó las variaciones en la presión arterial media (MAP), mientras que los portadores del alelo G tienen cambios más pronunciados en la frecuencia cardíaca (FC) <sup>17</sup>. El alelo mayor C de *CHRM2* (rs2283265)- el receptor colinérgico muscarínico 2- también está involucrado con la susceptibilidad cardiovascular al propofol <sup>17</sup>. Zhong *y cols.* <sup>17</sup> también registraron que los portadores del alelo menor A en el SNP rs6746030 de *SCN9A* (canales de sodio dependientes de voltaje) tenían valores significativamente más bajos del BIS (índice biespectral), es decir, mostraban una pérdida de conciencia durante la anestesia más profunda.

Aunque se han descrito diversas mutaciones que afectan al propofol ([Ver en anexo Tabla 2. Biomarcadores genéticos del Propofol](#)), la importancia de algunos de esos hallazgos no está clara. Se requiere, por tanto, llevar a cabo más investigaciones.

## 2.2. Etomidato

El etomidato es un derivado imidazólico carboxilado utilizado en cirugía como hipnótico, debido a sus efectos anestésicos y amnésicos (pero no cuenta con acción analgésica). Este fármaco actúa a través de los receptores GABA<sub>A</sub>, como muchos otros agentes hipnótico-sedantes (su mecanismo de acción no se conoce con exactitud). El etomidato, además, presenta la virtud de afectar mínimamente a la función cardiovascular, por lo que es una opción ideal en pacientes cardiopatas. Sin embargo, por lo que sí que se caracteriza este fármaco es por causar sintomatología de supresión adrenocortical en infusión, al inhibir, de manera reversible, la 11 $\beta$ -hidroxilasa, una enzima necesaria para la producción de cortisol y aldosterona <sup>18</sup>.

Los biomarcadores genéticos asociados con el etomidato no han sido estudiados muy en profundidad. Es por ello por lo que no se encontró información relativa a polimorfismos enzimáticos y su implicación en la farmacocinética de este fármaco <sup>7</sup>. En relación con la

farmacodinamia, algunos estudios revelaron que las mutaciones que afectan a las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  de los receptores GABA<sub>A</sub> podrían influir sobre la sensibilidad al etomidato ([Ver en anexo Tabla 3. Biomarcadores genéticos de Etomidato](#)). No obstante, la relevancia de estos hallazgos en la práctica clínica sigue sin estar clara <sup>19</sup>.

Algunos estudios han demostrado que la subunidad  $\alpha$  de los receptores GABA<sub>A</sub> mejora ligeramente la afinidad por el etomidato, mientras que determinadas variaciones sobre esta región, tales como la mutación  $\alpha$ 1M236, disminuyen la sensibilidad del receptor por este fármaco <sup>18</sup>. Por el contrario, cambios en la subunidad  $\gamma$  se ha comprobado que pueden aumentar la afinidad del fármaco por el receptor, mejorando los efectos hipnóticos del etomidato <sup>18</sup>.

En lo que respecta a la subunidad  $\beta$ , los receptores GABA<sub>A</sub> que contienen subunidades  $\beta$ 1 presentan una menor afinidad por el etomidato en comparación con aquellos receptores que contienen subunidades  $\beta$ 2 y/o  $\beta$ 3 <sup>18</sup>. Sin embargo, ambas subunidades  $\beta$  ( $\beta$ 1 y  $\beta$ 2) solo difieren en un aminoácido en el dominio M2, en la posición 265:  $\beta$ 1 contiene una serina (S) mientras que  $\beta$ 2 y  $\beta$ 3, una asparagina (N) <sup>20</sup>. Por tanto, toda mutación en  $\beta$ 1S265 que dé como resultado un reemplazo de la serina (S) por una asparagina (N) aumentará la sensibilidad al etomidato ( $\beta$ 1S265N). Por el contrario, la sustitución de  $\beta$ 2N265 o  $\beta$ 3N265 con una serina ( $\beta$ 2N265S o  $\beta$ 3N265S) disminuirá la afinidad del receptor por este fármaco <sup>20</sup>.

### 3. SEDANTES: BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas son fármacos depresores del SNC (sistema nervioso central) que actúan como agonistas de los receptores GABA<sub>A</sub>. Se unen de forma específica en la interfaz de las subunidades  $\alpha$  y  $\gamma$  de este receptor. La unión a los receptores GABA<sub>A</sub> provoca una modificación en su configuración espacial, dando como resultado una mayor afinidad del receptor por el neurotransmisor GABA, aumentando de este modo la conductancia del Cl<sup>-</sup> en la célula, lo cual resulta en la hiperpolarización de la membrana celular, disminuyendo la excitabilidad neuronal. Dicho de otra manera, las benzodiazepinas potencian la acción inhibitoria del GABA.

Las benzodiazepinas constituyen una familia de fármacos considerablemente grande, compuesta por una multitud de miembros que difieren en aspectos tales como el tiempo de inicio, duración de los efectos y farmacocinética <sup>21</sup>. Dependiendo del tipo de benzodiazepina, esta será el sustrato principal de una u otra enzima. En términos generales, el 7% de las benzodiazepinas son metabolizadas por CYP2C19, el 20% por CYP2D6 y el 95% por CYP3A4 <sup>22</sup>. Otras enzimas involucradas en este proceso, en menor medida, son CYP3A5, CYP2C9 y CYP1A2 <sup>23</sup>. Variaciones a nivel de estas enzimas conllevan cambios farmacocinéticos (con la consiguiente aparición de diferentes fenotipos metabolizadores) y suelen asociarse con ciertas RAMs ([Ver en anexo Fig. 1](#)). De hecho, las reacciones paradójicas a las benzodiazepinas se han asociado con mutaciones en los genes *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP3A4* <sup>22</sup>.

El diazepam es metabolizado principalmente por CYP2C19 y CYP3A4, con una participación mínima de CYP2D6 <sup>24, 25, 26</sup>. Por esta razón, las mutaciones en *CYP2C19* o *CYP3A4* tienen un mayor impacto en la farmacocinética de este fármaco (con diferencias notables entre metabolizadores lentos y rápidos) que las mutaciones en *CYP2D6* <sup>26</sup>. Varias

variantes de los alelos \*2 y \*3 conducen a una menor actividad enzimática (metabolizadores lentos o pobres): los homocigotos *CYP2C19* \*2/\*2 muestran una semivida de eliminación cuádruple, mientras que en los heterocigotos *CYP2C19* \*2/\*n la semivida de eliminación es del doble<sup>12, 26</sup>. *CYP2C19*\*17, por su parte, está asociada con una transcripción aumentada, lo que resulta en una actividad mejorada de la enzima<sup>25</sup>. La farmacocinética del diazepam también está influenciada por el sexo y la edad, puesto que se ha visto que el sexo femenino y los pacientes jóvenes presentan menor masa hepática y, por consiguiente, una menor actividad enzimática<sup>27</sup>.

El midazolam es metabolizado principalmente por CYP3A4 y CYP3A5. Hay varios polimorfismos que están asociados con una menor actividad metabolizadora de estas enzimas: *CYP3A4*\*1, *CYP3A4*\*22 y *CYP3A5*\*3<sup>3, 12, 28</sup>. Por el contrario, *CYP3A5*\*1 conduciría a un incremento del metabolismo<sup>29</sup>. Este es un hallazgo del estudio de Kuehl y cols.<sup>30</sup>, quienes observaron que los portadores de *CYP3A5*\*1/\*3 tenían una actividad de hidroxilación dos veces mayor que los portadores de *CYP3A5*\*3/\*3. Otro gen implicado en la función del midazolam es *POR*, que codifica una enzima oxidoreductasa del citocromo p450 necesaria para la transferencia de electrones. La variante *POR*\*28 parece estar asociada con una sedación prolongada; sin embargo, la aplicabilidad clínica de este hallazgo es cuestionable y los resultados contradictorios hacen necesario un análisis adicional<sup>3, 31, 32</sup>.

En lo que respecta a la farmacodinamia de las benzodiazepinas, esta puede verse alterada por diversos polimorfismos de las subunidades del receptor GABA<sub>A</sub> ([Ver en anexo Tabla 4. Biomarcadores genéticos de Benzodiazepinas](#)). A modo de ejemplo, Choi y cols.<sup>33</sup>, en un estudio experimental, demostraron que la subunidad α1 del receptor GABA<sub>A</sub> 187 + 3553A>G (SNP rs4263535) conducía a la sobresedación en los portadores del genotipo AA, por lo que estos pacientes requerirían un ajuste de la dosis del fármaco<sup>3</sup>. No obstante, la mutación 385Pro>Ser en la subunidad α6 del receptor GABA<sub>A</sub> produciría un efecto contrario. Fishbain y cols.<sup>34</sup>, en una revisión bibliográfica, mencionan un estudio de 1999<sup>35</sup> que mostró una reducción en la sensibilidad a las benzodiazepinas con Ser385; los heterocigotos Pro385/Ser385 respondían menos ante estos fármacos que los homocigotos Pro385/Pro385<sup>34</sup>.

#### 4. ANALGÉSICOS OPIOIDES.

Se denomina opioide a cualquier sustancia que se une a los receptores del mismo nombre, siendo su principal indicación el alivio del dolor. Pueden tratarse de alcaloides naturales del opio (como la codeína o la morfina), derivados semisintéticos (como el tramadol) u opioides sintéticos (como el fentanilo, el sufentanilo, el remifentanilo y el alfentanilo).

Tanto la codeína como el tramadol son profármacos, es decir, precursores que deben transformarse en el organismo mediante reacciones metabólicas para convertirse en compuestos farmacológicamente activos. La codeína o metilmorfina es un alcaloide que se metaboliza en un 5% en morfina por la acción de la enzima CYP2D6, mientras que el tramadol es metabolizado por CYP2D6 y CYP3A4 hacia su forma activa O-desmetiltramadol<sup>36</sup>. La actividad alterada de la CYP2D6 da como resultado diferentes fenotipos individuales conocidos como: metabolizador lento o pobre (PM), metabolizador intermedio (IM), metabolizador extenso (EM) y metabolizador ultrarrápido (UM) ([Ver en anexo Fig. 1](#)). Por tanto, los

polimorfismos genéticos que la afecten influirán considerablemente sobre la actividad de la codeína y el tramadol. Así pues, nos encontraremos con que los metabolizadores ultrarrápidos tendrán mayores concentraciones del metabolito activo, por lo que aumentará el efecto analgésico. Esto, a su vez, hará que estos UM tengan más reacciones adversas. Por el contrario, los PM alcanzarán concentraciones menores del metabolito activo en sangre, requiriendo dosis mayores del fármaco para control del dolor <sup>6, 37</sup>.

El fentanilo, un opioide sintético, es metabolizado en el hígado por la acción de CYP3A4 y CYP3A5 a norfentanilo <sup>38</sup>. Mutaciones en los genes codificadores de ambas enzimas alterarán la farmacocinética de este fármaco: *CYP3A4\*1G/\*1G*, por ejemplo, conduce a la disminución de los requerimientos de fentanilo. La enzima CYP3A5 puede aumentar o reducir su actividad (y, en consecuencia, la eficacia del fentanilo) según el genotipo que presente el paciente ([Ver en anexo Tabla 5. Biomarcadores genéticos de Opioides](#)).

La morfina es glucuronidada por la enzima UGT (uridina difosfato glucuronosiltransferasa) 2B7, la cual se encuentra codificada por un gen polimórfico con múltiples variantes, dando lugar a respuestas diversas según la mutación en cuestión ([Ver en anexo Tabla 5. Biomarcadores genéticos de Opioides](#)) <sup>12</sup>. Sin embargo, la relevancia de los diferentes polimorfismos que afectan a esta enzima aún es inconsistente y se necesita realizar más investigaciones en mayor profundidad sobre las consecuencias en la clínica de los diferentes genotipos de *UGT2B7* <sup>39</sup>.

Acerca de los polimorfismos en *ABCB1*, que codifica la glucoproteína de permeabilidad P-gp (transportador dependiente de ATP), también se pueden encontrar resultados contradictorios. Sin embargo, los pacientes con genotipo AA en *ABCB1* A>G (rs1045642) parecen requerir dosis menores de fentanilo que los portadores del genotipo AG o GG <sup>39</sup>. Como se ha señalado anteriormente, la evidencia al respecto no es clara y se han publicado algunos estudios con resultados contradictorios <sup>32</sup>, siendo necesaria una mayor investigación para aclarar los efectos e implicaciones de estos polimorfismos genéticos.

En cuanto a la farmacodinamia, muchos de los polimorfismos notificados parecen influir en la respuesta a los opioides. Los más estudiados son los genes *COMT* y *OPRM1*. La enzima COMT (catecol-O-metiltransferasa) es la responsable de degradar catecolaminas y sustancias con estructura catecol, estando involucrada en diversos procesos entre los que se encuentra la modulación del dolor <sup>40</sup>. Varios estudios han revelado que los polimorfismos sobre el gen *COMT* influyen en la eficacia del alivio del dolor mediado por opioides, describiéndose tres haplotipos de sensibilidad al dolor compuestos por <sup>41</sup>:

- Haplotipo ATCA *COMT* o haplotipo de “sensibilidad media al dolor” (APS): tipo más prevalente, compuesto por los alelos más frecuentes para los SNPs rs6269, rs4633, rs4818 y rs4680.
- Haplotipo GCCG *COMT* o haplotipo de “baja sensibilidad al dolor” (LPS): segundo tipo más frecuente, compuesto por los alelos de menor frecuencia menores para los SNPs rs6269, rs4633, rs4818 y rs4680.

- Haplotipo ACCG COMT o haplotipo de “alta sensibilidad al dolor” (HPS): tercer tipo en frecuencia, compuesto por los alelos más frecuentes para los SNPs rs4633 y rs4680 y los alelos de menor frecuencia para los SNPs rs6269 y rs4818.

Estos haplotipos de sensibilidad al dolor implican diferencias en la actividad de COMT. El haplotipo LPS muestra una actividad 11,4 veces mayor en comparación con el haplotipo HPS y 4,8 veces mayor con respecto al haplotipo APS<sup>42</sup>. Así mismo, los estudios en ratas han asociado una mayor sensibilidad al dolor en aquellos animales que presentan una reducción en la actividad de COMT<sup>43</sup>. Por lo tanto, como el propio nombre sugiere, el haplotipo LPS tiene menores requerimientos de opioides que el haplotipo HPS o que el haplotipo APS.

En contraste con lo anterior, Matic y cols.<sup>42</sup> encontraron que los sujetos con haplotipo HPS que recibían fentanilo durante la cirugía (no en el grupo remifentanilo) tenían menor necesidad de morfina postoperatoria que los que tenían haplotipo APS. Una posible explicación, ofrecida por el estudio, podría ser la estimulación del sistema dopaminérgico que conduce a una reducción de la concentración de péptidos endógenos. Esta disminución provocaría un aumento de los receptores opioides  $\mu$  disponibles para unirse a estos fármacos. En el grupo de remifentanilo, no se observó este efecto. El motivo podría ser su vida media más corta o la tendencia del remifentanilo a inducir hiperalgesia, con la consiguiente elevación en el consumo de opioides<sup>42</sup>.

*OPRM1* es un gen ubicado en el cromosoma 6q25.2, que codifica el receptor opioide mu-1 (MOR-1). Polimorfismos tales como *OPRM1* 1164 + 8450G>A o G>T (rs9384179) se asocian a una mayor sensibilidad a los opioides en los portadores del alelo G (especialmente fentanilo) con respecto a los portadores del alelo A o T<sup>44</sup>. Sin embargo, la mutación más estudiada es el SNP rs1799971 (*OPRM1* 118A>G). Con respecto a esta última, muchos estudios han probado la correlación de *OPRM1* con las puntuaciones de dolor, demostrándose que los portadores del alelo G tienen necesidad de mayores dosis de opioides y presentan puntuaciones de dolor más altas que los pacientes homocigotos para el tipo salvaje (genotipo AA)<sup>31, 37</sup>. El alelo G también se ha asociado con una menor incidencia de náuseas y prurito<sup>12</sup>. Sin embargo, Vuilleumier y cols.<sup>45</sup> encontraron que las mujeres portadoras del alelo G necesitaban dosis considerablemente más bajas de fentanilo espinal durante el trabajo de parto que aquellas portadoras del alelo A, lo cual contradecía los resultados anteriores, siendo pues evidente la necesidad de una mayor investigación para aclarar el papel de dicho polimorfismo.

## 5. BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

Los bloqueantes neuromusculares (NMBAs, neuromuscular blocking agents) se utilizan en anestesia para facilitar la ventilación mecánica y relajación por su acción paralizante muscular. Estos pueden ser de dos tipos:

- No despolarizantes: se unen como bloqueantes competitivos a los receptores nicotínicos de la placa motriz, impidiendo la unión de la acetilcolina (Ach) y la consiguiente despolarización. Ejemplos: rocuronio.

- Despolarizantes: producen una despolarización persistente del músculo. Ejemplos: succinilcolina.

El uso de estos fármacos no es totalmente seguro: se ha demostrado que algunos polimorfismos provocan reacciones adversas intraoperatorias ([Ver en anexo Tabla 6. Biomarcadores genéticos de los NMBAs](#)) como la hipertermia maligna (HM), uno de los trastornos farmacogenéticos relacionados con la anestesia más ampliamente estudiados. Actualmente, se han descrito 48 variantes del gen *RYR1* (en el cromosoma 19q13.1, que codifica la proteína RYR) y 2 variantes del gen *CACNA1S* (en el cromosoma 1q32.1, que codifica la subunidad  $\alpha 1$  de DHPR) en relación con la MH y la administración tanto de succinilcolina como de anestésicos inhalatorios<sup>1, 3, 5, 12</sup>. Así mismo, ciertas variantes del gen *STAC3* también se han asociado con una mayor susceptibilidad a sufrir HM, identificadas preferentemente en la miopatía nativo-americana<sup>46, 47</sup>.

El gen que aparece mutado más frecuentemente es el *RYR1*, en aproximadamente un 70% de todos los casos, con una herencia autosómica dominante<sup>4</sup>. Los receptores de rianodina alterados (RyRs) liberan un exceso de calcio del retículo sarcoplasmático que provoca un estado de contracción muscular generalizada responsable de los síntomas. El European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) ha aceptado estas variantes como "mutaciones diagnósticas" (<https://www.emhg.org/diagnostic-mutations> ; <https://cpicpgx.org/alleles/>)<sup>48</sup> y, en base a la evidencia científica existente, el Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) ha recomendado en sus últimas guías evitar los anestésicos inhalatorios y la succinilcolina en pacientes que presenten estos polimorfismos<sup>49</sup>.

La succinilcolina, por su parte, es hidrolizada por la butirilcolinesterasa, también conocida como pseudocolinesterasa (BChE o BuChE). Se trata de una enzima inespecífica codificada por el gen *BCHE*, altamente polimórfico, que puede alterar la farmacocinética de la succinilcolina, provocando una menor actividad enzimática conduce a un efecto prolongado por parte de este NMBA. En este escenario, se han descrito cuatro variantes como las más frecuentes y significativas<sup>1, 3</sup>:

- Variante atípica (A) 293T>C (rs1799807): la más común. Los heterocigotos han mostrado un efecto aumentado de 3 a 8 veces, mientras que los homocigotos pueden aumentar hasta 60 veces la acción enzimática.
- Variante kalow (K) 1699C>T (rs1803274): muy frecuente, como la variante A, pero con menor actividad enzimática que aquella.
- Variante fluoruro (F) 1253C>A (rs28933390): actividad enzimática reducida.
- Variante silente (S) 1004A>G (rs104893684): ausencia de enzima (peligrosa), solo se ha encontrado en la población india.

Wichmann y cols.<sup>31</sup> también encontraron en su estudio un total de siete mutaciones novedosas asociadas con un mayor efecto de la succinilcolina: *BCHE*\*I373T, *BCHE*\*G467S, *BCHE*\*W518R, *BCHE*\*L184S, *BCHE*\*V421A, *BCHE*\*M462I y *BCHE*\*R577H.

El rocuronio es un NMBA no despolarizante, que se elimina principalmente inalterado por vía biliar en la que participan sobre todo las siguientes proteínas<sup>50, 51</sup>:

- OATP (Organic Anion Transporting Polypeptide): OATP1A2 y OATP1B1 (captación hepatocelular), codificados por los genes *SLCO1A2* y *SLCO1B1* respectivamente.
- P-gp: bomba de transporte de la familia ABC (ATP-Binding Cassette), codificada por el gen *ABCB1*. Transporta el rocuronio desde los hepatocitos hacia el conducto biliar.

Estudios recientes han demostrado la influencia que poseen los polimorfismos presentes en estos genes sobre la farmacocinética de los NMBAs. Costa y cols.<sup>50</sup> descubrieron que los portadores del genotipo -A o AA para *SLOC1A2* -189/-188InsA (OATP1A2) tenían un aclaramiento de rocuronio más bajo que aquellos con genotipo -/-. Mientras tanto, otro estudio ha demostrado que las mutaciones *SLOB1B1* 388A>G y *ABCB1* 1236C>T disminuyen la excreción del fármaco: específicamente, los genotipos AG o GG para *SLOB1B1* y el genotipo TT para *ABCB1*<sup>51</sup>. El estudio también reveló que *ABCB1* 1236C>T tuvo un mayor impacto en el metabolismo del rocuronio que *SLOB1B1* 388A>G<sup>51</sup>.

## Discusión y perspectiva de futuro

Como se ha observado anteriormente, existen muchos polimorfismos que afectan a diferentes puntos de la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos empleados en anestesia. No obstante, la aplicabilidad clínica de esta información aún está por determinar. Algunas mutaciones han mostrado una fuerte asociación con ciertos eventos, como es el caso de ciertas variantes alélicas de *RYR1* y la HM. Sin embargo, son muchos los polimorfismos que parecen tener un impacto mínimo sobre la función del fármaco y hay disparidad de resultados entre diferentes estudios, llegando incluso a contradecirse. Por lo tanto, es evidente la necesidad de realizar más ensayos experimentales para aclarar el papel de algunas mutaciones en la práctica clínica, para poder avanzar hacia una terapia farmacológica guiada genéticamente.

Los tests farmacogenómicos preventivos, como parte de la evaluación perioperatoria, podrían optimizar la dosificación y la elección del fármaco, mejorar su eficacia, reducir la morbilidad y las muertes, así como generar un balance favorable de coste-efectividad de los procedimientos anestésicos. En relación con su rentabilidad económica, varias revisiones dentro de la literatura científica coinciden en los beneficios de emplear pruebas farmacogenómicas durante la práctica clínica habitual<sup>52, 53, 54, 55</sup>. Senagore y cols.<sup>56</sup> compararon las puntuaciones de analgesia y los requisitos de opioides en 2 grupos: uno guiado por farmacogenética y otro no guiado<sup>56</sup>. El grupo guiado por farmacogenética presentó una mejora del control del dolor (este grupo consumió un 50% menos de narcóticos que el grupo no guiado) y una reducción en la incidencia de efectos secundarios.

No obstante, aunque parece un horizonte prometedor, las pruebas farmacogenómicas tienen en la actualidad ciertas limitaciones para su implementación. Su coste y la escasa

biblioteca de variables genéticas son barreras importantes para el establecimiento de estas pruebas genéticas como práctica habitual en las consultas preanestésicas. Sin embargo, es de esperar que estos obstáculos se superen gracias a los avances tecnológicos y los ensayos experimentales que profundizan en el conocimiento de nuevos biomarcadores genéticos y de la relevancia de los descritos en esta memoria. De ser así, la terapia podría ser más personalizada y, por consiguiente, más efectiva y segura.

## **Conclusiones**

1. Existen múltiples polimorfismos que afectan a la farmacocinética y/o farmacodinamia de las principales fármacos anestésicos.
2. Algunos de estos polimorfismos tienen relevancia clínica, por lo que interesa conocerse su existencia antes de la administración de estos fármacos. Otros presentan un bajo impacto o existen resultados contradictorios al respecto.
3. Los tests farmacogenómicos se muestran como una opción prometedora para la optimización de la anestesia, adaptando medicación y dosis al perfil de cada paciente.

## **Agradecimientos**

A Manuel Alejandro Freire-Garabal Núñez, por su disponibilidad absoluta y por la tutorización de este trabajo.

## **Conflictos de interés**

Este trabajo no tiene ningún conflicto de interés que declarar.

## **Consideraciones**

El presente Trabajo de Fin de Grado ha sido enviado para su publicación a una revista periódica relacionada con el tema tratado.

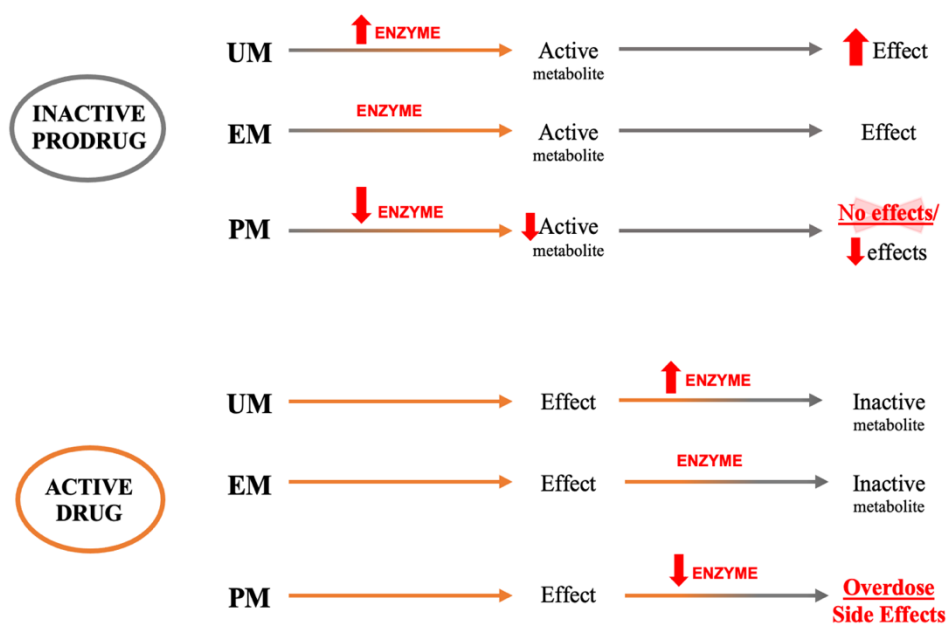


Figura 1. Efectos farmacológicos según fenotipo metabólico y tipo de fármaco: profármaco (inactive drug) o fármaco activo (active drug).

Tabla 1. Biomarcadores genéticos de los Anestésicos Inhalatorios.

Farmacocinética				
	Polimorfismo	Metabolismo	Consecuencias	Referencia
S	<i>CYP2E1</i>	?	Delirio de emergencia en pacientes ancianos (>65 años), cirugías de emergencia, cirugías de larga duración, etnia africana o según número de intentos de intubación	57
S+l	<i>CYP2E1</i> *2 R76H	↓	Actividad enzimática reducida	8
S+l+D+E	<i>CYP2E1</i> *3 V389I	=	Actividad normal	7
S+l+D+E	<i>CYP2E1</i> *4 V179I (rs6413419)	=	Actividad normal	7
S+l	<i>CYP2E1</i> *5 -1293G>C; -1053C>T	↑	Nefrotoxicidad por mejora de la transcripción	8
S	<i>GSTP1</i> 313A>G (rs1695) genotipo GG y 341C>T (rs1138272) genotipo TT	?	Hepatotoxicidad: elevación en los niveles séricos de alfa-GST (marcador de enfermedad hepática)	8, 31
S-r	<i>MDR1</i> 1236C>T genotipo CC	?	Genotipo CC: mejor inducción y recuperación	9

Farmacodinamia			
	Polimorfismo	Efectos	Referencia
D+I+S+E +H	<i>RYR1</i> (48 variantes en 19q13.1)	Riesgo incrementado de Hipertermia Maligna	3, 48
D+I+S+E +H	<i>CACNA1S</i> (subunidad $\alpha 1$ de DHPR): 520C>T (rs772226819) y 3257G>A (rs1800559)	Riesgo incrementado de Hipertermia Maligna	3
D+I+S	<i>STAC3</i> mutaciones	Se asocia a una mayor susceptibilidad a padecer Hipertermia Maligna	47, 46
I	<i>Prip</i> y <i>Drip</i> genes* (ortóloga a las acuaporinas mamíferas) y <i>Gyc88E</i> gen* (ortólogo al sensor de oxígeno <i>GUCYB1</i> )	Asociados a mortalidad en líneas DGRP ( <i>Drosophila melanogaster</i> ) con lesión cerebral traumática y tratadas con I/O <sub>2</sub>	58
D	<i>MC1R</i> 60 V>L; 142 R>H; 151 R>C; 160 R>W; 294 D>H	Incremento en los requerimientos de desflurano	10,59
D+I+S	Subunidad $\gamma 2$ del receptor GABA <sub>A</sub> 3145A>G	Genotipo AA: disminución en la agitación de emergencia	11, 59
NO	<i>MTHFR</i> 677C>T (rs1801133) y 1298A>C (rs1801131)	Concentración anormal de homocisteína en plasma. Potencial cardiotoxicidad	3

D: desflurano; I: isoflurano; S: sevoflurano; E: enflurano; H: halotano; NO: óxido nítrico; S-r: sevoflurano-remifentanilo; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FC en T<sub>5</sub>: frecuencia cardíaca 5 minutos tras extubación; VAS: escala visual analógica.  
\*Estos genes pertenecen a *D. Melanogaster*.

Tabla 2. Biomarcadores genéticos del Propofol.

Farmacocinética				
	Polimorfismo	Metabolismo	Consecuencias	Referencia
	<i>CYP2B6</i> 516G>T	↑	Genotipo TT: metabolizadores rápidos	60
	<i>CYP2B6</i> *6 alelo	↓	Metabolizadores pobres/lentos	15
	<i>CYP2C9</i> *2 R144C	↓	Concentraciones más altas en el momento de pérdida de consciencia	14
	<i>UGT1A9</i> 766G>A	↓	Mayor riesgo de reacciones adversas	12, 13
	<i>UGT1A9</i> 331C>T	↑	Requieren dosis más altas de inducción	14
	<i>UGT1A9</i> 1818T>C	?	Requieren tiempos mayores para la pérdida de consciencia	14
	<i>UGT1A9</i> 1887T>C	↑	Requerimientos de dosis mayores en los heterocigotos TG	15
	<i>UGT1A9</i> *3 M33T	↓	Actividad enzimática reducida	7
	<i>UGT1A9</i> *4 Y224X	↓	No actividad enzimática	7
	<i>UGT1A9</i> *5 D256N (rs58597806)	↓	Actividad enzimática reducida	7

	<i>SULT1A1</i> *2 R213H (rs9282861)	↓	Disminución de la actividad	7
	<i>NQO1</i> *2 P187S (rs1800566)	↓	Disminución de la actividad	7
	Sexo femenino	↑	Metabolizadoras más rápidas que los hombres	13, 16
<b>Farmacodinamia</b>				
	<b>Polimorfismo</b>	<b>Efectos</b>		<b>Referencia</b>
	<i>ADRB2</i> C>A (rs1042718)	Riesgo de hipotensión con fentanilo/remifentanilo y sevoflurano		3
	<i>CHRM2</i> (rs2283265)	Susceptibilidad cardiovascular a la anestesia con propofol		17
	<i>5HT2A</i> (rs6313)	Portadores del alelo menor G: requieren menor dosis (disminución del 20% en la concentración del lugar de efecto) y menor tiempo para inducir la anestesia (disminución del 40% en el tiempo de inicio)		17
	<i>SCN9A</i> (rs6746030)	Valores significativamente menores en el índice bispectral (BIS)		17
	<i>GABAA1</i> (rs2279020)	Genotipo GG: valores significativamente menores del BIS		17
	<i>GABAA2</i> (rs11503014)	Susceptibilidad cardiovascular a la anestesia con propofol		17
	Subunidad $\beta 3^{-/-}$ del receptor $GABA_A$	Carece de efecto hipnótico		61

Tabla 3. Biomarcadores genéticos de Etomidato.

<b>Farmacodinamia</b>			
	<b>Polimorfismo</b>	<b>Efectos</b>	<b>Referencia</b>
	Subunidad $\beta 1$ del receptor $GABA_A$ ( $\beta 1S265$ )	Menos sensible a la acción del etomidato que las subunidades $\beta 2$ y/o $\beta 3$	3, 20
	Subunidad $\beta 2$ del receptor $GABA_A$	Media en la acción hipotérmica y contribuye al efecto hipnótico (casi igual que la subunidad $\beta 3$ )	62
	$\beta 2N265M$ mutación	Eliminación total de la sensibilidad al etomidato (y reducción de los efectos del propofol)	20, 31
	$\beta 2N265S$ mutación	Reducción de los cambios inducidos por etomidato en GABA EC50 (EC50 ratio) más de ocho veces en relación con el tipo salvaje. Compromiso de la mejora de la inhibición tanto fásica como tónica	20, 63, 64
	$\beta M286W$ mutación	Eliminación de la modulación de receptores por etomidato	20
	$\beta 2M286W$ mutación	Mejora de la sensibilidad a GABA y reducción de la sensibilidad del receptor al etomidato	20
	Subunidad $\beta 3^{-/-}$ del receptor $GABA_A$	Falta de efecto hipnótico y no depresión respiratoria	61, 62
	$\beta 3N265M$ mutación	Insensibilidad a la modulación por etomidato (no mejora la inhibición tónica, pero bloquea la potenciación a largo plazo en las células piramidales CA1)	63, 65
	Subunidad $\alpha$ del receptor $GABA_A$	Débil mejora de la afinidad	18
	$\alpha A291W$ mutación (homóloga de la	No efectos sobre las acciones del etomidato	20

	mutación $\beta$ M286W)		
	$\alpha$ 1M236 mutación	Reducción de la sensibilidad del receptor al etomidato	20
	Subunidad $\alpha$ 5 <sup>-/-</sup> del receptor GABA <sub>A</sub>	No supresión de la potenciación a largo plazo del hipocampo (una forma de plasticidad sináptica asociada con el aprendizaje y la memoria) y sin deterioro del rendimiento de la memoria en el test NOR	64
	Subunidad $\gamma$ del receptor GABA <sub>A</sub>	Mejora la afinidad	18
	$\alpha$ 2- $\beta$ 3- $\gamma$ 2 GABA <sub>A</sub> receptor	Mediación en los efectos sobre el EEG	62
	R-(+)-enantiómero	Mejor potenciación y eficacia sobre los receptores GABA <sub>A</sub> recombinantes que el S- (-) - enantiómero	64

S: serina; N: asparagina; M: metionina; NOR test: test de reconocimiento de objetos novedosos

Tabla 4. Biomarcadores genéticos de Benzodiazepinas.

Farmacocinética				
	Polimorfismo	Metabolismo	Consecuencias	Referencia
MZL/ DCP	<i>CYP3A4</i> *1B 290A>G	↓	Aclaramiento reducido	12, 28
MZL	<i>CYP3A4</i> *22	↓	Actividad enzimática reducida (concentraciones del fármaco en plasma superiores y mayor riesgo de eventos adversos)	3
MZL	<i>CYP3A5</i> *1 alelo HZ	↑	Niveles hepáticos más altos de la proteína <i>CYP3A5</i> (los portadores de <i>CYP3A5</i> *1/*3 tienen una actividad enzimática dos veces mayor que los portadores de <i>CYP3A5</i> *3/*3)	29, 30, 66
MZL	<i>CYP3A5</i> *3 alelo HZ 6986A>G (rs776746)	=	Sin cambios en el metabolismo	25, 66
MZL	<i>CYP3A5</i> *3 22893A>G	↓	Aclaramiento reducido	12, 28
MZL	<i>CYP3A5</i> *6 alelo HZ	=	Sin cambios en el metabolismo	66
MZL	<i>POR</i> *28	↓	Sedación prolongada	3
DCP	<i>CYP2D6</i> *2xn	↑	Incremento en la actividad enzimática	36
DCP	<i>CYP2D6</i> *4	↓	Enzima inactiva (splicing defectuoso)	36
DCP	<i>CYP2D6</i> *5	↓	No enzima (delección genética)	36
DCP	<i>CYP2D6</i> *10 P34S y S486T	↓	Enzima inestable	36
DCP	<i>CYP2D6</i> *17 T107I, R296C y S486T	↓	Afinidad alterada por los substratos	36
DCP	<i>CYP2C19</i> *1/*1, *1/*2 o *1/*3	=	EM (*1/*1) e IM (*1/*2 o *1/*3)	12, 67
DCP	<i>CYP2C19</i> *2/*3 o *3/*3	↓	Sedación prolongada (los PM tienen una vida media de eliminación dos veces mayor que los EM, 88 horas frente a 41 horas)	26, 28
DCP	<i>CYP2C19</i> *2 681G>A	↓	Sedación prolongada (semivida de eliminación cuatro veces mayor en HZ y dos veces mayor en HEZ: PM) Mayores niveles del ratio de concentraciones [desmetilclobazam]/[clobazam] en pacientes epilépticos	12, 25, 28

DCP	CYP2C19*17 -806C>T (región promotora)	↑	Mayor actividad debido a una transcripción mejorada	25
DCP	Sexo femenino y edad joven	↓	Semividas de eliminación mayores, más prolongadas (se recomienda una reducción en la dosis empleada)	27
<b>Farmacodinamia</b>				
	<b>Polimorfismo</b>	<b>Efectos</b>	<b>Referencia</b>	
	Subunidad α1 del receptor GABA <sub>A</sub> 187+3553A>G	Genotipo AA: riesgo incrementado de sobredosificación		3, 33
	Subunidad α1 del receptor GABA <sub>A</sub> (H101R), ratón mutante	Insensibilidad a benzodiazepinas		68
	Subunidades α1, α2, α3 y α5 del receptor GABA <sub>A</sub>	Mejora de la afinidad		18
	Subunidad α4 del receptor GABA <sub>A</sub>	Insensibilidad del sitio de unión al diazepam		12
	Subunidad α6 del receptor GABA <sub>A</sub> 385Pro> Ser; 1236C>T	El alelo Ser385 reduce la sensibilidad a las benzodiazepinas		12, 34

HZ: homocigotos; HEZ: heterocigotos; MZL: midazolam; DCP: diazepam; UM: metabolizador ultrarrápido; EM: metabolizador extenso; IM: metabolizador intermedio; PM: metabolizador pobre/lento

**Tabla 5. Biomarcadores genéticos de Opioides.**

<b>Farmacocinética</b>				
	<b>Polimorfismo</b>	<b>Metabolismo</b>	<b>Consecuencias</b>	<b>Referencia</b>
C + T	CYP2D6*1/*1xn	↑	UM: más reacciones adversas medicamentosas y riesgo incrementado de toxicidad	6, 12, 36
C + T	CYP2D6*2xn	↑	UM: más reacciones adversas medicamentosas y riesgo incrementado de toxicidad	37
C + T	CYP2D6*3	↓	PM: bajo control del dolor/ falta de eficacia	37
C + T	CYP2D6*4	↓	PM: bajo control del dolor/ falta de eficacia	37
C + T	CYP2D6*5	↓	PM: bajo control del dolor/ falta de eficacia	37
C + T	CYP2D6*6	↓	PM: bajo control del dolor/ falta de eficacia	37
C	CYP2D6*7	↓	PM: bajo control del dolor/ falta de eficacia	37
C	CYP2D6*8	↓	PM: bajo control del dolor/ falta de eficacia	37
C	CYP2D6*11	↓	PM: bajo control del dolor/ falta de eficacia	37
F/ SF	CYP3A4*1G/*1G	↓	Disminución en los requerimientos de fentanilo y sufentanilo	38
F	CYP3A5*3A	↑	Mayores niveles enzimáticos: concentraciones plasmáticas del fármaco inferiores	40
	CYP3A5*3/*3	↓	Proteína no funcional: mayor riesgo de reacciones adversas	44
M	UGT2B7 -161C>T y 802C<T (desequilibrio de ligamiento completo)	↑	Niveles disminuidos de morfina, así como de morfina-6-glucuronido	12

	<i>UGT2B7</i> *2/*2	↓	Toxicidad aumentada	69
	<i>UGT2B7</i> (variantes rs7439366, rs4587017 y rs1002849)	?	Asociado con dolor inducido por presión fría, pero no con la administración de fentanilo para el dolor posoperatorio	38
	<i>UGT2B7</i> 802T>C (rs7439366)	↓/↑	Genotipo CC: aumento de la respuesta a morfina Genotipo TT: aumento de la respuesta a codeína	31, 44
	<i>UGT2B7</i> 842A>G (rs7438135)	?	Genotipo GG: mayor componente neuropático, vómitos y depresión	40
M	<i>ABCB1</i> 61A>C (rs9282564)	↓	Depresión respiratoria	31
M	<i>ABCB1</i> 3435C>T (rs1045642)	↓/=	No influye en el dolor o el consumo de opioides, pero los portadores del alelo C presentan más náuseas	40
F	<i>ABCB1</i> A>G (rs1045642)	↓	Disminución de la expresión de P-gp (menor excreción) Genotipo AA: mayor riesgo de depresión del SNC en niños lactantes; además, los sujetos portadores de este genotipo presentan unos requisitos menores de fentanilo en comparación con los genotipos AG o GG.	3, 38
	<i>ABCB1</i> 1236C>T (rs1128503)	↑	Genotipo TT: requieren dosis mayores de fentanilo a las 24h y 48h postoperatorias	38
	<i>SLC22A1</i> *1	=	Actividad normal	44
	<i>SLC22A1</i> *2/*3/*4 (HZ/HEZ)	↑	Actividad del transportador reducida: aumento de la respuesta a tramadol	44
	<i>SLC22A1</i> *5/*6 (HZ/HEZ)	↑	Transportador inactivo: aumento de la respuesta a tramadol	44
RM	<i>5-HTT</i> (rs25531)	↓	Baja expresión de 5-HTT: mejor efecto analgésico	12
T	<i>OCT1</i>	↑	Alelo activo <i>OCT1</i> : precisa de un aumento de las dosis de tramadol y disminuye la concentración en plasma del O-desmetiltramadol	31
M	<i>OCT1</i> *2 y *5	↓	Reducción en el aclaramiento	31
<b>Farmacodinamia</b>				
	<b>Polimorfismo</b>	<b>Efectos</b>	<b>Referencia</b>	
	<i>OPRM1</i> 118A>G (rs1799971)	Alelo G: los pacientes portadores de este alelo necesitan dosis mayores de opioides y presentan una menor incidencia de náuseas Genotipo AA: requiere menores dosis de fármacos opioides, con puntuaciones más bajas de dolor, pero mayor incidencia de náuseas y prurito	12, 31, 37	
	<i>OPRM1</i> 1164 + 8450G>A o G>T (rs9384179)	Alelo G: mayor sensibilidad a los opioides (especialmente al fentanilo) que en el caso de los portadores de los alelos A o T	44	
	<i>OPRK1</i> 36G>T	Necesidad de dosis mayores de morfina para control del dolor	37	
	<i>OPRD1</i> 921T>C	Riesgo incrementado de dependencia a los opioides	37	
	<i>CGRP</i> 4218T>C	Alelo de frecuencia menor: incremento en los requerimientos de fentanilo a las 24h postoperatorias	38	
	<i>HTR3B</i> (rs7103572)	Intensa dificultad para respirar, falta de aliento, con la administración de morfina (este efecto no se ha asociado con el fentanilo)	38	
	<i>LOC728432</i> (rs13093031 y rs12633508 variantes cercanas)	Diferencias en la percepción del dolor antes y después de la administración de fentanilo	38	

	<i>LOC393076</i> (rs6961071)	Diferencias en la percepción del dolor antes y después de la administración de fentanilo	38
	<i>LAMB3 2777C&gt;A</i> (rs2076222)	Alelo C: menor sensibilidad a los opioides	31
RM	<i>CACNA2D2</i> (rs5030977)	Alelo de frecuencia menor: mayor sensibilidad a los opioides	31
	<i>KCNJ6 1032A&gt;G</i> y <i>1250G&gt;A</i>	Implicados en la modulación del dolor: Portadores del alelo A (1032A> G): mayor intensidad de dolor, mareos y piel seca Portadores del genotipo GG (1250G> A): requieren una MEDD basal más alta	40
	<i>ADRB1 1165G&gt;C</i> (rs1801253)	Genotipo GG: respuesta reducida al fentanilo	44
	<i>ADRB2 46A&gt;G</i> (rs1042713)	Alelo G: sensibilidad incrementada al dolor	44
	<i>COMT 158G&gt;A</i>	Genotipo Met/Met: necesitan dosis más bajas de morfina que el genotipo Val/Val	69
	<i>COMT 472G&gt;A</i> (rs4680)	Genotipo AA: mayor intensidad de dolor	40
	Haplotipo ACCG <i>COMT</i>	Haplotipo de “alta sensibilidad al dolor” (HPS, high pain sensitivity): incremento en los requerimientos de fentanilo a las 24h y 48h postoperatorias	38, 41, 42
	Haplotipo ATCA <i>COMT</i>	Haplotipo de “sensibilidad media al dolor” (APS, average pain sensitivity)	41
	Haplotipo GCCG <i>COMT</i>	Haplotipo de “baja sensibilidad al dolor” (LPS, low pain sensitivity)	41
	<i>ANKK1 2137G&gt;A</i> (rs1800497)	Niveles de sensibilidad al dolor incrementados	44
	<i>CREB1</i> <i>207629510T&gt;C</i> (rs2952768)	Alelo C: requiere dosis mayores de opioides que el alelo T	44
	<i>GIRK2 947-20376A&gt;G</i> (rs2835859)	Alelo G: reduce la sensibilidad al dolor y aumenta la eficacia analgésica de los opioides	44

C: codeína; T: tramadol; M: morfina; F: fentanilo; SF: sufentanilo; RM: remifentanilo; MEDD: dosis diaria equivalente de morfina; HZ: homocigotos; HEZ: heterocigotos; UM: metabolizador ultrarrápido; PM: metabolizador pobre/lento; Val: valina; Met: metionina

Tabla 6. Biomarcadores genéticos de los NMBAs.

Farmacocinética				
	Polimorfismo	Metabolismo	Consecuencias	Referencia
S	<i>BCHE</i> Variante A: 293T>T (rs1799807) Variante K: 1699C>T (rs1803274) Variante F: 1253C>A (rs28933390) Variante S: 1004A>G (rs104893684)	↓	Relajación muscular prolongada (parálisis) y apnea debido a una actividad enzimática reducida	3, 31
R	<i>SLOC1A2 -189/-188InsA</i> (rs3834939)	↓	Mayor duración de la anestesia y del tiempo de recuperación (menor tasa de eliminación del fármaco por el hígado y disminución más lenta de la concentración plasmática)	31, 50

R	<i>SLOB1B1</i> 388A>G (rs2306283)	↓	Mayor duración de la anestesia y del tiempo de recuperación (menor tasa de eliminación del fármaco por el hígado y disminución más lenta de la concentración plasmática)	3, 51
R	<i>ABCB1</i> 1236C>T (rs1128503)	↓	Mayor duración de la anestesia y del tiempo de recuperación (menor tasa de eliminación del fármaco por el hígado y disminución más lenta de la concentración plasmática)	3, 51
<b>Farmacodinamia</b>				
	<b>Polimorfismo</b>	<b>Efectos</b>	<b>Referencia</b>	
S	<i>RYR1</i> (48 variantes en 19q13.1)	Riesgo incrementado de Hipertermia Maligna	3, 48	
S	<i>CACNA1S</i> (subunidad α1 de DHPR): 520C>T (rs772226819) y 3257G>A (rs1800559)	Riesgo incrementado de Hipertermia Maligna	3	
S	<i>STAC3</i> mutaciones	Se asocia a una mayor susceptibilidad a padecer Hipertermia Maligna. Los anestésicos inhalatorios y la succinilcolina deben ser evitados	46, 47	

S: succinilcolina; R: rocuronio

## Bibliografía

1. Jhun EH, Apfelbaum JL, Dickerson DM, Shahul S, Knoebel R, Danahey K, Ratain MJ, O'Donnell PH. Pharmacogenomic considerations for medications in the perioperative setting. *Pharmacogenomics*. 2019;20(11):813-827. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.2217/pgs-2019-0040.
2. Butterworth IV JF, Mackey DC, Wasnick JD. Chapter 18. preoperative assessment, premedication, & perioperative documentation. In: Morgan and Mikhail's. *Clinical anesthesiology*. 6th ed. NY, USA: The McGraw-Hill Companies; 2013.
3. Bach-Rojecky L, Vađunec D, Lozić M, Žunić K, Špoljar GG, Čutura T, Erceg D, Primorac D. Challenges in anesthesia personalization: Resolving the pharmacogenomic puzzle. *Personalized Medicine*. 2019;16(6):511. doi: 10.2217/pme-2019-0056.
4. García-Muro C, Sáenz-Moreno I, Riaño-Méndez B, Gutiérrez-Delgado JM, Valencia-Ramos J, Esteban-Zubero E. Malignant hyperthermia syndrome: A rare entity. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77(6):337-340. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.24875/BMHIM.20000047.
5. Rosenberg H, Sambuughin N, Riazi S, Dirksen R. Malignant Hyperthermia Susceptibility. 2003 Dec 19 [updated 2020 Jan 16]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
6. Hockings JK, Pasternak AL, Erwin AL, Mason NT, Eng C, Hicks JK. Pharmacogenomics: An evolving clinical tool for precision medicine. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(2):91-99. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.3949/ccjm.87a.19073.
7. Restrepo JG, Garcia-Martín E, Martínez C, Agúndez JAG. Polymorphic drug metabolism in anaesthesia. *Curr Drug Metab*. 2009;10(3):236-246. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.2174/138920009787846305.
8. Mikstacki A, Skrzypczak-Zielinska M, Tamowicz B, Zakerska-Banaszak O, Szalata M, Slomski R. The impact of genetic factors on response to anaesthetics. *Adv Med Sci*. 2013;58(1):9-14. Accessed Feb 15, 2021. doi: 10.2478/v10039-012-0065-z.
9. Shi N, Zhang W, Zhang N, Zhong L, Wang L. Correlation of MDR1 gene polymorphisms with anesthetic effect of sevoflurane-remifentanil following pediatric tonsillectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(24): e7002. Accessed Feb 15, 2021. doi: 10.1097/MD.00000000000007002.
10. Liem EB, Lin C, Suleman MI, Doufas AG, Gregg RG, Veauthier JM, Loyd G, Sessler DI. Anesthetic requirement is increased in redheads. *Anesthesiology*. 2004;101(2):279-283. Accessed Feb 15, 2021. doi: 10.1097/00000542-200408000-00006.
11. Park CS, Park HJ, Kim KN, Kang HS, Lee SK. The influence of GABAA $\gamma$ 2 genetic polymorphism on the emergence agitation induced by sevoflurane. *Korean Journal of*

*Anesthesiology*. 2008;55(2):139-144. <http://kiss.kstudy.com/thesis/thesis-view.asp?key=2703120>. Accessed Feb 18, 2021.

12. Cohen M, Sadhasivam S, Vinks AA. Pharmacogenetics in perioperative medicine. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(4):419-427. Accessed Feb 13, 2021. doi: 10.1097/ACO.0b013e3283556129.

13. Loryan I, Lindqvist M, Johansson I, Hiratsuka M, van der Heiden I, van Schaik RH, Jakobsson J, Ingelman-Sundberg M. Influence of sex on propofol metabolism, a pilot study: Implications for propofol anesthesia. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;68(4):397-406. doi:10.1007/s00228-011-1132-2.

14. Khan MS, Zetterlund E, Gréen H, Oscarsson A, Zackrisson AL, Svanborg E, Lindholm ML, Persson H, Eintrei C. Pharmacogenetics, plasma concentrations, clinical signs and EEG during propofol treatment. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2014;115(6): 565-570. doi:10.1111/bcpt.12277.

15. Aroke EN, Dungan JR. Pharmacogenetics of anesthesia. *Nursing Research*. 2016;65(4):318-30. doi: 10.1097/NNR.000000000000164.

16. Choong E, Loryan I, Lindqvist M, Nordling Å, el Bouazzaoui S, van Schaik RH, Johansson I, Jakobsson J, Ingelman-Sundberg M. Sex difference in formation of propofol metabolites: A replication study. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2013;113(2): 126-131. doi:10.1111/bcpt.12070.

17. Zhong Q, Chen X, Zhao Y, Liu R, Yao S. Association of polymorphisms in pharmacogenetic candidate genes with propofol susceptibility. *Scientific Reports*. 2017;7(1).

18. Brohan J, Goudra BG. The role of GABA receptor agonists in anesthesia and sedation. *CNS Drugs*. 2017;31(10):845-856. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1007/s40263-017-0463-7.

19. Desai R, Ruesch D, Forman SA. Gamma-amino butyric acid type A receptor mutations at beta2N265 alter etomidate efficacy while preserving basal and agonist-dependent activity. *Anesthesiology*. 2009;111(4):774-784. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181b55fae.

20. Forman SA. Clinical and molecular pharmacology of etomidate. *Anesthesiology*. 2011;114(3):695-707. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ff72b5.

21. Mihk SJ. Hypnotics and sedatives. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*. NY, USA: McGraw Hill Education; 2018:339-355.

22. Cacabelos R, Martínez-Bouza R. Genomics and pharmacogenomics of schizophrenia. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(5):541-565. Accessed Feb 18, 2021. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00187.x.

23. Perwitasari DA, Gelderblom H, Atthobari J, Mustofa M, Dwiprahasto I, Nortier JW, Guchelaar HJ. Anti-emetic drugs in oncology: Pharmacology and individualization by pharmacogenetics. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(1):33-43. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1007/s11096-010-9454-1.
24. Bruce RD, Altice FL, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between drugs of abuse and antiretroviral medications: Implications and management for clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2008;1(1):115-127. Accessed Feb 17, 2021. doi: 10.1586/17512433.1.1.115.
25. Tiwari AK, Souza RP, Müller DJ. Pharmacogenetics of anxiolytic drugs. *J Neural Transm (Vienna)*. 2009;116(6):667-677. Accessed Feb 18, 2021. doi: 10.1007/s00702-009-0229-6.
26. Rogers JF, Nafziger AN, Bertino JS. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. *Am J Med*. 2002;113(9):746-750. Accessed Feb 18, 2021. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01363-3.
27. Farkouh A, Riedl T, Gottardi R, Czejka M, Kautzky-Willer A. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of frequently prescribed drugs: A review of the literature. *Adv Ther*. 2020;37(2):644-655. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1007/s12325-019-01201-3.
28. Zeidler EM, Goetz AE, Zöllner C. Pharmacogenetics. clinical relevance in anesthesiology. *Anaesthesist*. 2013;62(11):874-886. Accessed Feb 18, 2021. doi: 10.1007/s00101-013-2233-3.
29. Fukasawa T, Suzuki A, Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):333-341. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1111/j.1365-2710.2007.00829.x.
30. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001;27(4):383-391. Accessed Feb 17, 2021. doi: 10.1038/86882.
31. Xie S, Ma W, Guo Q, Liu J, Li W, McLeod HL, He Y. The pharmacogenetics of medications used in general anesthesia. *Pharmacogenomics*. 2018;19(3):285-298. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.2217/pgs-2017-0168.
32. Elens L, Nieuweboer AJM, Clarke SJ, Charles KA, de Graan AJ, Haufroid V, van Gelder T, Mathijssen RH, van Schaik RH. Impact of POR\*28 on the clinical pharmacokinetics of CYP3A phenotyping probes midazolam and erythromycin. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(3):148-155. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835dc113.
33. Choi Y, Lee SY, Yang K, Park J, Yoon SZ, Yoon SM. Polymorphism rs4263535 in GABRA1 intron 4 was related to deeper sedation by intravenous midazolam. *J Int Med Res*. 2015;43(5):686-698. Accessed Feb 17, 2021. doi: 10.1177/0300060515587580.

34. Fishbain DA, Fishbain D, Lewis J, Cutler RB, Cole B, Rosomoff HL, Rosomoff RS. 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(1):81-93. Accessed Feb 17, 2021. doi: 10.1111/j.1526-4637.2004.04007.x.
35. Iwata N, Cowley DS, Radel M, Roy-Byrne PP, Goldman D. Relationship between a GABAA alpha 6 Pro385Ser substitution and benzodiazepine sensitivity. *Am J Psychiatry.* 1999;156(9):1447-1449. Accessed Feb 17, 2021. doi: 10.1176/ajp.156.9.1447.
36. Musshoff F, Stamer UM, Madea B. Pharmacogenetics and forensic toxicology. *Forensic science international.* 2010;203(1):53-62. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S037907381000349X>. doi: 10.1016/j.forsciint.2010.07.011.
37. Jose A, Thomas L, Baburaj G, Munisamy M, Rao M. Cannabinoids as an alternative option for conventional analgesics in cancer pain management: A pharmacogenomics perspective. *Indian J Palliat Care.* 2020;26(1):129-133. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.4103/IJPC.IJPC\_155\_19.
38. Gerhard GS, Kaniper S, Paynton B. Fentanyl overdoses and pharmacogenetics. *Pharmacogenet Genomics.* 2020;30(1):5-8. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1097/FPC.0000000000000389.
39. Zhou S, Skaar DJ, Jacobson PA, Huang RS. Pharmacogenomics of medications commonly used in the intensive care unit. *Front Pharmacol.* 2018; 9:1436. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.3389/fphar.2018.01436.
40. Margarit C, Roca R, Inda MD, Muriel J, Ballester P, Moreu R, Conte AL, Nuñez A, Morales D, Peiró AM. Genetic contribution in low back pain: A prospective genetic association study. *Pain Pract.* 2019;19(8):836-847. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1111/papr.12816.
41. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, Goldman D, Xu K, Shabalina SA, Shagin D, Max MB, Makarov SS, Maixner W. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet.* 2005;14(1):135-143. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1093/hmg/ddi013.
42. Matic M, de Hoogd S, de Wildt SN, Tibboel D, Knibbe CA, van Schaik RH. OPRM1 and COMT polymorphisms: Implications on postoperative acute, chronic and experimental pain after cardiac surgery. *Pharmacogenomics.* 2020;21(3):181-193. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.2217/pgs-2019-0141.
43. Nackley AG, Tan KS, Fecho K, Flood P, Diatchenko L, Maixner W. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both beta2- and beta3-adrenergic receptors. *Pain.* 2007;128(3):199-208. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1016/j.pain.2006.09.022.
44. Kumar S, Kundra P, Ramsamy K, Surendiran A. Pharmacogenetics of opioids: A narrative review. *Anaesthesia.* 2019;74(11):1456-1470. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1111/anae.14813.

45. Vuilleumier PH, Stamer UM, Landau R. Pharmacogenomic considerations in opioid analgesia. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2012; 5:73-87. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.2147/PGPM.S23422.
46. Kaur H, Katyal N, Yelam A, Kumar K, Srivastava H, Govindarajan R. Malignant hyperthermia. *Mo Med*. 2019;116(2):154-159. Accessed Feb 14, 2021.
47. Ferhi F, Dardour L, Tej A, Kebaili R, M'aaref S, Jazia KB. Malignant hyperthermia in a 4-year-old girl during anesthesia induction with sevoflurane and succinylcholine for congenital ptosis surgery. *Saudi J Ophthalmol*. 2019;33(2):183-187. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1016/j.sjopt.2018.10.002.
48. Yang L, Tautz T, Zhang S, Fomina A, Liu H. The current status of malignant hyperthermia. *J Biomed Res*. 2019;34(2):75-85. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.7555/JBR.33.20180089.
49. Gonsalves SG, Dirksen RT, Sangkuhl K, Pulk R, Alvarellos M, Vo T, Hikino K, Roden D, Klein TE, Poler SM, Patel S, Caudle KE, Gordon R, Brandom B, Biesecker LG. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for the use of potent volatile anesthetic agents and succinylcholine in the context of RYR1 or CACNA1S genotypes. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1338-1344. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1002/cpt.1319.
50. Costa ACC, Coelho EB, Lanchote VL, Correia BV, Abumansur JT, Lauretti GR, de Moraes NV. The SLCO1A2 -189\_-188InsA polymorphism reduces clearance of rocuronium in patients submitted to elective surgeries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(8):957-963. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1007/s00228-017-2243-1.
51. Mei Y, Wang S, Li Y, Yi SQ, Wang CY, Yang M, Duan KM. Role of SLCO1B1, ABCB1, and CHRNA1 gene polymorphisms on the efficacy of rocuronium in chinese patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;55(3):261. doi: 10.1002/jcph.405.
52. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: Are we there yet? *Pharmacogenomics J*. 2017;17(5):395-402. Accessed Feb 18, 2021. doi: 10.1038/tpj.2017.21.
53. Hatz MHM, Schremser K, Rogowski WH. Is individualized medicine more cost-effective? A systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(5):443-455. Accessed Feb 18, 2021. doi: 10.1007/s40273-014-0143-0.
54. Phillips KA, Ann Sakowski J, Trosman J, Douglas MP, Liang S, Neumann P. The economic value of personalized medicine tests: What we know and what we need to know. *Genet Med*. 2014;16(3):251-257. Accessed Feb 18, 2021. doi: 10.1038/gim.2013.122.
55. Beaulieu M, de Denus S, Lachaine J. Systematic review of pharmacoeconomic studies of pharmacogenomic tests. *Pharmacogenomics*. 2010;11(11):1573-1590. Accessed Feb 18, 2021. doi: 10.2217/pgs.10.145.

56. Senagore AJ, Champagne BJ, Dosokey E, Brady J, Steele SR, Reynolds HL, Stein SL, Delaney CP. Pharmacogenetics-guided analgesics in major abdominal surgery: Further benefits within an enhanced recovery protocol. *Am J Surg*. 2017;213(3):467-472. Accessed Feb 18, 2021. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.11.008.
57. Nair A. Farmacogenômica do sevoflurano: Papel no delirium do despertar. [Pharmacogenomics of sevoflurane: role in emergence delirium]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2019;69(4):423. doi:10.1016/j.bjan.2019.03.003.
58. Scharenbrock AR, Schiffman HJ, Olufs ZPG, Wassarman DA, Perouansky M. Interactions among genetic background, anesthetic agent, and oxygen concentration shape blunt traumatic brain injury outcomes in *Drosophila melanogaster*. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18). Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.3390/ijms21186926.
59. Morgan B, Aroke EN, Dungan J. The Role of Pharmacogenomics in Anesthesia Pharmacology. *Annu Rev Nurs Res*. 2017;35(1):241-256. doi:10.1891/0739-6686.35.241.
60. Mikstacki A, Zakerska-Banaszak O, Skrzypczak-Zielinska M, Tamowicz B, Prendecki M, Dorszewska J, Molinska-Glura M, Waszak M, Slomski R. The effect of UGT1A9, CYP2B6 and CYP2C9 genes polymorphism on individual differences in propofol pharmacokinetics among Polish patients undergoing general anaesthesia. *Journal of Applied Genetics*. 2017;58(2):213-220. doi:10.1007/s13353-016-0373-2.
61. Yang X, Jounaidi Y, Mukherjee K, Fantasia RJ, Liao EC, Yu B, Forman SA. Drug-selective anesthetic insensitivity of zebrafish lacking  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor  $\beta$ 3 subunits. *Anesthesiology*. 2019;131(6):1276-1291. doi:10.1097/ALN.0000000000002963.
62. Antkowiak B. Closing the gap between the molecular and systemic actions of anesthetic agents. *Adv Pharmacol*. 2015;72:229-262. doi:10.1016/bs.apha.2014.10.009.
63. Olsen R, Li G. GABAA receptors as molecular targets of general anesthetics: Identification of binding sites provides clues to allosteric modulation. *Can J Anaesth*. 2011;58(2):206-215. doi: 10.1007/s12630-010-9429-7.
64. Weir CJ, Mitchell SJ, Lambert JJ. Role of GABAA receptor subtypes in the behavioural effects of intravenous general anaesthetics. *British Journal of Anaesthesia: BJA*. 2017;119(suppl\_1): i167-i175. doi: 10.1093/bja/aex369.
65. Antkowiak B, Rudolph U. New insights in the systemic and molecular underpinnings of general anesthetic actions mediated by  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptors. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(4):447-453. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1097/ACO.0000000000000358.
66. Devlin JW. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(4):403-407. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.1097/MCC.0b013e32830280b3.

67. Saldaña-Cruz AM, Sánchez-Corona J, Márquez de Santiago, Daniel Alejandro, García-Zapién AG, Flores-Martínez SE. Pharmacogenetics and antiepileptic drug metabolism: Implication of genetic variants in cytochromes P450. *Rev Neurol*. 2013;56(9):471-479. Accessed Feb 14, 2021.
68. Creed MC, Ntamati NR, Tan KR. VTA GABA neurons modulate specific learning behaviors through the control of dopamine and cholinergic systems. *Front Behav Neurosci*. 2014; 8:8. Accessed Feb 14, 2021. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00008.
69. V Subramaniam A, Salem Yehya AH, Oon CE. Molecular Basis of Cancer Pain Management: An Updated Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):584. Published 2019 Sep 12. doi:10.3390/medicina55090584.