

Medicina molecular en anestesia

Romina D. Albite, Francisco C. Bonofiglio y Gustavo García Fornari

RESUMEN

El futuro de la anestesia apunta a la implementación de la biología molecular entre sus disciplinas a fin de generar terapias personalizadas. El análisis de los genes permite contar con un elemento más a la hora de decidir sobre administración de fármacos, búsqueda de mecanismos de dolor, prueba de técnicas y desarrollo de nuevos agentes anestésicos para garantizar la eficacia de tratamientos o procedimientos.

Palabras clave: anestesiología, biología molecular, polimorfismo, epigenética, medicina personalizada.

MOLECULAR MEDICINE IN ANESTHESIA

ABSTRACT

The anesthesia's future suggests to imply molecular biology among its disciplines in order to improve creating personalized therapies. The genes' analysis allows choosing about drug administration, researching pain medicine, testing techniques and development of new anesthetic agents in order to ensure the efficiency of treatments or procedures.

Key words: anesthesiology, molecular biology, polymorphism, epigenetics, personalized medicine.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2016; 36(2): 68-74.

INTRODUCCIÓN

Se ha reconocido durante muchos años que los factores genéticos tienen influencia individual sobre la respuesta a los fármacos empleados en anestesia¹. Un ejemplo son los opioides, ampliamente utilizados en el campo de la anestesia y el dolor agudo y crónico. Las variaciones en las dosis se explican por la heterogeneidad genética, que influye sobre la farmacogenética y farmacodinamia de estos medicamentos.

En un futuro cercano, los fármacos que afectan, por ejemplo, el sistema nervioso central (SNC) serán diseñados de forma más racional, con acciones más específicas, eficaces y con menos efectos colaterales².

Variabilidad genética

Los seres humanos comparten el 99,9% del material genético, la variabilidad radica en el 0,1%. Este porcentaje representa las variaciones en las secuencias de un lugar determinado del ADN, los polimorfismos. Existen 2 tipos: SNP o polimorfismo de nucleótido simple, en el que se ve afectada 1 sola base, y los VNTR o polimorfismos en el número de repetición en tándem (donde se ve afectada más de 1 base). Estas variaciones pueden conducir, por un lado, a la expresión de diversas enfermedades genéticas y

también pueden contribuir a la respuesta de un individuo a una diversidad de fármacos utilizados en el procedimiento anestésico o en el posoperatorio.

Los polimorfismos genéticos implicados en la farmacocinética y farmacodinamia pueden afectar la respuesta de un individuo a los agentes anestésicos. La farmacogenética se refiere al estudio de los factores genéticos que participan en las diferencias individuales en el metabolismo y respuesta a las drogas anestésicas³.

Influencia de la expresión genética sobre el manejo anestésico

Los cambios genéticos que ocurren como anomalías durante el desarrollo afectan el manejo anestésico. Estas anomalías pueden ser anatómicas o funcionales; ambas están asociadas a mutaciones genéticas puntuales o múltiples. Como resultado de ello se presentan grandes desafíos para los anestesiólogos desde el punto de vista estructural-funcional y hasta bioquímico. Entre los principales desafíos están los problemas en el manejo de la vía aérea debido a malformaciones craneofaciales; los trastornos musculares; los trastornos del tejido conectivo; defectos asociados al SNC como el retardo mental; problemas posoperatorios renales o hepáticos y susceptibilidad a la hipertermia maligna, entre otras entidades (cuadro 1)⁴. A continuación, algunos ejemplos:

Medicina personalizada

La medicina personalizada se basa en el conocimiento de los factores genéticos individuales. La farmacogenética

Cuadro 1. Ejemplos de anomalías genéticas que afectan el manejo anestésico

Manejo de la vía aérea	Debido a malformaciones craneofaciales es uno de los principales desafíos que un anestesiólogo debe tener en cuenta en el momento de administrar la anestesia. Ejemplos de alteraciones anatómicas determinadas genéticamente: el cuello corto, la boca pequeña, la lengua grande, el labio leporino, el paladar hendido, entre los defectos más comunes.	Las enfermedades genéticas asociadas a estas alteraciones son, por ejemplo: Acondrogénesis (mandíbula inferior pequeña-mutación heredable); Síndrome de Rubinstein-Taybi (microcefalia-mutación heredable); Síndrome de Cornelia de Lange-Brachmann de Lange (microcefalia-mutación heredable esporádica); Síndrome de Möbius (trastornos deglutorios + trastornos fonatorios + lengua pequeña + microcefalia-mutación ligada al sexo); Síndrome de Robinow (macrocefalia-mutación heredable); Síndrome de Beckwith-Wiedemann (boca y lengua grandes-mutación heredable); Síndrome Sotos (macrocefalia-mutación no heredable); Síndrome de Seckel (microcefalia- mutación heredable); Síndrome Apert (malformaciones en cabeza y cara-mutación heredable);
Trastornos musculares y cardiopatías	Se relacionan, por un lado, con las anomalías del desarrollo y, por el otro, con el uso de relajantes musculares.	Existe gran variedad de enfermedades con cardiopatías asociadas como: Síndrome Opitz-Kaveggia (cardiopatía- mutación heredable); Síndrome Noonan (cardiopatía-mutación heredable); Esclerosis tuberosa (rabdomiomas cardíacos congénitos- mutación heredable); Hipomelanosis (cardiopatías-mutación ligada al sexo); Síndrome Goldenhar (cardiopatía congénita-mutación heredable poco frecuente); Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (cardiopatías congénitas-mutación heredable). Con respecto al uso de los relajantes musculares hay que hacer referencia a la respuesta en particular de las distrofias musculares, como la de Duchenne o la miotónica, que es impredecible. Se ha descrito, por un lado, una liberación exagerada del potasio y, por otro, una resistencia a la acción de los relajantes musculares despolarizantes.
Trastornos del tejido conectivo	Las principales consideraciones se relacionan con la prevención de lesiones posicionales.	Algunos ejemplos de enfermedades son: Osteogénesis imperfecta (mutación heredable); Síndrome Ehlers-Danlos (mutación ligada al sexo).

Defectos asociados al sistema nervioso central

El retardo mental es una de las características más relevantes de las anomalías cromosomales.

Alguna de estas anomalías son:

Síndrome de Down (trisomía del par 21);
Síndrome de Edwards (trisomía del par 18);
Síndrome de Patau (trisomía del par 13);
Síndrome de Pallister-Killian (tetrasomía del par 12);

Síndrome de Wolf (deleción del par 4). Las principales consideraciones con respecto a estos defectos son, entre otras, a nivel de malformaciones de cráneo: perfil facial chato, puente nasal chato y deprimido o ancho, hendidura labiopalatina, boca abierta con protrusión lingual o boca grande con labio superior evertido y cuello corto con piel sobrante, que dificultan al anestesiólogo su labor en el quirófano.

Problemas posoperatorios renales o hepáticos

Hacen referencia a problemas sistémicos posoperatorios. La **insuficiencia renal crónica** aumenta las complicaciones y el riesgo de insuficiencia renal aguda posoperatoria, mientras que con una **enfermedad hepática** existe un alto riesgo de morbilidad y mortalidad perioperatoria debido a los efectos que la cirugía y la anestesia ocasionan en el hígado.

Ejemplos del primer punto son:

poliquistosis renal, cistinuria, nefronoptosis.

Ejemplos del segundo punto son: ictericia posquirúrgica y las porfirias, entre otros.

La susceptibilidad a la hipertermia maligna

Entidad rara que hace referencia al trastorno en la regulación del calcio debido a agentes gatillo, como algunos tipos de anestésicos y relajantes musculares, lo que provoca en un individuo cambios metabólicos e hipermetabólicos que pueden llevarlo a la muerte, por lo cual las técnicas anestésicas regionales podrían ser las únicas alternativas disponibles para estos pacientes

promete que las drogas podrían diseñarse a medida para cada individuo de acuerdo con su genética. La comprensión de esta variabilidad farmacogenética es lo que sustenta el concepto de medicina personalizada⁵.

El escenario farmacogenético ideal apunta a una caracterización genética del paciente previa a la prescripción, para lograr una droga y dosis correctas en pos de obtener una eficacia máxima y una toxicidad mínima.

Aplicaciones actuales

La posibilidad de asociar un polimorfismo genético con la respuesta a un determinado medicamento permitirá determinar el tipo de metabolismo y el riesgo de toxicidad o de fracaso terapéutico, diferenciando a cada paciente por su perfil molecular.

Algunos ejemplos de polimorfismo se enuncian en el cuadro 1, en relación con el tema que se trata en este artículo. Los más relevantes son el estudio de los polimorfismos

asociados a la enzima citocromo P450, TPMT (tiopurina S-metiltransferasa) o DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa) o al gen *HLA-B*5701*.

Polimorfismos asociados al citocromo P450

Una de las principales enzimas implicadas en el metabolismo y degradación de fármacos en mamíferos es el citocromo P450 (CYP).

El CYP450 constituye una superfamilia enzimática involucrada en el metabolismo oxidativo de compuestos endógenos como esteroides, ácidos grasos o vitaminas liposolubles (A y D), y en el metabolismo de xenobióticos entre los que se encuentran muy diversos fármacos, carcinógenos, pesticidas, alcaloides, etc.⁶⁻¹⁰.

Entre las funciones que ejerce el CYP450 cabe destacar como importante el papel detoxificador que realiza, gracias al cual se facilita la eliminación de muchos fármacos y sustancias perjudiciales para el organismo.

Cuadro 2. Ejemplos seleccionados de polimorfismos genéticos de enzimas humanas metabolizadoras de fármacos.Fuente: www.sciencemag.org/site/feature/data/1044449.xhtml

Enzimas	Sustratos	Consecuencias <i>in vivo</i>
CYP2A6	Cumarina, nicotina, halotano	Adicción al tabaco
CYP2C9	Tolbutamida, warfarina, fenitoína, AINE	Efecto anticoagulante de warfarina
CYP2C19	Mefenitoína, omeprazol, hexobarbital, propranolol, proguanil, fenitoína, diazepam, nelfinavir, clopidogrel	Tasa de curación de úlceras con omeprazol; efectos adversos a clopidogrel
CYP2D6	Bloqueantes beta, antidepresivos, antipsicóticos, codeína, debrisoquina, dextrometorfano, encainida, flecainida, metoxianfetamina, perhexilina, fenacetina, fenformina, propafenona, esparteína, tamoxifeno	Discinesia tardía por antipsicóticos, efectos analgésicos centrales y dependencia, dosis requeridas de imipramina, efecto betabloqueantes
Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)	Fuorouracilo	Neurotoxicidad del 5-fluorouracilo
N-Acetiltransferasa (NAT2)	Isoniazida, hidralazina, sulfonamidas, amonafida, procainamida, dapsona, cafeína	Hipersensibilidad a sulfonamidas, toxicidad de amonafida, lupus inducido por hidralazina, neurotoxicidad isoniazida
Catecol-O metiltransferasa (COMT)	Estrógenos, levodopa, ácido ascórbico	Abuso de sustancias, respuesta a levodopa
Tiopurina metiltransferasa (TPMT)	Mercaptopurina, tioguanina, azatioprina	Toxicidad y eficacia de tiopurina, riesgo de tumores secundarios
UDP-glucuronosil-transferasa (UGT1A1)	Irinotecán, bilirrubina	Glucuronidación de irinotecán

Se conocen varios miles de citocromos P450 de los cuales unos 50 corresponden al hombre, aunque posiblemente haya muchos más. Algunos de estos genes son polimorfos, lo que quiere decir que varían ligeramente entre unos individuos o unas poblaciones determinadas. El polimorfismo tiene una gran importancia desde el punto de vista clínico ya que poblaciones que tengan diferentes polimorfos metabolizan fármacos de una manera diferente. Es decir que los polimorfismos genéticos asociados a esta enzima podrían dar una enzima de metabolización ultrarrápida (riesgo de ineficacia), o de metabolización lenta (riesgo de toxicidad) provocando diferencias en la respuesta terapéutica a fármacos. Por ejemplo, las personas que posean un CYP2C9 deficiente no pueden eliminar la warfarina, por lo que pueden ser anticoaguladas con dosis tan pequeñas como 0,5 mg/día. También hay polimorfos que pueden detener la activación de un fármaco como el losartán. En algunas ocasiones, el polimorfo de CYP es beneficioso para el paciente, como sucede en las personas con un CYP2C19

defectuoso, las cuales no son capaces de metabolizar el omeprazol, logrando que los niveles de este fármaco se mantengan altos en el organismo.

Casi todos los CYP pueden ser activados o inhibidos por algunos fármacos (p. ej., los antidepresivos que inhiben la recaptación de serotonina inhiben el CYP3A4).

Polimorfismos asociados a la tiopurina S-metiltransferasa

La tiopurina S-metiltransferasa (TMPT) representa uno de los ejemplos más notables de cómo la farmacogenética puede contribuir a individualizar un fármaco⁸. En este sentido, la respuesta al tratamiento con tiopurinas, ya sea azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP), que corresponden a fármacos inmunomoduladores utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias^{9,11}, leucemias¹² y en trasplante de órganos¹³, se podría predecir genéticamente. Las diferentes variantes ocasionan que este metabolizador

sea muy rápido o lento e impida la utilización de fármacos convencionales para el tratamiento de la leucemia pero, en cambio, necesite fármacos de diseño para que el paciente obtenga máximo efecto con mínima dosis.

Polimorfismos asociados a dihidropirimidina deshidrogenasa

DPD es la principal enzima en el catabolismo del 5-Fluorouracilo, que lo convierte en un metabolito inactivo, el dihidrofluorouracilo (DHFU).

Está bastante establecido su valor como predictor de toxicidad con las fluoropirimidinas y esta faceta es lo que hace que su utilización se considere recomendable¹⁴.

Las diferencias genéticas en el gen que codifica para DPD pueden determinar la vida media de las fluoropirimidinas, su eficacia y toxicidad. La deficiencia de DPD puede llevar a toxicidad grave por 5-FU¹⁵. Ahora bien, una expresión tumoral de DPD elevada puede predecir una inactivación rápida y, por ende, una respuesta pobre al fármaco¹⁶.

Gen HLA-B*5701

Gen implicado en la hipersensibilidad a cierta medicación para el tratamiento del HIV (fármaco abacavir, [ABC] antirretroviral inhibidor de la transcriptasa reversa del virus HIV-1- zigen)¹⁷.

El efecto adverso más importante asociado al ABC es una reacción de hipersensibilidad, denominado *Abacavir hypersensitivity syndrome* (ASH), que afecta al 5-8% de los pacientes que inician tratamiento con dicho fármaco, y generalmente se observa durante las primeras 6 semanas de tratamiento^{18,19}.

Dolor

La sensibilidad al dolor que puede tener una persona depende de su constitución genética. Así pues, hay quienes soportan mejor el dolor debido a un conjunto particular de genes que trabajan juntos para regularlo.

Los mecanismos epigenéticos modulan los cambios en la expresión génica en el SNC. Centrarse en la epigenética puede ayudar a revelar nuevas dianas terapéuticas para el dolor crónico²⁰. Aunque la fisiopatología del dolor aún esta inconclusa, una mejora se está logrando gracias a los avances en esta área²¹.

Un rasgo de estados dolorosos es la alteración en la expresión de nociceptores. Una reducción en la expresión de los receptores opioides μ en condiciones neuropáticas parece contribuir a la eficacia limitada de los opioides en dichos estados.

El campo de la medicina del dolor tiene una gran ventaja en el estudio de vías epigenéticas. Los mecanismos epigenéticos podrían estar involucrados en el desarrollo o mantenimiento de padecimientos dolorosos crónicos. La respuesta inmunológica y la expresión de citocinas

inflamatorias están bajo control epigenético. También, la función de los receptores glucocorticoides, que afecta la sensibilidad al dolor y la inflamación. Además, los genes para enzimas reguladoras del dolor a nivel del SNC están apagados en estados de inflamación y lesión neurológica. Finalmente, hay modificaciones genéticas involucradas en la regulación y función de los receptores opioides μ , con implicaciones sobre la modulación del dolor²².

PRDM12

Gen esencial para la producción de las neuronas sensibles al dolor, lo que promete nuevas terapéuticas para estudiar y tratar el dolor.

Chen y cols. han estudiado dos familias con insensibilidad congénita al dolor (esta se transmitía de forma autosómica recesiva) e identificaron la presencia de mutaciones en el gen *PRDM12*, en las dos copias del gen en todos los miembros afectados de las familias²³.

Los estudios en los que se analizaron las muestras obtenidas de los pacientes, así como el seguimiento de la expresión del gen durante el desarrollo, indicaron a los investigadores que las mutaciones en el gen *PRDM12* eran responsables de causar defectos en el desarrollo de las neuronas sensoriales destinadas a convertirse en receptores del dolor.

Oprm-1, Stat 6, Beta arrestina 2, COMT

En otro trabajo se relacionó la variabilidad de respuesta a la morfina, en dolor oncológico, con los siguientes polimorfismos genéticos vinculados de forma directa o indirecta con la morfina:

Oprm-1. Gen que codifica para el receptor μ ; este polimorfismo se relaciona con la disminución de la afinidad de la unión del metabolito de la morfina hacia el receptor μ , provocando una diferencia en la eficacia y tolerancia/toxicidad de los opioides.

Stat 6. Es un factor de transcripción implicado en la regulación de la expresión del gen *Oprm-1*. Se ha encontrado un polimorfismo que podría provocar un cambio en la regulación del gen *Oprm-1* y un aumento en la expresión del receptor μ -opioide, aunque hay otros estudios que informan lo contrario.

Beta-arrestina 2. Proteína intracelular implicada en varios puntos de la regulación del receptor μ -opioide.

COMT. La catecol-O-metiltransferasa es una enzima que inactiva la dopamina, la adrenalina y la noradrenalina en el SNC y tiene acción moduladora a nivel cerebral. Hay varios polimorfismos asociados en esta enzima, algunos provocan una percepción mayor del dolor, por lo que las personas requieren mayores dosis de morfina, mientras que otros polimorfismos podrían influir en el aumento de la sensibilidad a la morfina, provocando que las personas requieran menores dosis de morfina^{24,25}.

Los pelirrojos

Una condición particular corresponde a los individuos pelirrojos, los cuales deben su color de cabello al resultado de una mutación del gen *MC1R*²⁶. Este gen está relacionado con un receptor involucrado en la percepción del dolor; quizá debido a esto los pelirrojos son más sensibles al dolor y menos sensibles a la anestesia local, por lo que requieren una mayor cantidad de anestesia para bloquearlo²⁷.

Manejo anestésico en las porfirias²⁸

Las porfirinas desempeñan un papel esencial en las secuencias enzimáticas relacionadas con la formación del oxígeno, así como con su transporte, almacenamiento y consumo. Las porfirias pueden clasificarse conforme a dos criterios: según el lugar del déficit enzimático (hepáticas o eritropoyéticas) y por la presencia o no de síntomas agudos. Esta última clasificación es la más útil en la práctica de la anestesia, ya que durante esta solo las formas agudas tienen relevancia. Con excepción de la porfiria cutánea, todas las porfirias hepáticas son agudas^{29,30}.

Porfirias agudas

§ *Porfiria aguda intermitente (PAI)*

De todas las porfirias, esta es la que produce los síntomas más graves, con crisis que pueden llegar a ser fatales. Las complicaciones hipertensivas y el fallo renal son las causas más frecuentes de muerte en estos pacientes.

§ *Porfiria Variegata*

Esta variedad se caracteriza por fotosensibilidad cutánea. La lesión característica es fragilidad capilar excesiva, especialmente en las zonas expuestas a la luz solar, como la cara y las manos.

§ *Coproporfiria hereditaria (CH)*

Es la menos común y los ataques son considerablemente menos graves.

§ *Plumboporfiria (PP)*

Esta es la más rara de las porfirias. No existen referencias publicadas en relación con el manejo anestésico para pacientes con tal condición.

Todas las porfirias se heredan de manera autosómica dominante con penetrancia incompleta y variable expresión, con excepción de la PP, que es recesiva. Como muchas condiciones hereditarias, las porfirias tienen una distribución irregular.

El factor desencadenante de mayor importancia en relación con la anestesia es el grupo de medicamentos que inducen las enzimas porfirogenéticas.

Los fármacos pueden desencadenar un ataque de porfiria de diversas formas, la mayoría de las cuales depende de un incremento en la demanda de hemoglobina o de un fallo en el control de retroalimentación inhibitorio de este. También pueden interferir en la vía de la síntesis de la hemoglobina, al reducir su nivel de producción o incrementar su utilización y, en consecuencia, su demanda.

Los anestésicos son potencialmente porfirogenéticos, debido a sus características farmacológicas relacionadas con el metabolismo mediado por los citocromos y la gran solubilidad en los lípidos. Por lo tanto, la anestesia se ha relacionado como desencadenante de numerosas y graves reacciones porfíricas. Es importante resaltar que la mayoría de los pacientes porfíricos pueden ser anestesiados con relativa seguridad si se toman las precauciones adecuadas, como recurrir a técnicas de anestesia con medicamentos de una vida media corta y escaso o nulo metabolismo hepático³¹. La base de un manejo anestésico seguro en el paciente porfírico incluye tanto la detección de los individuos susceptibles como la identificación de los agentes potencialmente porfirogenéticos³²⁻³⁷.

CONCLUSIÓN

La biología molecular ha cambiado la forma en que los médicos abordan los problemas clínicos. La principal contribución de esta disciplina se basa en la posibilidad de encontrar respuestas particulares de pacientes, luego de efectuar una terapia y de encontrar posteriormente la herencia genética que lo acompaña, para lograr que el acto anestésico sea el más adecuado.

El futuro de la anestesiología estaría orientado a la identificación preanestésica no invasiva de los pacientes que reaccionarán de forma anormal a los fármacos de uso común, de manera que se adopten las conductas necesarias para evitar dichas respuestas.

REFERENCIAS

1. Powe DG, Keightley A, Chester M, et al. Mucosal thickening in allergic and idiopathic rhinitis mucosa and its probable mechanism. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(1):14-9.
2. Mashour GA, Forman SA, Campagna JA. Mechanisms of general anesthesia: from molecules to mind. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19(3):349-64.
3. Baer-Dubowska W, Majchrzak-Celińska A, Cichocki M. Pharmacogenetics: a new approach to predicting individual drug responses and targeting new drugs. *Pharmacol Rep*. 2011;63(2):293-304.
4. Ruggieri VL, Arberas CL. [Genetic syndromes recognizable in the neonatal period]. *Medicina (B Aires)*. 2009;69(1 Pt 1):15-35.
5. Shah RR, Shah DR. Personalized medicine: is it a pharmacogenetic mirage? *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(4):698-721.
6. Wislocki PG, Miwa GT, Lu AY. Reactions catalyzed by the cytochrome P-450 system. En: Jacobi WB, ed. Vol. 1. *Enzymatic basis of detoxication*. New York: Academic Press; 1980. p. 135-82.
7. Nebert DW, Gonzalez FJ. P450 genes: structure, evolution, and regulation. *Annu Rev Biochem*. 1987;56:945-93.
8. Guengerich FP. Reactions and significance of cytochrome P-450 enzymes. *J Biol Chem*. 1991;266(16):10019-22.
9. Porter TD, Coon MJ. Cytochrome P-450. Multiplicity of isoforms, substrates, and catalytic and regulatory mechanisms. *J Biol Chem*. 1991;266(21):13469-72.
10. Ortiz de Montellano PR, editor. *Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry*. 2nd ed. New York: Plenum Press; 1995.
11. Derijks LJ, Gilissen LP, Hooymans PM, et al. Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(5):715-29.
12. Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, et al. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 1990;336(8709):225-9.
13. Hollander AA, van Saase JL, Kootte AM, et al. Beneficial effects of conversion from cyclosporin to azathioprine after kidney transplantation. *Lancet*. 1995;345(8950):610-4.
14. Milano G, Etienne MC, Pierrefite V, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and fluorouracil-related toxicity. *Br J Cancer*. 1999;79(3-4):627-30.
15. Lu Z, Zhang R, Diasio RB. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cells and liver: population characteristics, newly identified deficient patients, and clinical implication in 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer Res*. 1993;53(22):5433-8.
16. Uetake H, Ichikawa W, Takechi T, et al. Relationship between intratumoral dihydropyrimidine dehydrogenase activity and gene expression in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 1999;5(10):2836-9.
17. Rauch A, Nolan D, Martin A, et al. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):99-102.
18. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther*. 2001;23(10):1603-14.
19. Cutrell AG, Hernandez JE, Fleming JW, et al. Updated clinical risk factor analysis of suspected hypersensitivity reactions to abacavir. *Ann Pharmacother*. 2004;38(12):2171-2.
20. Descalzi G, Ikegami D, Ushijima T, et al. Epigenetic mechanisms of chronic pain. *Trends Neurosci*. 2015;38(4):237-46. Erratum in: *Trends Neurosci*. 2015;38(9):579.
21. Fernandez Robles CR, Degnan M, Candiotti KA. Pain and genetics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(4):444-9.
22. Seo S, Grzenda A, Lomberg G, et al. Epigenetics: a promising paradigm for better understanding and managing pain. *J Pain*. 2013;14(6):549-57.
23. Chen YC, Auer-Grumbach M, Matsukawa S, et al. Transcriptional regulator PRDM12 is essential for human pain perception. *Nat Genet*. 2015;47(7):803-8. Erratum in: *Nat Genet*. 2015;47(8):962.
24. Klepstad P, Rakvåg TT, Kaasa S, et al. The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(10):1232-9.
25. Rakvåg TT, Ross JR, Sato H, et al. Genetic variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain. *Mol Pain*. 2008;4:64.
26. Flanagan N, Healy E, Ray A, et al. Pleiotropic effects of the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene on human pigmentation. *Hum Mol Genet*. 2000;9(17):2531-7.
27. Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, et al. Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet*. 2005;42(7):583-7.
28. Fernández Daza PL, Esquinca Cruz MT, Rodríguez MV, Valdespin Pérez R. Porfirias: consideraciones anestésicas. *An Med (Mex)*. 2007;52(3):130-42.
29. McColl K, Dover S, Fitzsimons E, et al. Porphyrin metabolism and the porphyrias. En: Wheatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editors. *Oxford textbook of medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 1388-99.
30. Stoelting RK, Dierdorf SF. Inborn errors of metabolism: anesthesia and co-existing disease. Hines RL, Marshall k. *Stoelting's anesthesia and co-existing disease*. 4th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2002. p. 455-60.
31. Baker SD, Taylor B. Anesthesia is also risky in patients with porphyria. *BMJ*. 2000;321(7267):1023.
32. Palmieri C, Vigushin DM, Peters TJ. Managing malignant disease in patients with porphyria. *QJM*. 2004;97(3):115-26.
33. Winkler AS, Peters TJ, Marsden JT, et al. Erythropoietin treatment in the neuropsychiatric porphyrias. *Clin Chim Acta*. 2003;338(1-2):61-6.
34. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol*. 2006;135(3):281-92.
35. Hunter GH. Anesthetic considerations in hepatic porphyrias. *CRNA*. 1999;10(1):6-14.
36. Hahn M, Bonkovsky HL. Multiple chemical sensitivity syndrome and porphyria. A note of caution and concern. *Arch Intern Med*. 1997;157(3):281-5.
37. Sheppard L, Dorman T. Anesthesia in a child with homozygous porphobilinogen deaminase deficiency: a severe form of acute intermittent porphyria. *Paediatr Anaesth*. 2005;15(5):426-8.