

**Medicina  
Perioperatoria  
Personalizada:  
Prehabilitación y  
Farmacogenómica en  
Anestesia**

Juan José Jaramillo Amaya  
Adriana Margarita Llanos Beltrán

# **Medicina Perioperatoria Personalizada: Prehabilitación y Farmacogenómica en Anestesia**

## **IMPORTANTE**

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado. Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

**ISBN:** 978-628-7821-22-4

Una producción © Cuevas Editores SAS

Avenida Carrera 14 No. 58 - 26

Bogotá, Colombia

Mayo 2026

[www.cuevaseditores.com](http://www.cuevaseditores.com)

### **Editado en Colombia - Edited in Colombia**

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

# Índice

<b>Rehabilitación Preoperatoria</b>	
<b>“Prehabilitación”</b>	<b>6</b>
Juan José Jaramillo Amaya	6
<b>Farmacogenómica en Anestesia</b>	<b>26</b>
Adriana Margarita Llanos Beltrán	26

## **Prologo**

La medicina perioperatoria está evolucionando hacia un enfoque más personalizado, donde la prehabilitación y la farmacogenómica juegan un papel clave. La prehabilitación permite optimizar al paciente antes de la cirugía, mejorando su condición física, nutricional y emocional para reducir complicaciones. Por su parte, la farmacogenómica permite ajustar los fármacos anestésicos según el perfil genético individual, aumentando la seguridad y eficacia del tratamiento.

El libro propone integrar ambas estrategias en un modelo de atención centrado en el paciente, destacando la importancia de la evidencia científica y el trabajo multidisciplinario. En conjunto, representa un avance hacia una medicina más precisa, segura y orientada a mejores resultados quirúrgicos.

# **Rehabilitación Preoperatoria “Prehabilitación”**

Juan José Jaramillo Amaya

Médico Universidad de Santander UDES

Médico General, Urgencias, Hospitalización y Consulta Externa

## **Introducción**

El concepto de prehabilitación fue formalmente acuñado en el ámbito quirúrgico moderno por Carli y colaboradores hace más de una década, como un cambio de paradigma frente al modelo tradicional centrado únicamente en la rehabilitación postoperatoria (Carli y Zavorsky, 2005). Bajo este enfoque, el periodo de espera entre la indicación quirúrgica y el procedimiento deja de considerarse una ventana pasiva y se transforma en una oportunidad terapéutica para incrementar la capacidad funcional, mejorar el estado nutricional, atenuar la respuesta al estrés quirúrgico y, en consecuencia, reducir la morbimortalidad.

La cirugía mayor produce una respuesta inflamatoria y catabólica significativa que puede generar pérdidas de hasta un 20–40 % de la capacidad funcional preoperatoria, con un periodo de recuperación que puede extenderse de seis a ocho semanas, especialmente en pacientes ancianos o frágiles (Minnella et al., 2018). En este escenario, los pacientes que ingresan al quirófano con menor reserva fisiológica son los que presentan mayor riesgo de complicaciones, mayor mortalidad y menor probabilidad de retornar a su funcionalidad basal. La prehabilitación busca aumentar el “umbral” del cual el

paciente parte, de modo que la caída inevitable inducida por la cirugía se mantenga por encima de un nivel crítico de funcionalidad.

En el ámbito de la medicina perioperatoria personalizada, la prehabilitación se articula con otras estrategias, como los protocolos de recuperación mejorada después de cirugía (ERAS), la optimización farmacológica y, más recientemente, la farmacogenómica anestésica, conformando un modelo integral cuyo eje central es el paciente y su perfil de riesgo individual. En Colombia, instituciones como la Asociación Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.) y diversos hospitales universitarios han comenzado a incorporar protocolos de prehabilitación, especialmente en cirugía colorrectal oncológica y cirugía cardiovascular, en consonancia con las recomendaciones internacionales.

## **Epidemiología**

A nivel mundial se realizan aproximadamente 310 millones de procedimientos quirúrgicos mayores al año, con una tasa de complicaciones postoperatorias graves que oscila entre el 10 % y el 30 % en cirugía abdominal mayor, y una mortalidad perioperatoria global cercana al 1–4 %, dependiendo del riesgo basal del paciente (International Surgical Outcomes Study Group, 2016). Estas cifras se incrementan en pacientes mayores de 70 años, frágiles, con sarcopenia, desnutrición o múltiples comorbilidades.

En Colombia, según datos del Ministerio de Salud y Protección Social y de los registros de prestación de servicios, se efectúan más de 2,5 millones de cirugías mayores anuales, con un crecimiento sostenido de los procedimientos oncológicos, ortopédicos y cardiovasculares, en gran parte explicado por el envejecimiento poblacional y por la mayor prevalencia de

enfermedades crónicas no transmisibles. La Cuenta de Alto Costo ha documentado un incremento progresivo del cáncer colorrectal, gástrico y de mama, todos ellos con indicación quirúrgica frecuente y candidatos ideales para programas de rehabilitación (Cuenta de Alto Costo, 2022).

La prevalencia de fragilidad en adultos mayores colombianos sometidos a cirugía electiva mayor se ha estimado entre 20 % y 35 %, mientras que la desnutrición preoperatoria, valorada con instrumentos como el Mini Nutritional Assessment (MNA) y el Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002), supera el 40 % en cohortes oncológicas (Gutiérrez-Robledo y Ávila-Funes, 2012; Gillis et al., 2019). Estos datos justifican la incorporación sistemática de la rehabilitación como parte de la atención perioperatoria estándar.

### **Fisiopatología y bases biológicas**

La cirugía mayor desencadena una respuesta neuroendocrina e inflamatoria caracterizada por activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, liberación de catecolaminas, citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) y un estado catabólico con resistencia a la insulina, balance nitrogenado negativo y proteólisis muscular. Esta respuesta, en términos energéticos, equivale a un evento de alto gasto metabólico comparable a un maratón, lo cual permite entender por qué la capacidad aeróbica preoperatoria se asocia con la evolución postoperatoria.

La capacidad aeróbica máxima se valora mediante la prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET), que cuantifica el consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>máx) y el umbral anaerobio (AT). Valores de AT inferiores a 11 mL/kg/min y VO<sub>2</sub>pico menores a 15 mL/kg/min se han correlacionado con incremento significativo de complicaciones cardiopulmonares y mortalidad

postoperatoria (Wijeyesundera et al., 2018, METS Study). El ejercicio aeróbico y de fuerza, base de la prehabilitación, induce adaptaciones moleculares mediadas por PGC-1 $\alpha$ , biogénesis mitocondrial, mejora de la sensibilidad a la insulina y atenuación de la inflamación crónica de bajo grado, fenómenos que reducen la magnitud de la respuesta al estrés quirúrgico.

De forma paralela, la prehabilitación nutricional, basada en una ingesta proteica de 1,2–2,0 g/kg/día y suficiente aporte calórico, optimiza la síntesis proteica muscular, contrarresta la sarcopenia y mejora la cicatrización. El componente psicológico actúa sobre el eje psiconeuroinmunológico, reduciendo la ansiedad y la depresión preoperatorias, factores que se han asociado con peor control del dolor postoperatorio, mayor consumo de opioides y prolongación de la estancia hospitalaria (Tsimopoulou et al., 2015).

Factores de riesgo y selección de candidatos

La identificación de pacientes con alta probabilidad de beneficio es uno de los pilares de la prehabilitación personalizada. Los factores de riesgo que deben llevar a considerar la inclusión en un programa formal incluyen: edad mayor de 65 años, fragilidad clínica, desnutrición, sarcopenia, capacidad funcional reducida (METs < 4), tabaquismo activo, consumo problemático de alcohol, anemia preoperatoria, diabetes mellitus mal controlada, EPOC, insuficiencia cardíaca y trastornos psicológicos relevantes.

**La Tabla 1 resume los principales instrumentos de evaluación del riesgo preoperatorio aplicables en la práctica colombiana.**

**Tabla 1. Herramientas de evaluación preoperatoria utilizadas en rehabilitación**

<b>Dominio</b>	<b>Instrumento</b>	<b>Punto de corte de riesgo</b>	<b>Aplicabilidad clínica</b>
Capacidad funcional	CPET (VO <sub>2</sub> pico, AT)	AT < 11 mL/kg/min	Estándar de oro; disponible en centros de alta complejidad
Capacidad funcional	Test de marcha de 6 min (6MWT)	< 400 m	Bajo costo, alta disponibilidad en Colombia
Fragilidad	Escala de Fried; Clinical Frailty Scale (CFS)	Fried ≥ 3; CFS ≥ 5	Aplicable en consulta; recomendada en > 65 años
Estado nutricional	NRS-2002, MNA-SF, MUST	NRS-2002 ≥ 3	Tamizaje obligatorio según GLIM 2019
Sarcopenia	Fuerza prensil + masa muscular (TC L3 o BIA)	EWGSOP2: hombres < 27 kg, mujeres < 16 kg	Útil en cirugía oncológica; correlaciona con morbilidad
Riesgo cardiovascular	Índice de Lee (RCRI), DASI	RCRI ≥ 2; DASI < 34	Recomendados por ESC/ESAIC 2022
Estado psicológico	HADS, PHQ-9, GAD-7	HADS ≥ 8; PHQ-9 ≥ 10	Validados en población colombiana

*Fuente: elaboración propia con base en Wijeyesundera et al. (2018), Cederholm et al. (2019, GLIM) y Halloway et al. (2020).*

### **Perfil clínico del paciente candidato a prehabilitación**

Aunque la prehabilitación no es una enfermedad, identificar el “fenotipo clínico” del paciente que más se beneficia de ella es esencial. Los pacientes que más obtienen ganancia funcional con la intervención presentan habitualmente combinaciones de los siguientes hallazgos: disminución de la masa y fuerza muscular; baja tolerancia al esfuerzo (subir un piso de escaleras genera disnea o angina), pérdida de peso involuntaria mayor del 5 % en seis meses, índice de masa corporal extremo ( $< 20$  o  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>), anemia con hemoglobina inferior a 12 g/dL, depresión o ansiedad clínicamente significativas, y niveles bajos de albúmina sérica ( $< 3,5$  g/dL).

En la valoración inicial conviene documentar la capacidad funcional autorreportada en equivalentes metabólicos (METs). Una incapacidad para alcanzar 4 METs (equivalente a subir dos pisos sin detenerse) ha demostrado ser un predictor independiente de eventos adversos cardiovasculares y respiratorios postoperatorios (Wijeyesundera et al., 2018).

### **Evaluación clínica integral del paciente preoperatorio**

#### **Evaluación clínica general**

La consulta de prehabilitación debe ser realizada idealmente entre cuatro y ocho semanas antes de la cirugía, integrando un equipo multidisciplinario que incluya anestesiólogo, cirujano, médico internista o geriatra (en mayores de 65 años), nutricionista, fisioterapeuta y psicólogo clínico. La anamnesis debe enfocarse en la capacidad funcional habitual, las comorbilidades modificables, los hábitos de vida y la red de apoyo social, esta última especialmente relevante en el contexto

colombiano, donde la adherencia a programas domiciliarios depende significativamente del entorno familiar.

### **Evaluación funcional y de la capacidad cardiopulmonar**

La prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET) constituye el estándar de oro para la valoración objetiva de la capacidad funcional, pero su disponibilidad en Colombia se limita a algunos centros de alta complejidad. Como alternativas válidas y costo-efectivas se utilizan: el test de marcha de 6 minutos (6MWT), la prueba de levantarse y caminar (Timed Up and Go), la prueba de cinco repeticiones sentado-parado, y el cuestionario Duke Activity Status Index (DASI). El metaanálisis del estudio METS demostró que el DASI tiene una mejor capacidad pronóstica que la valoración clínica subjetiva del riesgo cardiovascular perioperatorio (Wijeyesundera et al., 2018).

### **Evaluación nutricional**

Se recomienda el tamizaje nutricional con NRS-2002 o MUST en toda cirugía mayor electiva, con confirmación diagnóstica mediante criterios GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition), que combinan criterios fenotípicos (pérdida de peso, IMC bajo, masa muscular reducida) y etiológicos (reducción de la ingesta o inflamación) (Cederholm et al., 2019). En cirugía oncológica deben evaluarse también marcadores inflamatorios (PCR, albúmina) y, cuando sea posible, la masa muscular mediante tomografía a nivel de L3 o impedanciometría bioeléctrica.

### **Evaluación psicológica**

La ansiedad preoperatoria afecta hasta al 60 % de los pacientes quirúrgicos y se asocia con peor control del dolor, mayor consumo de opioides y prolongación de la estancia hospitalaria. Instrumentos como la Hospital Anxiety and Depression Scale

(HADS), el PHQ-9 y el GAD-7 son útiles, breves y han sido validados en español para población colombiana.

### **Evaluación farmacológica y de comorbilidades**

Esta evaluación incluye la conciliación medicamentosa, la identificación de polifarmacia y de medicamentos potencialmente inapropiados (criterios de Beers y STOPP/START en mayores de 65 años), el control glucémico (HbA1c objetivo < 7,5 %), el manejo de la anemia con suplementación oral o intravenosa de hierro, y la evaluación de hábitos como tabaquismo y consumo de alcohol. En este último punto, se recomiendan al menos cuatro semanas de cesación del tabaco y de abstinencia alcohólica antes de cirugía mayor para reducir complicaciones respiratorias y de cicatrización (Tønnesen et al., 2009).

### **Diagnóstico diferencial: situaciones que pueden simular o coexistir**

En la valoración preoperatoria es importante diferenciar el verdadero síndrome de fragilidad de condiciones que pueden simularlo o coexistir, dado que el manejo varía sustancialmente. Entre estas condiciones se incluyen:

- **Sarcopenia primaria asociada al envejecimiento** vs. caquexia oncológica, en la que la pérdida de masa muscular obedece a un proceso inflamatorio sistémico que requiere abordaje farmacológico y nutricional dirigido.
- **Depresión mayor** vs. apatía secundaria a hipotiroidismo, anemia, déficit de vitamina B12 o trastornos neurodegenerativos incipientes.
- **Disnea de origen cardiovascular** vs. disnea por desacondicionamiento o por enfermedad pulmonar obstructiva crónica subdiagnosticada.

- **Desnutrición proteico-calórica** vs. malabsorción intestinal o anorexia secundaria a fármacos.

La distinción adecuada permite individualizar el programa de prehabilitación y evitar intervenciones que podrían ser ineficaces o incluso perjudiciales.

## **Componentes y “tratamiento”: el programa de prehabilitación**

### **Opciones de primera línea: prehabilitación multimodal**

La evidencia actual respalda que la prehabilitación multimodal, que integra al menos tres componentes (ejercicio, nutrición y soporte psicológico), es superior a las intervenciones unimodales en cuanto a recuperación funcional postoperatoria, reducción de complicaciones y disminución de la estancia hospitalaria, especialmente en cirugía oncológica abdominal mayor (Gillis et al., 2018; Barberan-Garcia et al., 2018).

### **Componente de ejercicio**

Se recomienda una duración mínima de cuatro semanas, idealmente de seis a ocho, con sesiones combinadas de ejercicio aeróbico y de fuerza, tres a cinco veces por semana. La intensidad debe individualizarse, idealmente con base en los resultados del CPET o, en su defecto, mediante la escala de percepción del esfuerzo de Borg (objetivo 12–14 sobre 20). El entrenamiento de fuerza debe incluir grandes grupos musculares con cargas progresivas de 60–80 % de una repetición máxima, y el entrenamiento aeróbico, sesiones de 30 a 45 minutos al 60–80 % de la frecuencia cardíaca de reserva. El ejercicio interválico de alta intensidad (HIIT) ha mostrado eficacia comparable o superior con menor tiempo de sesión, lo cual resulta atractivo para pacientes con limitaciones logísticas.

### **Componente nutricional**

El objetivo es asegurar un aporte energético de 25–30 kcal/kg/día y un aporte proteico de 1,2–2,0 g/kg/día, distribuido en tres a cuatro tomas. En pacientes con desnutrición o sarcopenia se recomienda la suplementación con proteína de alta calidad biológica, enriquecida con leucina o con su metabolito  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato (HMB). En cirugía oncológica abdominal mayor pueden considerarse fórmulas inmunomoduladoras con arginina, ácidos grasos omega-3 y nucleótidos durante los siete días previos al procedimiento (Weimann et al., 2021, ESPEN).

### **Componente psicológico**

Las intervenciones cognitivo-conductuales breves, las técnicas de relajación, la respiración diafragmática, la atención plena (mindfulness) y la psicoeducación sobre el procedimiento han mostrado reducir la ansiedad preoperatoria, mejorar la calidad del sueño y favorecer la adherencia a las otras intervenciones (Tsimopoulou et al., 2015).

### **Alternativas terapéuticas y modalidades de implementación**

La Tabla 2 sintetiza las modalidades de rehabilitación según el contexto y los recursos disponibles, aspecto particularmente relevante para Colombia, donde coexisten escenarios urbanos de alta complejidad y zonas con barreras geográficas y socioeconómicas significativas.

**Tabla 2. Modalidades de prehabilitación según contexto**

<b>Modalidad</b>	<b>Características</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Limitaciones en Colombia</b>
Hospitalaria / centro especializado	Sesiones supervisadas en gimnasio o unidad de rehabilitación	Mayor adherencia, supervisión médica	Costo, accesibilidad, distancia
Domiciliaria	Programa estructurado autoadministrado con seguimiento telefónico	Costo bajo, mayor cobertura	Adherencia variable, requiere educación
Telemedicina / teleprehabilitación	Plataformas virtuales, aplicaciones móviles, videoconsulta	Escalable, accesible en zonas rurales	Brecha digital, conectividad limitada
Mixta o híbrida	Sesiones presenciales iniciales + seguimiento virtual	Equilibrio entre supervisión y cobertura	Requiere coordinación institucional
Comunitaria	Apoyo en grupos de pacientes, ESE municipales o programas de “estilos de vida saludables”	Sostenibilidad y red social	Variabilidad en estandarización

*Fuente: adaptado de Barberan-Garcia et al. (2018) y Carli et al. (2020).*

### **Nuevas terapias basadas en evidencia**

Las líneas emergentes incluyen: el uso del HIIT supervisado en cirugía cardiotorácica, los programas de entrenamiento de la musculatura inspiratoria (IMT) en cirugía mayor abdominal y cardiaca, la suplementación con aminoácidos esenciales específicos, las intervenciones digitales con aplicaciones móviles que monitorizan adherencia y biofeedback, y la integración con la farmacogenómica anestésica. Esta última permite anticipar respuestas atípicas a opioides, anestésicos volátiles, relajantes musculares y antieméticos, optimizando los regímenes farmacológicos perioperatorios e integrando la prehabilitación dentro de un modelo de medicina perioperatoria de precisión (Mahajan et al., 2020).

Otra estrategia con creciente evidencia es la “prehabilitación nutricional” dirigida específicamente a la corrección de la anemia preoperatoria por déficit de hierro, mediante hierro intravenoso (carboximaltosa férrica o derisomaltosa de hierro) en pacientes con cirugía mayor electiva en quienes la cirugía no puede diferirse más de 6–8 semanas. Esta intervención ha demostrado reducir la necesidad de transfusión y los días de estancia hospitalaria (Muñoz et al., 2017).

### **Manejo en poblaciones especiales**

#### **Adulto mayor y paciente frágil**

La prehabilitación geriátrica debe priorizar el entrenamiento de fuerza, el equilibrio (para reducir caídas) y la corrección de déficit nutricionales y de vitamina D. La evaluación geriátrica integral ha demostrado mejorar los desenlaces postoperatorios cuando se integra a la prehabilitación (Halloway et al., 2020).

### **Paciente oncológico**

En pacientes con cáncer, la ventana de prehabilitación suele ser corta (2–4 semanas) por la urgencia oncológica. Se recomiendan programas de intensidad moderada-alta, con énfasis en preservar la masa muscular y manejar los efectos adversos de la neoadyuvancia. La evidencia más robusta proviene de cirugía colorrectal (Gillis et al., 2018) y, más recientemente, de cirugía gástrica, esofágica y pancreática (Minnella et al., 2018; van Rooijen et al., 2019).

### **Paciente cardiovascular**

En cirugía cardíaca, la prehabilitación con entrenamiento aeróbico, fuerza y entrenamiento muscular inspiratorio (IMT) ha mostrado reducir la incidencia de complicaciones pulmonares postoperatorias y los días de estancia hospitalaria (Hulzebos et al., 2012; Steinmetz et al., 2020).

### **Paciente con cirugía ortopédica mayor**

En artroplastias de cadera y rodilla, la prehabilitación reduce el dolor postoperatorio, mejora la funcionalidad temprana y disminuye la estancia hospitalaria, especialmente en pacientes con sarcopenia o IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>.

### **Paciente bariátrico**

La prehabilitación en cirugía bariátrica busca optimizar el control metabólico, reducir el peso preoperatorio en al menos un 5–10 % y manejar comorbilidades como apnea obstructiva del sueño, esteatosis hepática y diabetes.

### **Complicaciones y riesgos de la prehabilitación**

Aunque la prehabilitación se considera una intervención segura, no está exenta de riesgos. Las complicaciones más frecuentes son: lesiones musculoesqueléticas, descompensación cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria

avanzada o estenosis aórtica severa no diagnosticada, hipoglucemias en pacientes diabéticos, episodios de ansiedad o frustración por baja adherencia, y demoras en el procedimiento quirúrgico cuando los protocolos son rígidos. Por ello se recomienda una valoración cardiovascular cuidadosa antes de iniciar el programa, individualizar la prescripción del ejercicio y establecer criterios claros de suspensión temporal.

Un riesgo adicional, particularmente relevante en oncología, es la postergación injustificada de la cirugía en aras de “optimizar” al paciente. La decisión de prehabilitar nunca debe retrasar un procedimiento oncológico cuya demora compromete el pronóstico; en estos casos se prefieren programas cortos e intensivos.

### **Pronóstico y resultados clínicos**

La evidencia disponible, derivada de múltiples ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis, indica que la prehabilitación multimodal puede reducir entre un 30 % y un 50 % las complicaciones postoperatorias mayores en cirugía abdominal mayor de alto riesgo, disminuir entre uno y tres días la estancia hospitalaria y mejorar la recuperación de la capacidad funcional a los 30 y 90 días postoperatorios (Barberan-Garcia et al., 2018; Gillis et al., 2018). En cirugía cardiaca, los programas con entrenamiento muscular inspiratorio reducen la incidencia de neumonía postoperatoria en aproximadamente un 50 % (Hulzebos et al., 2012).

En términos económicos, los análisis de costo-efectividad realizados en sistemas sanitarios europeos y norteamericanos muestran que la prehabilitación es una intervención dominante o muy costo-efectiva. Aunque en Colombia la evidencia de costo-efectividad local aún es limitada, los modelos preliminares en cirugía colorrectal sugieren un beneficio neto positivo,

principalmente por la reducción de complicaciones e ingresos a unidades de cuidado intensivo.

### **Cronograma propuesto de un programa de rehabilitación**

La Tabla 3 presenta una propuesta de cronograma de cuatro a seis semanas, adaptable al contexto clínico colombiano y a los recursos institucionales disponibles.

**Tabla 3. Cronograma tipo de rehabilitación multimodal**

<b>Semana</b>	<b>Ejercicio</b>	<b>Nutrición</b>	<b>Psicológico / hábitos</b>
<b>Semana 1</b>	Evaluación funcional. Aeróbico moderado 3x/sem 20–30 min. Fuerza 2x/sem	Tamizaje NRS-2002. Inicio de aporte proteico 1,2 g/kg/día	Psicoeducación. Cesación tabáquica y de alcohol
<b>Semana 2</b>	Aeróbico 4x/sem 30 min al 60–70 % FCR. Fuerza 2–3x/sem	Ajuste calórico 25–30 kcal/kg/día. Suplemento proteico si requerido	Técnicas de relajación, respiración diafragmática
<b>Semana 3</b>	HIIT supervisado o continuo intenso. IMT diario	Inmunonutrición si cirugía oncológica abdominal	Mindfulness, control del sueño
<b>Semana 4</b>	Reevaluación funcional (6MWT, fuerza prensil)	Refuerzo de adherencia, control bioquímico	Educación sobre el procedimiento y postoperatorio

Semana	Ejercicio	Nutrición	Psicológico / hábitos
<b>Semana s 5–6</b>	Mantenimiento, evitar sobreentrenamiento la semana previa	Carbohidratos hasta 2 h preoperatorio (ERAS)	Plan de afrontamiento postoperatorio, red de apoyo

*FCR: frecuencia cardiaca de reserva; HIIT: entrenamiento interválico de alta intensidad; IMT: entrenamiento de la musculatura inspiratoria; 6MWT: test de marcha de 6 minutos.*

### **Implementación de la prehabilitación en Colombia**

La adopción de la prehabilitación en Colombia se ha visto impulsada por la difusión de los protocolos ERAS y por iniciativas de instituciones académicas y científicas, entre ellas la S.C.A.R.E. y la Asociación Colombiana de Cirugía. Sin embargo, persisten importantes brechas: la falta de un código específico de cobertura para la prehabilitación dentro del Plan de Beneficios en Salud (PBS), la heterogeneidad en la formación de equipos multidisciplinarios, la limitada disponibilidad del CPET y las desigualdades regionales en acceso a fisioterapia y nutrición clínica.

Las estrategias propuestas para fortalecer la implementación incluyen: la incorporación de la prehabilitación en las rutas integrales de atención (RIAS) para pacientes con cáncer y enfermedades cardiovasculares, la formación de personal sanitario en evaluación funcional básica (6MWT, fuerza prensil, fragilidad), el uso de plataformas de telemedicina para llegar a zonas con baja densidad de especialistas y la generación de evidencia local mediante registros y estudios pragmáticos.

La articulación con los protocolos ERAS, ya adoptados en varios hospitales universitarios de Bogotá, Medellín, Cali y Bucaramanga, ofrece una plataforma natural para insertar la prehabilitación como componente preoperatorio formal, completando así el ciclo perioperatorio integral.

### **Puntos clave para la práctica clínica**

- La prehabilitación es una estrategia multimodal preoperatoria —ejercicio, nutrición y soporte psicológico— con evidencia consistente para reducir complicaciones y acelerar la recuperación funcional.
- Los pacientes con mayor beneficio son los frágiles, ancianos, oncológicos, con baja capacidad funcional, sarcopenia, anemia o desnutrición preoperatoria.
- La duración mínima recomendada es de cuatro semanas; en cirugía oncológica con ventana corta pueden emplearse programas de dos a tres semanas, intensos y supervisados.
- Las herramientas costo-efectivas y aplicables en Colombia incluyen el 6MWT, la fuerza prensil, el NRS-2002, la escala de Fried y el DASI.
- La prehabilitación nunca debe retrasar de forma injustificada una cirugía oncológica con impacto pronóstico.
- La integración de la prehabilitación con los protocolos ERAS y, en el futuro próximo, con la farmacogenómica anestésica, configura el modelo de medicina perioperatoria personalizada.
- Su implementación en Colombia requiere reconocimiento normativo, formación del talento humano y aprovechamiento de la telemedicina para mitigar las brechas regionales.

## **Bibliografía**

1. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roldán J, Lacy AM, Dalmau M, Nav-Caballero N, et al. 2018. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial. *Annals of Surgery*. 267(1): 50–56.
2. Carli F, Zavorsky GS. 2005. Optimizing functional exercise capacity in the elderly surgical population. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 8(1): 23–32.
3. Carli F, Bousquet-Dion G, Awasthi R, Elsherbini N, Liberman S, Boutros M, et al. 2020. Effect of multimodal prehabilitation vs postoperative rehabilitation on 30-day postoperative complications for frail patients undergoing resection of colorectal cancer. *JAMA Surgery*. 155(3): 233–242.
4. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. 2019. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*. 38(1): 1–9.
5. Cuenta de Alto Costo. 2022. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Bogotá.
6. Gillis C, Buhler K, Bresee L, Carli F, Gramlich L, Culos-Reed N, et al. 2018. Effects of nutritional prehabilitation, with and without exercise, on outcomes of patients who undergo colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 155(2): 391–410.
7. Gillis C, Wischmeyer PE. 2019. Pre-operative nutrition and the elective surgical patient: why, how and what? *Anaesthesia*. 74(Suppl 1): 27–35.

8. Gutiérrez-Robledo LM, Ávila-Funes JA. 2012. How to include the social factor for determining frailty? *The Journal of Frailty & Aging*. 1(1): 13–17.
9. Halloway S, Wilbur J, Schoeny ME, Barnes LL. 2020. The relation between physical activity and cognitive change in older Latinos. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 12: 590337.
10. Hulzebos EHJ, Smit Y, Helders PPJM, van Meeteren NLU. 2012. Preoperative physical therapy for elective cardiac surgery patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (11): CD010118.
11. International Surgical Outcomes Study Group. 2016. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *British Journal of Anaesthesia*. 117(5): 601–609.
12. Mahajan A, Esper SA, Cole DJ, Fleisher LA. 2020. Anesthesiologists' role in value-based perioperative care and healthcare transformation. *Anesthesiology*. 133(6): 1145–1152.
13. Minnella EM, Awasthi R, Loiselle SE, Agnihotram RV, Ferri LE, Carli F. 2018. Effect of exercise and nutrition prehabilitation on functional capacity in esophagogastric cancer surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surgery*. 153(12): 1081–1089.
14. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. 2017. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 72(2): 233–247.
15. Steinmetz C, Björarsson H, Kappert U, Heinemann S, Niemann-Mirmehdi M, et al. 2020. Prehabilitation in patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery – effects on functional capacity and quality of life: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 34(10): 1256–1267.

16. Tønnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Møller AM. 2009. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *British Journal of Anaesthesia*. 102(3): 297–306.
17. Tsimopoulou I, Pasquali S, Howard R, Desai A, Gourevitch D, Tolosa I, et al. 2015. Psychological prehabilitation before cancer surgery: a systematic review. *Annals of Surgical Oncology*. 22(13): 4117–4123.
18. van Rooijen S, Carli F, Dalton S, Thomas G, Bojesen R, Le Guen M, et al. 2019. Multimodal prehabilitation in colorectal cancer patients to improve functional capacity and reduce postoperative complications: the first international randomized controlled trial for multimodal prehabilitation. *BMC Cancer*. 19(1): 98.
19. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, et al. 2021. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition*. 40(7): 4745–4761.
20. Wijesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, Abbott TEF, Torres E, Ambosta A, et al. 2018. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study (METS Study). *The Lancet*. 391(10140): 2631–2640.

# Farmacogenómica en Anestesia

Adriana Margarita Llanos Beltrán

Médico, Egresada Universidad Metropolitana de Barranquilla

Médico General Consulta Externa y Quirófano

## 1. Introducción

La variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos anestésicos ha sido históricamente atribuida a factores como edad, sexo, peso corporal, función hepática y renal. Sin embargo, evidencia consolidada demuestra que entre el 20 % y el 95 % de la variabilidad farmacológica se explica por factores genéticos hereditarios, dependiendo del fármaco y del desenlace evaluado (Roden et al., 2019). La farmacogenómica, definida como el estudio integral de cómo la variación genómica influye en la respuesta a medicamentos, ha emergido como una herramienta indispensable para personalizar el cuidado perioperatorio.

En anestesiología, esta disciplina cobra especial relevancia porque los pacientes son expuestos en cortos períodos de tiempo a múltiples fármacos con índices terapéuticos estrechos y mecanismos de acción complejos. Reacciones catastróficas como la hipertermia maligna, la apnea prolongada por succinilcolina o la depresión respiratoria por codeína en metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 ilustran la importancia de identificar variantes genéticas relevantes antes del acto anestésico (Saba et al., 2020; Kaye et al., 2019).

En Colombia, la población presenta una mezcla genética compleja, con aportes ancestrales amerindios (entre 25 % y 45 %), europeos (entre 45 % y 60 %) y africanos (entre 5 % y 25 %), variable según la región geográfica (Ossa et al., 2016; Conta-Steencken et al., 2021). Esta heterogeneidad determina que los datos farmacogenómicos derivados de poblaciones caucásicas o asiáticas no siempre sean directamente extrapolables, lo que justifica el desarrollo de estudios y guías locales. Este capítulo expone los fundamentos de la farmacogenómica anestésica y su aplicación clínica con un enfoque

pragmático, dirigido a médicos generales, residentes y especialistas que ejercen en el contexto colombiano.

## **2. Epidemiología**

Las reacciones adversas medicamentosas perioperatorias representan una causa importante de morbilidad hospitalaria. Se estima que entre el 6,5 % y el 12 % de los ingresos hospitalarios se relacionan con reacciones adversas, y que hasta un 50 % de estas podrían prevenirse mediante estrategias farmacogenómicas (Pirmohamed, 2023). En el ámbito anestésico, la incidencia de eventos farmacológicos adversos clínicamente significativos oscila entre 1 en 1.000 y 1 en 10.000 procedimientos, dependiendo del fármaco y del contexto.

La hipertermia maligna tiene una incidencia clínica estimada de 1 en 10.000 a 1 en 250.000 anestésias generales, aunque la prevalencia genética de variantes en RYR1 puede ser tan alta como 1 en 2.000 individuos (Riazi et al., 2018). En América Latina, los reportes son escasos, pero estudios en México y Brasil sugieren prevalencias similares a las descritas en poblaciones europeas (Carpenter et al., 2009; Riazi et al., 2018).

La deficiencia de butirilcolinesterasa (BCHE) heredada de forma autosómica recesiva afecta aproximadamente a 1 de cada 3.200 personas en su forma homocigota, con prevalencias de portadores que pueden alcanzar el 4 % en algunas poblaciones latinoamericanas (Lockridge, 2015). Por su parte, los polimorfismos de CYP2D6 muestran variabilidad étnica marcada: la proporción de metabolizadores ultrarrápidos puede llegar al 10 % en poblaciones con ancestro mediterráneo o del norte de África, mientras que en poblaciones amerindias y mestizas latinoamericanas esta cifra suele ser menor del 3 % (Llerena et al., 2014; Naranjo et al., 2018).

En Colombia, los estudios poblacionales han documentado frecuencias particulares de variantes farmacogenómicas relevantes para anestesia, especialmente en CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19, con perfiles intermedios entre las poblaciones europeas y africanas, lo

cual respalda la necesidad de un abordaje regional (Sosa-Macías et al., 2017; Bonifaz-Peña et al., 2019).

### **3. Fisiopatología**

La farmacogenómica en anestesia se sustenta en tres mecanismos fundamentales: alteraciones farmacocinéticas, alteraciones farmacodinámicas y variantes con consecuencias idiosincrásicas. Las primeras involucran genes que codifican enzimas del citocromo P450 (CYP), transferasas (UGT, SULT, NAT) y transportadores (ABCB1, SLC). Las segundas afectan receptores, canales iónicos y proteínas efectoras (OPRM1, GABA-A, RYR1). Las terceras incluyen reacciones genéticamente mediadas como la hipertermia maligna y la apnea por succinilcolina.

#### **3.1. Variantes farmacocinéticas**

El sistema CYP450 metaboliza más del 75 % de los fármacos utilizados en anestesia. CYP2D6 es responsable del metabolismo de codeína, tramadol, oxicodona, hidrocodona, ondansetrón y metoprolol. Más de 100 alelos han sido descritos, con fenotipos que se clasifican en metabolizadores pobres (PM), intermedios (IM), normales (NM) y ultrarrápidos (UM). Los UM convierten rápidamente la codeína en morfina, lo que ha causado muertes pediátricas documentadas tras amigdalectomía (Crews et al., 2021).

CYP2C9 metaboliza AINEs como ibuprofeno, celecoxib, naproxeno y diclofenaco. Las variantes \*2 y \*3 se asocian con reducción significativa del aclaramiento, mayor exposición sistémica y mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal y cardiovascular (Theken et al., 2020). CYP2C19 afecta el metabolismo de diazepam y clopidogrel, con implicaciones para sedación prolongada y trombosis perioperatoria respectivamente. CYP3A4 y CYP3A5 son las isoformas más abundantes y participan en el metabolismo de midazolam, fentanilo y alfentanilo (Saba et al., 2020).

#### **3.2. Variantes farmacodinámicas**

El gen OPRM1 codifica el receptor opioide  $\mu$ . La variante A118G (rs1799971) reduce la afinidad por morfina y se asocia con mayores

requerimientos analgésicos postoperatorios (Somogyi et al., 2015). El gen COMT codifica la catecol-O-metiltransferasa, y la variante Val158Met modifica la sensibilidad al dolor y la respuesta a opioides. Los polimorfismos en GABA-A y en canales de cloro influyen en la susceptibilidad a benzodiazepinas y a propofol (Behrooz, 2017).

### 3.3. Variantes idiosincrásicas

La hipertermia maligna se asocia principalmente con mutaciones en RYR1 (receptor de rianodina tipo 1) y en menor medida en CACNA1S. Estas mutaciones alteran la regulación del calcio intracelular en el músculo esquelético, causando una liberación masiva de  $Ca^{2+}$  del retículo sarcoplásmico ante la exposición a halogenados o succinilcolina. El resultado es hipermetabolismo, rigidez muscular, hipertermia y rabdomiólisis (Riazi et al., 2018). La deficiencia de BCHE provoca hidrólisis lenta de succinilcolina y mivacurio, con bloqueo neuromuscular prolongado que puede durar varias horas (Lockridge, 2015).

Gen	Fármaco implicado	Efecto del polimorfismo	Implicación clínica
CYP2D6	Codeína, tramadol, oxicodona, hidrocodona	Metabolizadores ultrarrápidos / pobres	Riesgo de depresión respiratoria o analgesia inadecuada
CYP2C9	AINEs, warfarina, fenitoína	Reducción de actividad enzimática	Mayor riesgo de toxicidad y sangrado perioperatorio
CYP2C19	Diazepam, clopidogrel, IBP	Pérdida o ganancia de función	Sedación prolongada; trombosis perioperatoria

<b>Gen</b>	<b>Fármaco implicado</b>	<b>Efecto del polimorfismo</b>	<b>Implicación clínica</b>
CYP3A4/ 5	Midazolam, fentanilo, alfentanilo	Variabilidad amplia en expresión	Sedación y analgesia impredecibles
UGT1A1	Paracetamol, propofol	Glucuronidación reducida	Hiperbilirrubinemia y toxicidad hepática
BCHE	Succinilcolina, mivacurio	Deficiencia de butirilcolinesterasa	Apnea prolongada postanestésica
RYR1 / CACNA1S	Halotano, sevoflurano, isoflurano, desflurano, succinilcolina	Mutaciones de ganancia de función	Hipertermia maligna
OPRM1 (A118G)	Morfina, fentanilo	Reducción de afinidad receptor $\mu$	Mayor requerimiento de opioides postoperatorios
COMT (Val158Met)	Opioides, catecolaminas	Modulación del dolor y respuesta al estrés	Variabilidad en percepción del dolor postoperatorio
ABCB1 (MDR1)	Fentanilo, morfina, ondansetrón	Alteración del transporte por glicoproteína-P	Variabilidad en concentración plasmática y SNC

*Tabla 1. Principales genes con relevancia farmacogenómica en anestesia y sus implicaciones clínicas. Adaptada de Saba et al. (2020) y Kaye et al. (2019).*

#### **4. Factores de riesgo**

La identificación de pacientes con mayor probabilidad de presentar respuestas farmacogenómicas alteradas constituye un componente esencial de la valoración preanestésica. Entre los factores asociados con un perfil farmacogenómico adverso se incluyen:

- Antecedente personal o familiar de hipertermia maligna, rigidez muscular intraoperatoria o muerte inexplicada bajo anestesia.
- Antecedente de apnea prolongada postoperatoria o necesidad de ventilación mecánica no anticipada tras procedimientos cortos.
- Reacciones idiosincrásicas previas a opioides, AINEs, benzodiazepinas o relajantes neuromusculares.
- Dolor postoperatorio refractario a dosis estándar de analgésicos opioides o, por el contrario, sedación profunda con dosis bajas.
- Polifarmacia perioperatoria, especialmente en pacientes oncológicos, geriátricos y con enfermedad cardiovascular crónica.
- Origen étnico con prevalencia conocida elevada de variantes farmacogenómicas relevantes (poblaciones afrocolombianas, indígenas y mestizas).
- Cirugías de alto riesgo: cardiovascular mayor, neurocirugía, trasplantes y cirugía bariátrica.
- Pacientes con enfermedad renal o hepática avanzada, donde la metabolización alterada se suma al perfil genético.

#### **5. Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas asociadas a variantes farmacogenómicas en anestesia pueden agruparse en cuatro grandes categorías: alteración en la respuesta analgésica, eventos adversos por sobreexposición farmacológica, reacciones idiosincrásicas graves y desenlaces perioperatorios indirectos.

En el caso de la analgesia con opioides metabolizados por CYP2D6, los metabolizadores pobres pueden presentar control inadecuado del dolor, ansiedad postoperatoria, mayor estancia hospitalaria y mayor

consumo de opioides de rescate. Por el contrario, los ultrarrápidos pueden manifestar somnolencia profunda, depresión respiratoria, miosis y náuseas tras dosis convencionales (Crews et al., 2021).

La hipertermia maligna se manifiesta clínicamente con taquicardia inexplicada, hipercapnia que no responde al ajuste ventilatorio, rigidez muscular generalizada (especialmente trismus tras succinilcolina), hipertermia que aumenta 1-2 °C cada 5 minutos, acidosis mixta, hiperpotasemia y mioglobinuria (Riazi et al., 2018). El reconocimiento temprano y la administración inmediata de dantroleno son determinantes para la supervivencia.

La apnea prolongada por deficiencia de BCHE se presenta como ausencia de recuperación del esfuerzo respiratorio espontáneo tras el uso de succinilcolina o mivacurio, con bloqueo neuromuscular que persiste de 2 a 8 horas o más, requiriendo ventilación mecánica prolongada. La náusea y vómito postoperatorios (NVPO) refractarios al tratamiento con ondansetrón pueden estar relacionados con variantes en CYP2D6 (UM) que aceleran el metabolismo del antiemético, reduciendo su eficacia clínica (Bell et al., 2017).

## **6. Diagnóstico**

El diagnóstico farmacogenómico se basa en la combinación de la sospecha clínica, los antecedentes personales y familiares, y la confirmación mediante pruebas moleculares específicas. En el contexto anestésico, el diagnóstico puede ser preventivo (preoperatorio) o reactivo (tras un evento adverso intra o postoperatorio).

### **6.1. Diagnóstico clínico**

La historia clínica detallada es la herramienta inicial más valiosa. Debe interrogarse sobre antecedentes personales y familiares de eventos anestésicos adversos, reacciones farmacológicas inusuales, eficacia o ineficacia de analgésicos comunes, y origen étnico. La escala de probabilidad clínica para hipertermia maligna (Larach et al.) y los algoritmos de farmacovigilancia perioperatoria son útiles en la evaluación inicial (Larach et al., 2019).

## 6.2. Diagnóstico molecular

Las pruebas farmacogenómicas disponibles incluyen paneles dirigidos a genes únicos (CYP2D6, RYR1, BCHE) y paneles multigénicos amplios (Pharmacogenomics Research Network, PGRN; paneles tipo PharmGKB-CPIC). Las técnicas más utilizadas son la PCR en tiempo real, el genotipado por microarreglos, la secuenciación de nueva generación (NGS) y, para casos específicos, la secuenciación Sanger.

La prueba de contractura por cafeína-halotano (CHCT) sigue considerándose el estándar de oro para el diagnóstico definitivo de susceptibilidad a hipertermia maligna, aunque su disponibilidad es limitada en Colombia y América Latina (Riazi et al., 2018). Los paneles farmacogenómicos preventivos se han incorporado progresivamente en hospitales de tercer y cuarto nivel del país, principalmente en programas oncológicos, cardiológicos y de trasplantes.

## 6.3. Interpretación de resultados

La interpretación de los resultados farmacogenómicos requiere conocimiento de las nomenclaturas estandarizadas (estrella \*, haplotipos, fenotipos predichos) y del sistema de puntuación de actividad enzimática (Gaedigk et al., 2018). El reporte debe traducirse en recomendaciones farmacológicas concretas, idealmente integradas a la historia clínica electrónica con sistemas de soporte a la decisión clínica (CDS).

Fenotipo CYP2D6	Frecuencia aproximada	Recomendación con codeína/tramadol	Alternativa sugerida
Metabolizador ultrarrápido (UM)	1-10% (variable étnica)	Evitar: riesgo de toxicidad opioide	Morfina, hidromorfona, oxicodona (con monitoreo)

Fenotipo CYP2D6	Frecuencia aproximada	Recomendación con codeína/tramadol	Alternativa sugerida
Metabolizador normal (NM)	60-80%	Dosis estándar	No requiere ajuste
Metabolizador intermedio (IM)	10-20%	Considerar dosis estándar con vigilancia	Evaluar respuesta clínica
Metabolizador pobre (PM)	5-10%	Evitar: analgesia inadecuada	Morfina, hidromorfona o no opioides

Tabla 2. Recomendaciones del CPIC para fenotipos CYP2D6 en relación con codeína y tramadol. Adaptada de Crews et al. (2021).

## 7. Diagnóstico diferencial

Diversos cuadros clínicos pueden simular reacciones farmacogenómicas adversas en el periodo perioperatorio. El diagnóstico diferencial debe incluir:

- Síndrome neuroléptico maligno: similar a la hipertermia maligna en su clínica, pero asociado a antipsicóticos y con curso más subagudo.
- Síndrome serotoninérgico: relacionado con tramadol, fentanilo, ondansetrón e ISRS; se presenta con hiperreflexia, mioclonía y agitación.
- Tirotoxicosis perioperatoria: hipertermia y taquicardia con antecedentes endocrinos.
- Sepsis intraoperatoria: hipertermia con inestabilidad hemodinámica, leucocitosis y foco infeccioso.
- Reacciones anafilactoides: hipotensión, broncoespasmo y eritema más que rigidez muscular.
- Acidosis metabólica por causas no genéticas: hipoperfusión, isquemia mesentérica, cetoacidosis.

- Bloqueo neuromuscular residual no genético: por sobredosificación, hipotermia o interacciones farmacológicas.
- Disfunción analgésica por tolerancia o consumo crónico previo de opioides, distinta de variantes OPRM1 o CYP2D6.

## **8. Tratamiento**

### **8.1. Opciones de primera línea**

El tratamiento farmacogenómicamente informado en anestesia se basa en la selección y dosificación de fármacos de acuerdo con el genotipo del paciente. En metabolizadores pobres o ultrarrápidos de CYP2D6, debe evitarse la codeína y el tramadol; las alternativas recomendadas incluyen morfina, hidromorfona o analgésicos no opioides como AINEs (con precaución en variantes de CYP2C9) y paracetamol (Crews et al., 2021).

En pacientes con susceptibilidad confirmada o sospechada a hipertermia maligna, el manejo de primera línea es evitar agentes desencadenantes (halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano, succinilcolina) y utilizar técnicas anestésicas "libres de gatillos": anestesia total intravenosa (TIVA) con propofol y opioides, anestesia regional o neuroaxial. La disponibilidad inmediata de dantroleno (2,5 mg/kg en bolo, repetible hasta 10 mg/kg) es crítica (Riazi et al., 2018).

### **8.2. Alternativas terapéuticas**

En la deficiencia de BCHE, ante un bloqueo prolongado por succinilcolina, el manejo consiste en sedación, ventilación mecánica y monitoreo neuromuscular hasta la recuperación espontánea. La transfusión de plasma fresco congelado puede acelerar la recuperación al aportar butirilcolinesterasa exógena, aunque su uso rutinario es controvertido (Lockridge, 2015). El sugammadex no revierte el bloqueo por succinilcolina, pero es útil en bloqueos por rocuronio o vecuronio en pacientes con metabolismo alterado.

Para los polimorfismos de OPRM1 y COMT asociados con dolor postoperatorio refractario, la analgesia multimodal cobra especial relevancia: combinaciones de paracetamol, AINEs (ajustando por

CYP2C9), gabapentinoides, ketamina en dosis subanestésicas, dexmedetomidina y técnicas de anestesia regional permiten reducir la dependencia de opioides (Brummett et al., 2019).

### **8.3. Nuevas terapias basadas en evidencia**

La incorporación de paneles farmacogenómicos preoperatorios, integrados a sistemas de soporte de decisiones clínicas, ha demostrado reducir la incidencia de reacciones adversas y mejorar la calidad analgésica (Swen et al., 2023). El estudio PREPARE (PRE-emptive Pharmacogenomic Testing for Preventing Adverse Drug Reactions), publicado en *The Lancet* en 2023, demostró que el uso preventivo de paneles farmacogenómicos de 12 genes redujo las reacciones adversas medicamentosas clínicamente relevantes en un 30 % en pacientes europeos.

Otras estrategias emergentes incluyen el uso de inteligencia artificial para integrar datos genómicos con variables clínicas, los biomarcadores epigenéticos (metilación de ADN, microARN) y las técnicas de farmacometabolómica que cuantifican la actividad enzimática real en tiempo real (Tornio & Backman, 2018).

### **8.4. Manejo en poblaciones especiales**

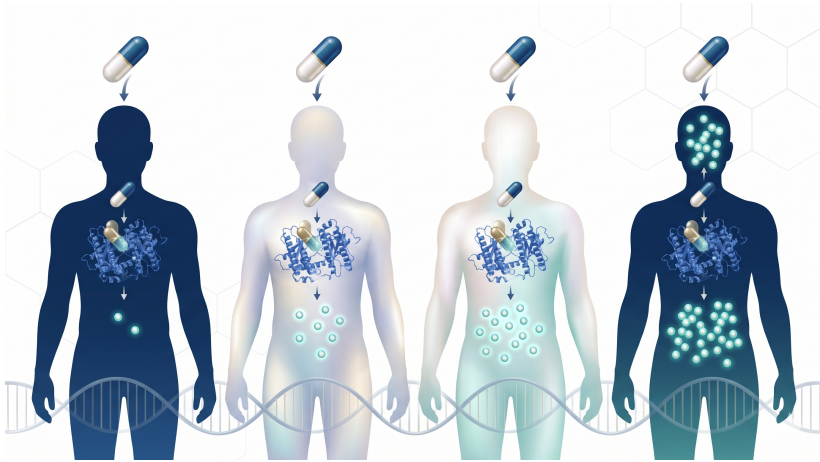
En pediatría, la farmacogenómica adquiere especial relevancia debido a las diferencias en la expresión enzimática durante el desarrollo. Los lactantes muestran inmadurez de CYP2D6 y UGT1A1, lo que aumenta el riesgo de toxicidad por opioides. La FDA y la EMA han contraindicado la codeína en menores de 12 años y tras amigdalectomía/adenoidectomía precisamente por casos fatales en metabolizadores ultrarrápidos (FDA, 2017).

En obstetricia, las variantes en CYP2D6 maternas pueden afectar al recién nacido durante la lactancia (caso clásico del lactante con depresión respiratoria por excreción de morfina en leche materna de madre UM tratada con codeína). En geriatría, la polifarmacia y la disminución del aclaramiento renal y hepático amplifican el efecto de las variantes farmacogenómicas, aumentando el riesgo de delirium postoperatorio y eventos adversos. En pacientes oncológicos, la

integración farmacogenómica abarca quimioterápicos, antieméticos y opioides (Caudle et al., 2020).

<b>Fase preoperatoria</b>	<b>Fase intraoperatoria</b>	<b>Fase postoperatoria</b>
Identificar pacientes de alto riesgo (cirugía mayor, antecedentes familiares de HM, dolor crónico)	Selección de agentes anestésicos según genotipo conocido	Ajuste de analgesia multimodal según fenotipo CYP2D6 y OPRM1
Solicitar panel farmacogenómico (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, BCHE, RYR1)	Monitoreo neuromuscular en pacientes con BCHE variante	Vigilancia ampliada de NVPO en variantes ABCB1/ CYP2D6
Integración de resultados en historia clínica electrónica	Disponibilidad de dantroleno y protocolo de HM activo	Evaluación de la respuesta analgésica y reporte farmacovigilancia

Tabla 3. Implementación clínica de la farmacogenómica en las distintas fases del cuidado perioperatorio. Adaptada de Saba et al. (2020) y Swen et al. (2023).



*Representación esquemática de la variabilidad metabólica de la codeína según el fenotipo CYP2D6. Los metabolizadores pobres presentan analgesia inadecuada por baja conversión a morfina, mientras que los ultrarrápidos generan concentraciones tóxicas con riesgo de depresión respiratoria.*

## **9. Complicaciones**

Las complicaciones derivadas del desconocimiento del perfil farmacogenómico de un paciente pueden ser graves e incluyen: muerte por depresión respiratoria opioide, hipertermia maligna fulminante con desenlace fatal, rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda, apnea prolongada con neumonía asociada a ventilación mecánica, dolor postoperatorio crónico, delirium postoperatorio, prolongación de la estancia hospitalaria, reingresos hospitalarios y eventos cardiovasculares adversos por interacciones farmacogenómicas (sangrado por warfarina-CYP2C9; trombosis por clopidogrel-CYP2C19) (Pirmohamed, 2023).

Adicionalmente, la falta de implementación farmacogenómica genera complicaciones sistémicas: aumento de los costos en salud, mayor consumo de recursos hospitalarios, prolongación de tiempos

quirúrgicos por inestabilidad farmacológica y deterioro de la satisfacción del paciente. En Colombia, el costo medio de una complicación anestésica grave puede superar los 30 millones de pesos por evento, según estimaciones de centros de referencia (Pinilla-Roa et al., 2020).

Variante alélica	Frecuencia en Colombia	Comparación caucásicos	Comparación africanos
CYP2D6*4	8-12%	18-23%	6-9%
CYP2D6*10	3-6%	1-2%	3-7%
CYP2D6*17	4-7%	<1%	15-25%
CYP2C9*2	8-10%	10-13%	1-3%
CYP2C9*3	5-8%	6-9%	1-2%
CYP2C19*2	12-16%	13-15%	15-20%
OPRM1 A118G	12-18%	10-17%	3-5%
BCHE atípica	2-3%	2-4%	<1%

Tabla 4. Frecuencias alélicas de variantes farmacogenómicas relevantes en la población colombiana, comparadas con poblaciones de referencia. Datos compilados de Sosa-Macias et al. (2017), Bonifaz-Peña et al. (2019) y Llerena et al. (2014).

## 10. Pronóstico

El pronóstico de los pacientes que se benefician de un abordaje farmacogenómico personalizado en anestesia es significativamente mejor que el de aquellos manejados con esquemas convencionales.

Estudios prospectivos demuestran reducciones del 30 al 50 % en la incidencia de reacciones adversas medicamentosas, disminución del consumo de opioides postoperatorios entre un 20 y un 40 %, menor estancia hospitalaria y mejor satisfacción del paciente (Swen et al., 2023; Brummett et al., 2019).

Para condiciones específicas como la hipertermia maligna, el reconocimiento precoz y el tratamiento con dantroleno han reducido la mortalidad del 80 % a menos del 5 % en las últimas tres décadas (Riazi et al., 2018). La identificación preoperatoria de portadores mediante tamizaje familiar y pruebas moleculares mejora drásticamente el pronóstico al permitir el uso de técnicas anestésicas seguras.

En el contexto colombiano, el pronóstico depende en gran medida del acceso a pruebas farmacogenómicas, la capacitación del personal y la disponibilidad de fármacos como el dantroleno, que aún presenta limitaciones en hospitales de menor complejidad. Las políticas de salud orientadas a incorporar la farmacogenómica como estándar mínimo en cirugía mayor podrían mejorar significativamente los desenlaces a nivel nacional.

## **11. Puntos clave para la práctica clínica**

- La farmacogenómica explica una fracción importante de la variabilidad en la respuesta a fármacos anestésicos y debe integrarse en la valoración preanestésica de pacientes seleccionados.
- Los genes con mayor relevancia clínica en anestesia son CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, RYR1, CACNA1S, BCHE, OPRM1, COMT y ABCB1.
- La codeína y el tramadol deben evitarse en metabolizadores ultrarrápidos y pobres de CYP2D6, especialmente en pediatría y postamigdalectomía.
- La hipertermia maligna debe sospecharse ante taquicardia, hipercapnia, rigidez muscular e hipertermia inexplicadas; el dantroleno debe estar disponible en todo quirófano que utilice halogenados o succinilcolina.

- La deficiencia de butirilcolinesterasa puede prolongar el bloqueo neuromuscular por succinilcolina; el monitoreo cuantitativo es esencial.
- La población colombiana presenta perfiles farmacogenómicos intermedios entre poblaciones europeas y africanas, con frecuencias particulares en variantes CYP2D6\*17 y CYP2C19\*2.
- Las guías CPIC, DPWG y PharmGKB constituyen la principal referencia internacional para la interpretación clínica de variantes farmacogenómicas.
- La analgesia multimodal y las técnicas regionales reducen la dependencia de opioides y mitigan el impacto de polimorfismos en OPRM1 y COMT.
- La integración de la farmacogenómica con la prehabilitación y el ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) constituye el futuro de la medicina perioperatoria personalizada.
- Las barreras para la implementación en Colombia incluyen costo, disponibilidad de pruebas, falta de formación específica e insuficiente integración con la historia clínica electrónica; superarlas requiere políticas institucionales y nacionales coordinadas.

## 12. Bibliografía

1. Behrooz A. 2017. Pharmacogenetics and Anaesthetic Drugs: Implications for Perioperative Practice. *Annals of Medicine and Surgery*. 21: 32-37.
2. Bell GC, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, Gordon RJ, Hikino K, Prows CA, et al. 2017. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 Genotype and Use of Ondansetron and Tropisetron. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 102(2): 213-218.
3. Bonifaz-Peña V, Contreras AV, Struchiner CJ, Roela RA, Furuya-Mazzotti TK, Chammas R, et al. 2019. Exploring the Distribution of Genetic Markers of Pharmacogenomics in the Colombian Mestizo Population. *PLoS ONE*. 14(11): e0224754.
4. Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, Moser S, Lin P, Englesbe MJ, et al. 2019. New Persistent Opioid Use After Minor and

- Major Surgical Procedures in US Adults. *JAMA Surgery*. 152(6): e170504.
5. Carpenter D, Robinson RL, Quinnell RJ, Ringrose C, Hogg M, Casson F, et al. 2009. Genetic Variation in RYR1 and Malignant Hyperthermia Phenotypes. *British Journal of Anaesthesia*. 103(4): 538-548.
  6. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE, et al. 2020. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clinical and Translational Science*. 13(1): 116-124.
  7. Conta-Steencken JP, Rojas W, Parra MV, Campo O, Bedoya G, Ruiz-Linares A. 2021. Genetic Ancestry and Population Structure of the Colombian Population: Implications for Personalized Medicine. *Genes*. 12(8): 1175.
  8. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. 2021. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1 and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 110(4): 888-896.
  9. Food and Drug Administration. 2017. FDA Drug Safety Communication: FDA Restricts Use of Prescription Codeine Pain and Cough Medicines and Tramadol Pain Medicines in Children. *FDA Bulletin*.
  10. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Twist GP, Klein TE, Miller NA. 2018. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 103(3): 399-401.
  11. Kaye AD, Mahakian T, Kaye AJ, Pham AA, Hart BM, Gennuso S, et al. 2019. Pharmacogenomics, Concepts for the Future of Perioperative Medicine and Pain Management: A Review. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 33(4): 415-422.
  12. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. 2019. Malignant Hyperthermia Deaths Related to Inadequate Temperature Monitoring, 2007-2012: A Report from The North

- American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesthesia & Analgesia*. 119(6): 1359-1366.
13. Llerena A, Naranjo MEG, Rodrigues-Soares F, Penas-Lledó EM, Fariñas H, Vásquez-Cifuentes F. 2014. Interethnic Variability of CYP2D6 Alleles and of Predicted and Measured Metabolic Phenotypes Across World Populations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 10(11): 1569-1583.
  14. Lockridge O. 2015. Review of Human Butyrylcholinesterase Structure, Function, Genetic Variants, History of Use in the Clinic, and Potential Therapeutic Uses. *Pharmacology & Therapeutics*. 148: 34-46.
  15. Naranjo MEG, Rodrigues-Soares F, Peñas-Lledó EM, Tarazona-Santos E, Fariñas H, Rodeiro I, et al. 2018. Interethnic Variability in CYP2D6, CYP2C9 and CYP2C19 Genes and Predicted Drug Metabolism Phenotypes Among 6060 Ibero- and Native Americans: RIBEF-CEIBA Consortium Report on Population Pharmacogenomics. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 33(1): 23-35.
  16. Ossa H, Aquino J, Pereira R, Ibarra A, Ossa RH, Pérez LA, et al. 2016. Outlining the Ancestry Landscape of Colombian Admixed Populations. *PLoS ONE*. 11(10): e0164414.
  17. Pinilla-Roa AE, Cárdenas-Mancera JS, Navarrete-Vásquez ME. 2020. Costos hospitalarios asociados a complicaciones anestésicas en cirugía mayor: revisión sistemática. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 48(2): 89-97.
  18. Pirmohamed M. 2023. Pharmacogenomics: Current Status and Future Perspectives. *Nature Reviews Genetics*. 24(6): 350-362.
  19. Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. 2018. Updated Guide for the Management of Malignant Hyperthermia. *Canadian Journal of Anesthesia*. 65(6): 709-721.
  20. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, et al. 2019. Pharmacogenomics. *The Lancet*. 394(10197): 521-532.
  21. Saba R, Kaye AD, Urman RD. 2020. Pharmacogenomics in Anesthesia. *Anesthesiology Clinics*. 35(2): 285-294.

22. Somogyi AA, Collier JK, Barratt DT. 2015. Pharmacogenetics of Opioid Response. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 97(2): 125-127.
23. Sosa-Macías M, Llerena A. 2017. Pharmacogenetics of Drug Metabolism in Latin America: Personalized Medicine in Diverse Populations. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 32(1): 1-3.
24. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, et al. 2023. A 12-Gene Pharmacogenetic Panel to Prevent Adverse Drug Reactions: An Open-Label, Multicentre, Controlled, Cluster-Randomised Crossover Implementation Study (PREPARE Study). *The Lancet*. 401(10374): 347-356.
25. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. 2020. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 108(2): 191-200.
26. Tornio A, Backman JT. 2018. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Advances in Pharmacology*. 83: 3-32.

## **Autores**

### **Juan José Jaramillo Amaya**

Médico Universidad de Santander UDES

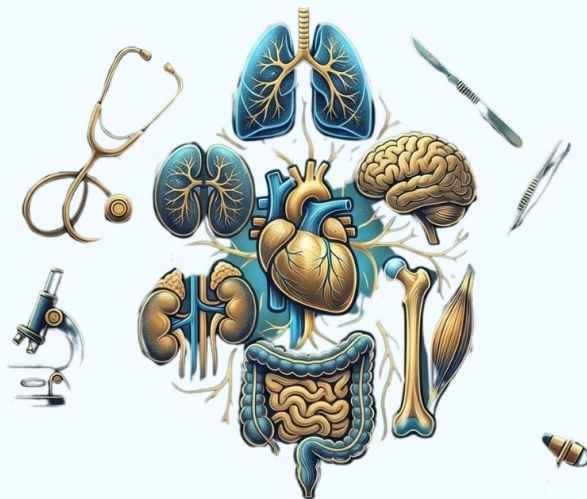
Médico General, Urgencias, Hospitalización y Consulta Externa

### **Adriana Margarita Llanos Beltrán**

Médico, Egresada Universidad Metropolitana de Barranquilla

Médico General Consulta Externa y Quirófano

La presente obra, **Medicina Perioperatoria Personalizada: Prehabilitación y Farmacogenómica en Anestesia**, ofrece un abordaje integral, actualizado y basado en la evidencia sobre la optimización del paciente quirúrgico. A través del análisis detallado de estrategias de prehabilitación y la aplicación clínica de la farmacogenómica, se exploran escenarios desafiantes que ponen a prueba el juicio clínico y la individualización de la toma de decisiones anestésicas en contextos reales.



978-628-7821-22-4

