

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA - DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
CÁTEDRA EXTRAORDINARIA DEL DOLOR “FUNDACIÓN GRÜNENTHAL”

---



**VARIABILIDAD GENÉTICA Y SUSCEPTIBILIDAD AL  
DOLOR POSTOPERATORIO EN CMA TRAS EMPLEO  
TRAMADO-PARACETAMOL**

*Miguel Vicente Sánchez Hernández*

---

2014  
**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**VARIABILIDAD GENÉTICA Y SUSCEPTIBILIDAD AL  
DOLOR POSTOPERATORIO EN CMA TRAS EMPLEO  
TRAMADO-PARACETAMOL**

**Miguel Vicente Sánchez Hernández**

**DIRECTORES:**

D. Clemente Muriel Villoria  
Catedrático del Departamento de Cirugía de la  
Universidad de Salamanca.

D. Rogelio González Sarmiento,  
Catedrático del Departamento de Medicina de la  
Universidad de Salamanca.

# **INDICE**

## **INTRODUCCIÓN**

- 1.-HISTORIA DE LA CIRUGIA AMBULATORIA
- 2.-CONCEPTO DE CIRUGIA MAYOR AMBULATORIA (CMA)
- 3.- CONCEPTO DE DOLOR
- 4.- DOLOR EN CMA
- 5.-CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS ESTUDIADOS
- 6.- GENÉTICA Y DOLOR

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

- 1.-OBJETIVO PRINCIPAL
- 2.-OBJETIVOS SECUNDARIOS

## **PACIENTES, MATERIAL Y METODOS**

- 1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.
- 2.- PROTOCOLO CLINICO
- 3.- DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE DOLOR
- 4.- OBTENCIÓN DEL ADN A PARTIR DE SANGRE PERIFÉRICA
- 5.- AMPLIFICACIÓN DE FRAGMENTOS DE ADN MEDIANTE PCR
- 6.- DISCRIMINACIÓN ALÉLICA MEDIANTE DIGESTIÓN CON NUCLEASAS DE RESTRICCIÓN
- 7.- DISCRIMINACIÓN ALÉLICA MEDIANTE PCR CON SONDAS TAQMAN
- 8.- ESTUDIO DEL POLIMORFISMO G1934A DEL GEN CYP2D6

9.- ESTUDIO DE LAS DELECCIONES DE LOS GENES GSTM1 Y GSTT1

10.- ESTUDIO DEL POLIMORFISMO Ile105Val DEL GEN GSTP1

11.- ESTUDIO DEL POLIMORFISMO 1459C>T DEL GEN CYP2B6

## **RESULTADOS**

1.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

2.- ESTUDIO VALORES ESCALA EVA

3.- ESTUDIO FRECUENCIA DE LAS VARIANTES DE SNP DE LOS GENES

4.- ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LOS GENES

5.- INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA ESCALA EVA DE DOLOR

6.- EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRAMADOL/ PARACETAMOL Y VARIABILIDAD GENÉTICA

## **DISCUSIÓN**

## **CONCLUSIONES**

## **ANEXOS**

## **BILIOGRAFÍA**



# INTRODUCCIÓN

## 1.-HISTORIA DE LA CIRUGIA AMBULATORIA

En la historia de la medicina se constata el hecho de que la cirugía apareció antes que los hospitales y posteriormente se incorporó a los mismos.

El carácter ambulante de la práctica quirúrgica era tanto del propio paciente como también del médico, como describe GOERKE en su libro “3.000 años de historia de la medicina”<sup>1</sup>

Así vemos como la Cirugía Ambulatoria existió desde el comienzo de la actividad quirúrgica, siendo en realidad la forma más antigua de operar.

El hospital, etimológicamente hospes ( huésped), inicialmente era un centro de beneficencia para pobres a los que se les ayudaba ante la enfermedad y la muerte. Los ricos, mientras, eran atendidos en su domicilio; este concepto fue desapareciendo con el tiempo y convirtiéndose socialmente en las instituciones actuales, cuyo desarrollo condicionó que casi toda la cirugía se trasladara al medio hospitalario.

A pesar de este hecho, la idea de no hospitalizar al paciente quirúrgico ha sido una constante a lo largo de la historia unida al inicio “ambulante” de la cirugía ante la inexperiencia del hospital, esto, nos permite afirmar que la Cirugía Mayor Ambulatoria como sistema funcional y organizado, se inicia a partir del siglo XX en el Reino Unido impulsado por el sistema de salud público, con el objetivo de reducir las listas de espera quirúrgicas y equilibrar recursos sanitarios y de calidad asistencial.

En 1.909, James H. Nicoll en el Glasgow Royal Hospital for Sick Children, publica una serie cercana a las 9.000 intervenciones quirúrgicas en niños<sup>2</sup>, cuyos resultados fueron superponibles a los enfermos hospitalizados.

En 1955 destaca un artículo de Farquharson<sup>3</sup>, sobre la deambulación precoz recomendada a 485 pacientes operados de hernia inguinal sin ingreso hospitalario. Esta forma de actividad quirúrgica es rápidamente incorporada y desarrollada en EEUU a partir de los años 60.

En 1961 el Butterwoth Hospital de Michigan y un año después Cohen y Dillon<sup>4</sup> de la Universidad de Los Ángeles, ponen en marcha el primer programa de este tipo de cirugía. Como conclusión afirman que la seguridad de los pacientes no depende de que estén o no ingresados sino de una adecuada selección de los pacientes, y de la correcta y cuidadosa práctica quirúrgica y anestésica.

Sin embargo no es hasta 1968 y coincidiendo con la apertura del Surgical Center de Phoenix (Arizona), por parte de Ford y Reed<sup>5</sup>, anesthesiólogos, donde se instaura este tipo de cirugía con Unidades Independientes y Autosuficientes (“Freestandingday Surgery Units”).

En EEUU el índice de sustitución para este tipo de cirugía supera el 60%.

Alrededor de los años 70 algunas instituciones de América latina desarrollan programas de Cirugía Ambulatoria dentro de un programa de “cirugía simplificadora”, como los realizados por González y Vélez<sup>6</sup> en la Universidad del Valle (Colombia).

En 1985 el Royal College of Surgeons , del Reino Unido publica una serie de recomendaciones para la práctica de esta cirugía y un listado de procedimientos subsidiarios de ser realizados de forma ambulatoria.

El término de “Cirugía Mayor Ambulatoria ” nace en 1986 con la publicación de un libro del mismo nombre escrito por Davis<sup>7</sup>

En España, a partir de 1982 comienza el programa de “Cirugia Sin Ingreso” con el grupo de Polo y García para herniorrafias con anestesia local; esta modalidad quirúrgica es desarrollada en los años 90 siendo la primera publicación la de Ribera y Giner<sup>9</sup> sobre paciente quirúrgicos ambulatorios, momento a partir del cual otros grupos de trabajo del territorio nacional inician el desarrollo de la CMA en nuestro país.

En 1992, el Ministerio de Sanidad y Consumo publica la primera “Guia de organización y funcionamiento de la CMA”<sup>8</sup> y la sociedad de cirugía general, constituye una comisión para la elaboración de puntos y recomendaciones para el desarrollo de esta cirugía<sup>10</sup>, coincidiendo su etapa de nacimiento y expansión (1995-99) con la celebración del II Congreso Nacional de Cirugía Mayor Ambulatoria en Sevilla (1995). A partir de este momento es cuando en el territorio nacional comienzan a parecer múltiples unidades, llegando en la actualidad a un importante índice de sustitución de patología general que oscila, según publicaciones entre un 25 y un 40%.

En estos años se han constituido sociedades nacionales e internacionales específicas de Cirugía y Anestesia Ambulatorias como:

- 1974: Federated Ambulatory Association (FASSA).
- 1984: Society Ambulatory Anesthesias (SAMBA).
- 1994: Asociación Española de Cirugía Mayor Ambulatoria (ASECMA).
- 1995: Internacional Association for Ambulatory Surgery (IAAS).

## **2.-CONCEPTO DE CIRUGIA MAYOR AMBULATORIA (CMA)**

La CMA es un modelo asistencial, es decir, una forma específica organizativa y de gestión sanitaria que atiende una determinada demanda de servicios de salud (cartera de servicios), para lo que requiere de unas condiciones estructurales, funcionales y de recursos que garanticen su eficiencia y calidad, así como la seguridad de sus usuarios.

La definición de CMA que se utiliza en estos estándares y recomendaciones es la expuesta en el Real Decreto 1277/2003: «procedimientos quirúrgicos terapéuticos o diagnósticos, realizados con anestesia general, loco-regional o local, con o sin sedación, que requieren cuidados postoperatorios de corta duración, por lo que no necesitan ingreso hospitalario».

Asimismo, el Real Decreto 1277/2003 define como Centros de Cirugía Mayor Ambulatoria, los «centros sanitarios dedicados a la atención de procesos subsidiarios de cirugía realizada con anestesia general, local, regional o sedación, que requieren cuidados postoperatorios de corta duración, por lo que no necesitan ingreso hospitalario».

El desarrollo de las Unidades de CMA en nuestro entorno es relativamente reciente y ha precisado actualización de normativas para su autorización y registro, así como adaptaciones del sistema de información sanitaria y desarrollo de indicadores para medir esta actividad. La puesta en marcha de los procedimientos quirúrgicos en la modalidad ambulatoria ha sido progresiva, alcanzando algunos de ellos un elevado nivel de ambulatorización.

## 2.1. CARACTERISTICAS DE LA CMA

Se caracteriza la Cirugía Ambulatoria por la atención a procesos subsidiarios de cirugía realizada con anestesia general, regional, local con sedación o local que requieren cuidados postoperatorios poco intensos y de corta duración, por lo que no precisan ingreso hospitalario y pueden ser dados de alta pocas horas después del procedimiento. (Nivel II de Davis).

Es el modelo organizativo sanitario que permite una asistencia quirúrgica de una forma segura y efectiva para el paciente sin necesidad de ingreso y sin utilización de una cama de hospitalización.

Esto constituye un reto constante para todo el equipo sanitario a fin de minimizar las complicaciones y retornar al paciente a su vida habitual lo antes posible, manteniendo en todo momento la calidad del acto quirúrgico.

Para ello se utilizan técnicas quirúrgicas mínimamente agresivas para el paciente junto con técnicas anestesiológicas que ocasionen los menores efectos secundarios.

## 2.2. TIPOS DE UNIDADES DE CMA

- Unidades integradas (incluidas dentro de los hospitales):
  - Tipo I: Se comparten todos los recursos con el resto del hospital.
  - Tipo II: Existe una organización independiente pero se comparten determinados recursos con el resto del hospital.
  - Tipo III: Organización independiente y delimitación arquitectónica con el resto del hospital.
- Unidades autónomas: Dispuestas en edificios más o menos alejados del hospital general pero con una dependencia administrativa del mismo.
- Unidades independientes: Organización y estructura totalmente independiente de un hospital general.

### 2.3. OBJETIVOS DE LA CMA

Las unidades de Cirugía Mayor Ambulatoria son creadas por y para la realización de unos determinados objetivos socio-sanitarios:

- Proporcionar una asistencia sanitaria especializada, rápida, de elevada calidad y que conduzca a una pronta reincorporación socio-laboral.
- Reducir los efectos nocivos derivados del ingreso hospitalario.
- Disminuir los costos económicos y socio-laborales generados por dicha asistencia.

### 2.4. INCONVENIENTES DE LA CMA

Así mismo nada es inocuo, el funcionamiento de dichas unidades puede generar determinados inconvenientes:

- Menor control postoperatorio competente del paciente.
- Recelo o dudas en el paciente o en la familia en la participación del programa, sobre todo en el control postoperatorio.

### 2.5. REQUISITOS de la CMA

Para la creación de una unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria precisa una una serie de requisitos mínimos:

- 1.- Crear una unidad (estructura física).
- 2.- Establecimiento de un circuito específico para los pacientes.
- 3.- Definición de protocolos asistenciales precisos.
- 4.- Selección adecuada de los pacientes.
- 5.- Exhaustiva información al paciente.
- 6.- Prestar cobertura postoperatoria ágil y continuada.
- 7.- Configurar un equipo de profesionales motivados.

## 2.6. ESTRUCTURA de la CMA

Las estructuras físicas precisas para el funcionamiento de una unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria son:

- CONSULTAS: una consulta para cada una de las especialidades participantes.
- AREA DE ADMISION: Común para todos los pacientes del centro.
- UNIDAD DE INGRESO (URPA II):

1°.- Previo a la intervención: donde los pacientes son preparados para cirugía.

2°.- Posterior a la intervención: donde en el postoperatorio, tras su recuperación en la URPA I, se realiza una readaptación al medio habitual, para su posterior alta a su domicilio.

Requiriéndose una Sala de espera de familiares y un vestuario para cambiarse.

- UIRÓFANO: Donde se realiza la cirugía.
- UNIDAD DE RECUPERACION POSTANESTESICA (URPA I) o REANIMACIÓN:

Sala de recuperación inmediata a la intervención.

## 2.7. CRITERIOS DE SELECCIÓN

El éxito de los programas de CMA como sistema de organización y gestión depende del buen hacer del personal sanitario y de la selección adecuada de pacientes y procesos.

### 1.-REQUISITOS POR PROCEDIMIENTOS

- Riesgo mínimo de hemorragia postoperatoria.
- Duración de la cirugía inferior a 90 minutos.
- Ausencia de apertura de cavidades.
- Ausencia de drenajes de alto débito.
- Dolor postoperatorio de fácil control.

### 2.-CRITERIOS DE INCLUSION DE PACIENTES

Pacientes ASA I-II, e incluso III con patología estable y sin procesos de descompensación en los tres últimos meses, en procesos y/o técnicas poco agresivas.

### 3.-CRITERIOS DE EXCLUSION DE PACIENTES

- Negativa del paciente o familia a participar en el proceso de CMA.
- Ausencia de persona capaz de cuidar al paciente en su domicilio.
- Hábitat inadecuado (ausencia de teléfono, de medios de traslado, etc).
- Distancia al hospital superior a una hora .
- Drogodependientes.
- SAOS.
- Trastornos psíquicos importantes o epilépticos.
- Alergias múltiples ( sobre todo medicamentos, látex, etc)
- Trastornos de la coagulación o tratamiento anticoagulante.
- Obesidad importante > 30%.
- Antecedentes familiares o personales de hipertermia maligna.
- ASA III inestable –ASA IV.

### 2.8. PROCESOS QUIRÚRGICOS:

Citaremos los procesos que con mayor frecuencia se realizan por Cirugía Ambulatoria, siendo el resto de procesos adaptados según las características físicas y humanas de cada unidad.

#### 1.-Procesos de traumatología.

Artroscopia de rodilla; Síndrome del túnel carpiano; Enfermedad de Dupuytren; Retirada de Material de Osteosíntesis; Hallux valgus; Dedo en Resorte; Dedo en garra.

#### 2.-Procesos de cirugía plástica

Cirugía plástica de la mama; Cirugía plástica de la cara; Cirugía plástica del tronco y extremidades.

#### 3.-Procesos de Otorrinolaringología

Microcirugía laríngea; Drenajes timpánicos; Perforación timpánica; Desviación de tabique nasal. Hipertrofia de adenoides-vegetaciones

#### 4.-Procesos de Cirugía general

Hernias de la región inguinal; Hernias umbilicales y de la línea media; Patología mamaria: fibroadenomas, tumorectomias y cuadrantectomías; Fisuras de ano; Hemorroides no complicadas; Fístulas anales bajas; Quistes sacrocoxígeos ; Exéresis de tumoraciones grandes de partes blandas; Colectomía laparoscópica.

#### 5.- Procesos de Oftalmología

Cataratas; Patología de retina; Patología palpebral; Patología conducto lacrimal.

#### 6.-Procesos de Urología

Hidrocele; Varicocele; Quistes de epidídimo; Criptorquidia; Cistocele; Ureterocele; Tumoraciones vesicales; Enfermedad de La Peyronie; Hipospadias; Estenosis uretrales, Biopsia prostática dirigida por ecografía.

#### 7.- Procesos de Ginecología

Legrados; Histeroscopias quirúrgicas; Cerclaje de cuello uterino; Drenaje y desbridamiento de abscesos; Biopsia de vulva ; Biopsias de mama; Laparoscopia diagnóstica.

#### 8.-Procesos de Cirugía vascular

Varices; Fístulas arterio-venosas; Amputación dedos.

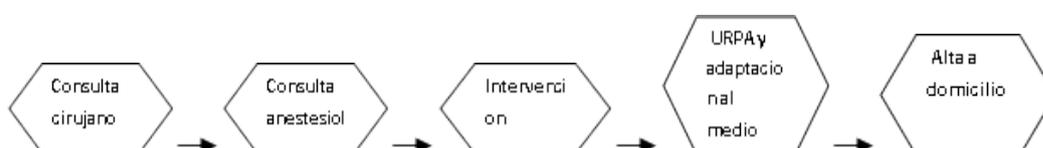
#### 9.-Procesos de Cirugía pediátrica

Hernias inguinales; Hernias umbilicales; Hipospadias; Fimosis; Quistes preauriculares; Frenillo.

#### 10.- Procesos de Dermatología

Tumores faciales; Tumores de partes profundas; Cirugía reconstructiva.

### 2.9. DIAGRAMA DE PROCESO



### 1.-CONSULTA CIRUGIA:

#### Actividades:

Realización de historia clínica. Exploración física del paciente. Selección de pacientes con criterios quirúrgicos y médicos de CMA. Información del programa de CMA. Firma consentimiento informado. Firma consentimiento específico para CMA.

### 2.-CONSULTA ANESTESIOLOGIA:

#### Actividades:

Valoración riesgo anestésico mediante clasificación ASA. Selección de pacientes con criterios médicos de CMA. Firma de consentimiento informado. Firma de consentimiento específico para CMA.

### 3.-INTERVENCIÓN QUIÚRGICA:

#### Actividades:

Anestesia y cirugía según proceso específico

### 4.-CUIDADOS POSTOPERATORIOS:

Actividades según el lugar donde se encuentre el paciente:

#### A.-URPA II.

Mantenimiento de constantes. Alta a URPA I según Escala de Aldrete modificada.

**Cuadro 1. Sistema cuantitativo de Aldrete (modificado), para saber el momento en que están listos los pacientes para ser dados de alta de la unidad de cuidados posanestésicos**

<i>Criterios para el alta</i>	<i>Puntuación</i>
Actividad: capacidad de movimiento voluntario u obedecer órdenes	
Cuatro extremidades	2
Dos extremidades	1
Ninguna extremidad	0
Respiración	
Capacidad de respirar profundamente y toser sin limitaciones	2
Disnea, respiración superficial	1
Apnea	0
Circulación	
Presión arterial +/- 20 mm del nivel preanestésico	2
Presión arterial +/- 20 a 50 mm del nivel preanestésico	1
Presión arterial +/- 50 mm del nivel preanestésico	0
Conciencia	
Totalmente consciente	2
Si se le llama, despierta	1
No reacciona	0
Saturación de oxígeno	
Capacidad de conservar la saturación del gas con más de 92% de aire ambiente	2
Necesita inhalación del oxígeno para conservar su saturación en nivel mayor de 90%	1
Saturación de O <sub>2</sub> menor de 90% incluso con complemento del gas	0

Se necesita una suma de 9 puntos o mayor para autorizar el alta.  
 Con autorización de Aldrete JA. The post anaesthesia recovery score revisited [letter]. J Clin Anesth 1995;7:89-91.

**Cuadro 1.-** Escala de Aldrete Modificado

B.-URPA I o sala de readaptación al medio .

Preparación preoperatoria. Acondicionamiento para alta a domicilio.

Alta a domicilio según escala PADSS.

**Cuadro 3. Sistema de cuantificación para el alta posanestésica (PADSS) y valorar la aptitud del sujeto para retornar a su hogar**

<i>Criterios para el alta</i>	<i>Puntuación</i>
<b>Signos vitales</b>	
Los signos vitales deben ser estables y compatibles con la edad y la situación "basal" preoperatoria	
Presión arterial y pulso dentro de límites de 20% de la cifra basal preoperatoria	2
Presión arterial y pulso, en límites de 20 a 40% de la cifra basal preoperatoria	1
Presión arterial y pulso, mayores de 40% de la cifra basal preoperatoria	0
<b>Nivel de actividad</b>	
El paciente será capaz de ambular en el nivel que tenía antes de la operación	
Marcha segura, sin mareos o similar al nivel que tenía antes de la operación	2
Necesita auxilio	1
Incapaz de caminar	0
<b>Náuseas y vómitos</b>	
El paciente debe tener un nivel mínimo de náuseas y vómitos antes de ser dado de alta	
Mínimo: desaparecen satisfactoriamente, o con medicamentos	2
Moderados: desaparecen satisfactoriamente con fármacos intramusculares	1
Intensos: persisten después de repetir el tratamiento	0
<b>Dolor</b>	
El paciente debe tener dolor mínimo o no tenerlo antes de ser dado de alta	
El nivel del dolor debe ser aceptable para el propio paciente	
El dolor debe ser controlable con analgésicos ingeribles	
El sitio, el tipo y la intensidad del dolor deben ser congruentes con las molestias previstas en el posoperatorio	
Dolor aceptable	2
Dolor inaceptable	1
<b>Hemorragia por la incisión</b>	
La hemorragia posoperatoria debe ser congruente con la pérdida hemática prevista con el método	
Mínimo: no necesita cambios de apósitos	2
Moderada: incluso se necesitan dos cambios de apósitos	1
Intensa: se necesitan más de tres cambios de apósitos	0

Puntuación máxima = 10; las personas que tienen 9 puntos o más están aptas para tornar a su hogar.

Con autorización de Marshall S, Chung F. Assessment of "home readiness": discharge criteria and postdischarge complications. Curr Opin Anaesthesiol 1997;10:445-50.

**Cuadro 2.- Sistema PADSS de alta a domicilio.**

**5.-ALTA A DOMICILIO:**

Necesidades precisas para el alta domiciliaria:

Proporcionar al paciente de manera verbal y escrita un informe de alta con indicaciones postoperatorias y posibilidades de actuación en caso de algún tipo de complicación. Control del paciente, desde la unidad de CMA, en su domicilio, mediante llamada telefónica.

## 2.10. VENTAJAS DE LA CIRUGIA MAYOR AMBULATORIA

La CMA presenta una serie de ventajas socio-sanitarias a destacar:

- Mínima alteración del modo de vida del paciente.
- Atención individualizada estrechando la relación médico-paciente.
- Disminución de la ansiedad de los enfermos al quitar dramatismo al acto quirúrgico.
- Reducción de los costes por proceso en un porcentaje variable pero que puede superar el 30% en muchos casos.
- Menor riesgo de infección hospitalaria, al disminuir el tiempo de estancia en los hospitales.
- Rápida reincorporación al trabajo, no siempre real por la idiosincrasia especial de nuestro país.
- Priorizar la utilización de camas hospitalarias para procesos que precisen rápido tratamiento, como procesos tumorales, o de amplia complejidad.

## 2.11. INDICADORES DE CALIDAD EN EL PROCESO DE CMA

La valoración de la calidad en el proceso de CMA se lleva a cabo principalmente mediante la valoración del grado de satisfacción del paciente (*índice de satisfacción*), lo que habitualmente se realiza mediante encuestas.

Existen otros indicadores, como los que comparan la actividad de la CMA entre hospitales como son: *índice de sustitución de procesos* e *índice de ambulatorización*.

Otros indicadores valorados en CMA son: número de reintervenciones; número de reingresos hospitalarios; número de llamadas al móvil de contacto o de atenciones en urgencias.

### 3.- CONCEPTO DE DOLOR

Es conocido que el tratamiento del dolor es tan antiguo como la enfermedad, es decir que el dolor es un signo de enfermedad; de hecho, el origen de la palabra paciente deriva del latín *patior*: “el que soporta sufrimiento o dolor”. Además, el término dolor está relacionado con *dolos*: “fraude, transgresión”<sup>11</sup>. Los primeros en considerar que el dolor era una función sensorial que podía derivar de estímulos periférico fueron los griegos. Esto fue contrareestado por Aristóteles que propuso que el corazón constituía la fuente originaria o el centro procesador del dolor. Posteriormente, durante siglos hubo defensores de ambas teorías, la del corazón o la del encéfalo como centro del dolor. Pero no fue hasta el siglo XIX, cuando se comenzaron a sentar las bases anatómicas del dolor, a raíz de los estudios de Schiff sobre la médula espinal y los distintos canales de conducción tras determinados estímulos.

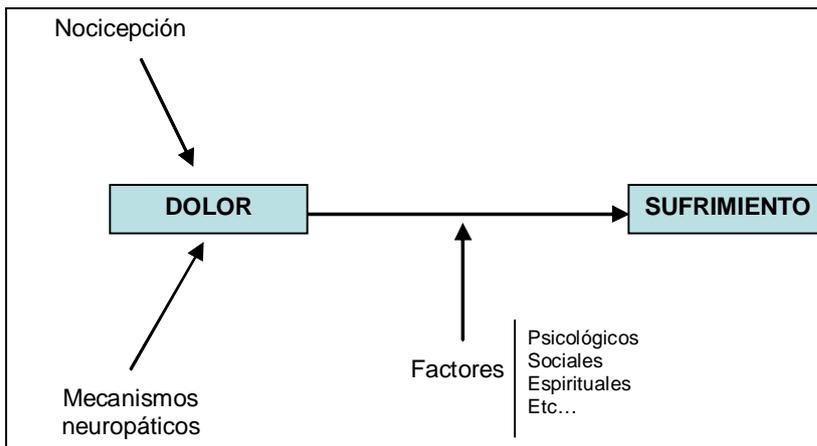
El dolor es una percepción que puede definirse como una “experiencia desagradable asociada a un daño tisular actual o potencial”. Aunque actualmente, muchas personas refieren dolor en ausencia de daño tisular u otra causa conocida. Esta experiencia debe ser considerada también como dolor, ya que no puede distinguirse de la producida por un daño tisular real. Por lo tanto, el dolor debe ser considerado una experiencia altamente subjetiva que se completa con experiencias físicas, psicológicas y sociales del individuo, siendo importante diferenciar entre la sensación dolorosa y los mecanismos nerviosos de la nocicepción, ya que la activación de estos últimos no conduce necesariamente a la percepción de dolor. Como conclusión, podríamos decir que el dolor es el resultado final de la capacidad del individuo para percibir una alteración y de su capacidad para soportarla.

La intensidad del dolor, depende de cada individuo. Es la que el paciente expresa, interviniendo tanto un componente objetivo-cognitivo como un componente subjetivo-afectivo. A su vez, la magnitud de cada uno de estos componentes varía dependiendo de diversos factores, aunque podemos afirmar que es la integración de tres conceptos de donde surge la idea de *dolor total* y la percepción final de dolor. Estos conceptos son:(*Figura 1*)

**1.- NOCICEPCIÓN** es la actividad producida en el sistema nervioso por estímulos potencialmente lesivos para los tejidos.

2.- **DOLOR** es la percepción de la nocicepción y sólo se experimenta cuando la nocicepción se integra con otros factores, orgánicos y psicológicos, en estructuras del SNC.

3.- **SUFRIMIENTO** es el “dolor total”. Se entiende como una amenaza al estado del paciente en cuanto a persona, y significa una profunda y global alteración en la calidad de vida. Integra componentes físicos, psicológicos, sociales e incluso espirituales.



**Figura 1.** Componentes del dolor, factores que lo exacerbaban y dolor total.

En definitiva, la percepción del dolor tiene un componente individual y subjetivo que dificulta su definición y su estudio.

### 3.1. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Se ha clasificado el dolor dependiendo de diversos criterios.

#### A) SEGÚN SU CAUSA:

1. **Nociceptivo.** Se produce por excitación anormal de los nociceptores *somáticos* o *viscerales* (según su localización). Es el tipo más frecuente y se origina por traumatismos y procesos inflamatorios.

2. **Neuropático.** Se produce por la lesión de las fibras sensitivas de un nervio periférico o por la alteración de estructuras del sistema nervioso central que transmiten la sensación dolorosa. La etiología del dolor neuropático incluye traumas en nervios periféricos (p. ej. amputaciones), infecciones (p. ej. neuralgias post-herpéticas), presión

por crecimientos anómalos de tejidos (p. ej. neoplasias), infartos, alteraciones metabólicas (p. ej. neuralgia diabética), etc<sup>3</sup>.

**3. Psicogénico.** Cuando no se encuentra base orgánica alguna para el dolor y la exploración psicopatológica es significativa.

**Tabla 1.** Clasificación del dolor según su causa.

	<b>Somático</b>	<b>Visceral</b>	<b>Neuropático</b>	<b>Psicogénico</b>
<b>MECANISMO</b>	Estímulo nociceptores	Estímulo nociceptores	Lesión nerviosa	Somatización de angustias, miedos, conflictos, soledad
<b>CARACTERÍSTICAS</b>	Sordo Continuo Localizado	Profundo Opresivo Referido	Quemante Lancinante Alteración sensorial	Sufrimiento emocional “Me duele todo” sin poder describirlo
<b>EJEMPLOS</b>	Postquirúrgico Artropatías Metástasis óseas	Metástasis hepáticas Carcinomatosis peritoneal Infiltración pleural	Neuropatías Compresión medular Vascular cerebral Plexopatías	
<b>ESTRATEGIA TERAPÉUTICA</b>	Analgésicos (OMS)	Analgésicos (OMS)	Analgésicos (OMS) + Adyuvantes	Evaluación, tratamiento del dolor y ambiente cálido

## B) SEGÚN SU DURACIÓN:

**1. Agudo.** Es el producido por un daño tisular y su duración depende de la capacidad de regeneración de los tejidos; los factores psicológicos tienen una influencia importante en la manera en que se experimenta este tipo de dolor, que puede desencadenar una serie de acontecimientos que lo perpetúan y favorecen su evolución a dolor crónico.

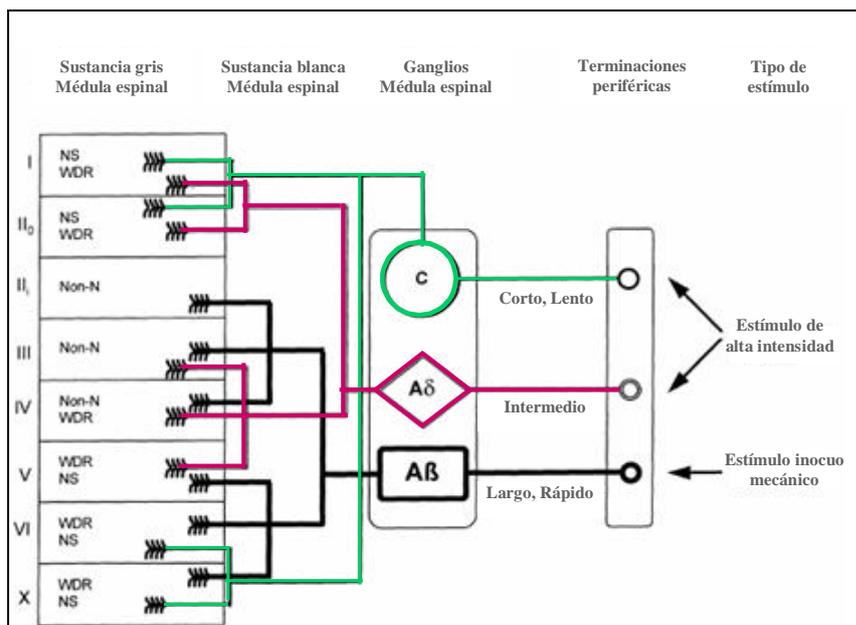
**2. Crónico.** Es consecuencia de la estimulación constante de los nociceptores en zonas en las que se ha producido un daño tisular, habitualmente tiene grandes efectos psicológicos sobre el paciente.

Podría decirse que mientras el dolor agudo es un síntoma de una enfermedad, el dolor crónico constituye una enfermedad por sí mismo.

Independientemente de su evolución o de su origen, en las últimas dos décadas se ha progresado en el conocimiento de los mecanismos a través de los cuales la sensación dolorosa es transmitida y procesada tanto en un estado normal como patológico. Este mejor conocimiento de los mecanismos implicados en la nocicepción se ha debido en gran parte a aproximaciones multidisciplinarias que han hecho posible el estudio simultáneo de sistemas neurobiológicos, análisis comportamentales, genéticos, celulares y moleculares.

## 3.2. NEUROFISIOLOGÍA DEL DOLOR

Para que se perciba la sensación dolorosa es necesaria la existencia de receptores (nociceptores) y de unas vías que permitan la transmisión hasta el sistema nervioso central. Los nociceptores pueden dividirse en dos grupos, los que responden a estímulos térmicos y mecánicos, que transmiten la señal a través de fibras miélicas A, y los receptores polimodales, que responden a la presión, temperatura, estímulos químicos u otro tipo de estímulos y transmiten la señal a través de fibras amielínicas C. (*Figura 2*)



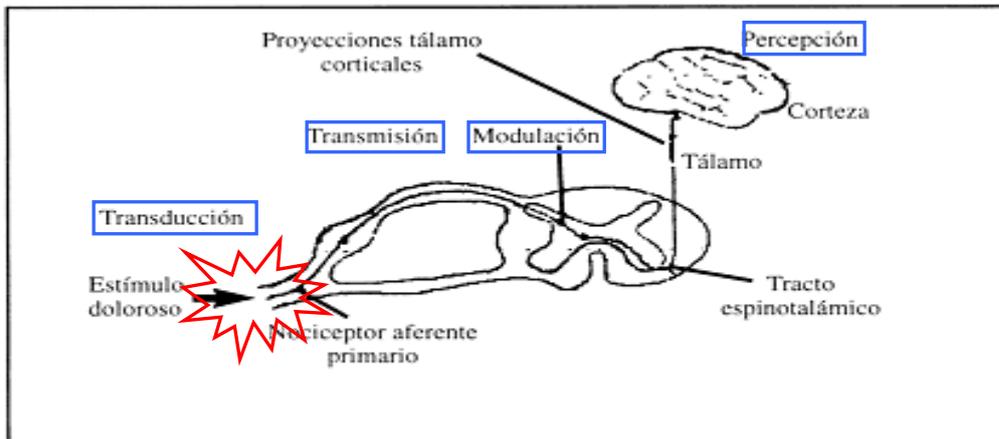
**Figura 2.** Tipos de fibras que transmiten el estímulo producido en las terminaciones nerviosas periféricas hasta la médula espinal.

Hasta el momento se desconoce el mecanismo por el que los estímulos inducen la despolarización de las terminaciones sensitivas desnudas, pero se piensa que está implicado el receptor de la capsaicina (VR1). Por otra parte, las sustancias químicas liberadas por el proceso inflamatorio como la bradicinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos, acetilcolina, serotonina y sustancia P actúan sobre los nociceptores y modulan la transmisión de la sensación dolorosa. Las enzimas implicadas en la regulación de la síntesis de estas sustancias también desempeñan un papel indirecto en la regulación de la sensación dolorosa.

Una vez activados, los nociceptores transmiten la información hasta las neuronas del asta posterior de la médula espinal, donde se liberan neurotransmisores, principalmente el glutamato, que actúa a nivel local sobre receptores de tipo AMPA y NMDA, y diferentes neuropéptidos que no sólo actúan a nivel local sino que pueden activar neuronas alejadas de su lugar de liberación. Además, otros neurotransmisores como la sustancia P, serotonina, catecolaminas y, sobre todo, los péptidos opiáceos endógenos intervienen en la modulación de la señal a este nivel.

El estímulo es transmitido desde la médula espinal a través de vías ascendentes a diferentes regiones del SNC, principalmente al tálamo a través de los haces espinotalámico, espinoreticular y cervicotalámico; al mesencéfalo, sustancia gris periacueductal y núcleos parabraquiales a través del haz espinomesencefálico, y al

hipotálamo a través del haz espinohipotálamico. La estimulación de los núcleos parabraquiales se proyecta al núcleo amigdalino implicado en el control de las emociones y se piensa que interviene en el componente afectivo del dolor. Desde el tálamo la información nociceptiva es transmitida a la corteza cerebral, donde se produce el procesamiento definitivo de la sensación dolorosa. (*Figura 3*)



**Figura 3.** Vías de transmisión del dolor

En el procesamiento de la señal dolorosa a través de todas estas vías desempeñan un papel fundamental los diferentes tipos de neurotransmisores, sus receptores y, por extensión, las proteínas encargadas de regular su síntesis y transporte.

Además, no debemos olvidar que en la regulación de la sensación dolorosa intervienen fibras aferentes no nociceptivas primarias, principalmente fibras de tipo A $\delta$  de gran tamaño, y que la sustancia gris periacueductal inhibe neuronas nociceptivas de la médula espinal principalmente a través de conexiones excitatorias con neuronas de la parte rostroventral del bulbo raquídeo, sobre todo con neuronas serotoninérgicas del núcleo magno del rafe. Desde el locus cerúleus noradrenérgico y diferentes núcleos del bulbo y la protuberancia parten sistemas inhibidores descendentes que modulan la actividad de las neuronas nociceptoras del asta posterior de la médula. En estos sistemas desempeñan una función central el sistema junto con otros neurotransmisores como GABA, noradrenalina, serotonina, acetilcolina, dopamina, somatostatina, calcitonina, etc.

#### **4.- DOLOR EN CMA**

El dolor agudo postoperatorio (DAP) es una de las complicaciones más frecuentes en Cirugía Mayor Ambulatoria, constituyendo un problema de considerable incidencia desde el postoperatorio inmediato hasta la recuperación tardía en el domicilio<sup>12,13</sup>. Cuantificar su incidencia resulta difícil, pero diferentes autores coinciden en señalar que existe una elevada prevalencia, tanto en niños como en adultos. Su presencia conlleva efectos deletéreos que afectan tanto al estado físico como al emocional del paciente, pudiendo llevar a estados de ansiedad y depresión.

Se ha demostrado que el mal control del dolor postoperatorio, incrementa la necesidad de personal sanitario y disminuye el flujo de pacientes, aumentando los costes y disminuyendo la eficacia del sistema. Así mismo, supone un indicador de las encuestas de satisfacción de los pacientes, siendo una causa importante de las demoras e ingresos hospitalarios no planificados, con una incidencia similar a las náuseas y los vómitos postoperatorios. Representa la causa anestésica más frecuente de hospitalización y retrasos en el alta de la unidad<sup>14,15,16</sup>.

El objetivo de la Cirugía Mayor Ambulatoria es el conseguir el mayor grado de confort para el paciente, en ausencia de complicaciones y con la mayor seguridad postoperatoria posible. El confort postoperatorio se define como el estado de ausencia de ansiedad, adecuado control postoperatorio y reducción de los efectos secundarios de los analgésicos.

El analgésico ideal para la CMA, debería reunir las siguientes condiciones: cómoda dosificación oral y parenteral; rápida respuesta analgésica; buena tolerancia gastrointestinal; no interacción con fármacos habituales del período postoperatorio; y que permita disminuir la dosis de opioides y con ello sus efectos secundarios.

La eficacia de un tratamiento analgésico se evalúa no solo por la disminución en la intensidad de dolor sino también por la menor aparición de efectos secundarios.

Existe el concepto erróneo de considerar que los procesos realizados en CMA son poco dolorosos, aunque los estudios demuestran que, un porcentaje considerable de pacientes presentan un dolor de carácter moderado-intenso, y que perdura incluso más allá de los primeros 7 días del postoperatorio<sup>15,16,17</sup>.

Considerando las características de los fármacos analgésicos y como parte del proceso asistencial, la analgesia postoperatoria debe estar protocolizada en guías clínicas según: la patología del paciente, técnica anestésica, técnica quirúrgica y el tipo de seguimiento postoperatorio que podamos realizar.

El estudio de Beuaregard y cols<sup>17</sup> en el que se analiza el dolor agudo postoperatorio durante la primera semana tras la cirugía demuestra que un 40% de los pacientes sufren dolor moderado o intenso durante las primeras 24-48 horas y aunque la intensidad del mismo disminuye, con el tiempo todavía el 13% de los pacientes en el séptimo día continúan con dolor de características moderadas a severas. También se observa un patrón diferente en la duración del dolor en función del tipo de cirugía, siendo más prolongado (hasta 6 días) en la artroscopia de rodilla en relación a la cirugía laparoscópica.

Rawal y Cols<sup>18</sup> estudiaron la presencia de dolor en las primeras 48 horas tras proceso habituales de CMA (cirugía general, otorrinolaringología, traumatología, plástica, ginecología), comprobando que, un 30 % de estos pacientes presentaron dolor de características moderadas e intensas a pesar del uso de analgésicos.

Chung y cols<sup>19</sup> en un estudio realizado a 10.008 pacientes observaron que, hasta el 25 % de los pacientes presentó dolor moderado severo en las primeras 24 horas tras el alta, siendo la cirugía ortopédica, y en especial la cirugía de hombro la que se asoció con un dolor más severo.

Apfelbaum y col<sup>20</sup> realizaron una encuesta nacional en pacientes intervenidos quirúrgicamente, de los que un 38% fueron de forma ambulatoria, observando que, un 79% de los pacientes presentó DAP de carácter moderado o intenso. Las cirugías en régimen ambulatorio asociadas con más dolor fueron la discectomía, la colecistectomía laparoscópica y la cirugía de hombro.

<b>Tipo de cirugía</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderado</b>	<b>Grave</b>
<b>CIRUGÍA GENERAL</b> Anal: hemorroides, fistulas, fisuras, quistes. Pared abdominal: Herniorrafias.	- +	++ ++	+++ -
<b>CIRUGÍA GINECOLÓGICA</b> Laparoscopia. Legrados. Mama.	+ + +	++ - -	- - -
<b>CIRUGÍA OFTALMOLÓGICA</b>	+	-	-
<b>CIRUGÍA ORL</b> Amígdalas. Adenoides. Nariz: septorinoplastia.	+ + +	++ - ++	+++ - -
<b>CIRUGÍA UROLÓGICA</b>	+	++	-
<b>CIRUGÍA PLÁSTICA</b>	+	++	-
<b>CIRUGÍA ORTOPÉDICA - TRAUMATOLÓGICA</b> Retirada de material. Cirugía ósea. Hallux valgus. Artroscopias: LCA, hombro.	+ + - -	++ ++ ++ ++	- +++ +++ +++
<b>CIRUGÍA MAXILO - FACIAL</b>	+	++	-

**Tabla 2:** Dolor postoperatorio en relación con el proceso quirúrgico.

La combinación óptima será aquella que proporcione la mejor relación entre analgesia y efectos secundarios. La combinación paracetamol-AINE presenta una eficacia analgésica superior a la del AINE solo, sin aumentar el número de efectos secundarios. Asimismo cuando se asocia el paracetamol a un opioide mejora la eficacia analgésica y permite reducir la dosis de opioide. Asociaciones de analgésicos no opioides (paracetamol, AINE) y opioides (codeína, tramadol) presentan menor riesgo de efectos indeseables, y combinados con técnicas de anestesia regional tienen gran aceptación en cirugía sin ingreso.

#### 4.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DOLOR POSTOPERATORIO.

##### 1-DERIVADOS DEL PROPIOPACIENTE.

Su carácter físico y psíquico, factores emocionales, características de la personalidad, factores culturales y sociales. El haber sufrido intervenciones previas.

##### 2-RELACIONADOS CON EL TIPO DE CIRUGÍA.

La localización, naturaleza y duración de la cirugía, el tipo de incisión, las estructuras anatómicas implicadas y la cuantía de la agresión intraoperatoria.

##### 3-RELACIONADOS CON LAS TÉCNICAS ANESTESICAS.

Tanto el período preoperatorio (premedicación para disminuir la ansiedad) como el intraoperatorio (manejo anestésico-analgésico multimodal) y el postoperatorio (fármacos analgésicos efectivos y de larga duración) va a influir en la prevalencia e intensidad al dolor.

##### 4.-RELACIONADOS CON LA RECUPERACIÓN POSTOPERATORIA:

La presencia de dolor en la unidad predispone a la aparición de dolor en el domicilio del paciente.

5.-Colaboración con los servicios implicados, actitud del personal sanitario relacionado en el perioperatorio y medios técnicos.

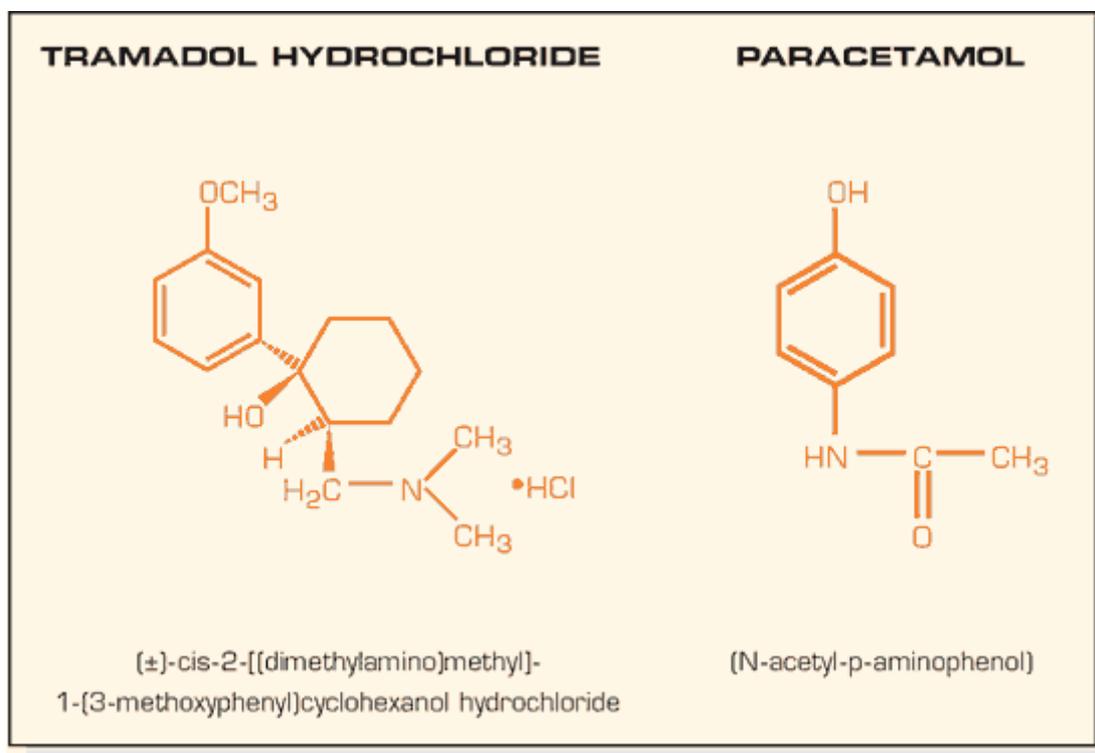
#### 4.2. CLAVES DEL DOLOR EN CIRUGIA AMBULATORIA

1. El dolor postoperatorio es la causa médica más frecuente de demoras en el alta en una unidad de CMA, y uno de los principales motivo de ingreso hospitalario.
2. Un porcentaje importante de pacientes dados de alta, pueden tener dolor de moderado a severo durante las primeras 24-48 horas del periodo postoperatorio, aunque durante los últimos años ha disminuido gracias a los esfuerzos realizados por el personal médico y de enfermería.
3. Es importante informar al paciente del grado de dolor esperado y de las alternativas de que disponemos para tratarlo.
4. No existen pautas de tratamiento universales debido a la gran variabilidad de procedimientos realizados en CMA, por lo que los protocolos anestésico-analgésicos deben individualizarse según la intensidad del trauma quirúrgico.
5. Una buena analgesia postoperatoria es una de las claves del éxito de los programas de CMA y se ha demostrado que el grado de satisfacción del paciente guarda una relación directa con el control del dolor postoperatorio.
6. El paracetamol y los AINES son los fármacos más empleados para el tratamiento del dolor postoperatorio, aunque durante los últimos años debido a la incorporación de procedimientos más complejos y dolorosos existen múltiples evidencias de que estos fármacos solos producen analgesia inadecuada.
7. La realización de técnicas anestésicas-analgésicas multimodales son las que proporcionan mayor eficacia analgésica en el postoperatorio.
8. En la actualidad disponemos de técnicas y métodos eficientes y seguros para garantizar la consecución de analgesia postoperatoria (analgesia continua por ejemplo mediante sistemas de infusión elastoméricos) tras procedimientos que producen dolor intenso .
9. El dolor postoperatorio es la causa médica más frecuente de demoras en el alta en una unidad de CMA, y uno de los principales motivo de ingreso hospitalario.

10. Un porcentaje importante de pacientes dados de alta, pueden tener dolor de moderado a severo durante las primeras 24-48 horas del periodo postoperatorio, aunque durante los últimos años ha disminuido gracias a los esfuerzos realizados por el personal médico y de enfermería.
11. Es importante informar al paciente del grado de dolor esperado y de las alternativas de que disponemos para tratarlo.
12. No existen pautas de tratamiento universales debido a la gran variabilidad de procedimientos realizados en CMA, por lo que los protocolos anestésico-analgésicos deben individualizarse según la intensidad del trauma quirúrgico.
13. Una buena analgesia postoperatoria es una de las claves del éxito de los programas de CMA y se ha demostrado que el grado de satisfacción del paciente guarda una relación directa con el control del dolor postoperatorio.
14. El paracetamol y los AINES son los fármacos más empleados para el tratamiento del dolor postoperatorio, aunque durante los últimos años debido a la incorporación de procedimientos más complejos y dolorosos existen múltiples evidencias de que estos fármacos solos producen analgesia inadecuada.
15. La realización de técnicas anestésicas-analgésicas multimodales son las que proporcionan mayor eficacia analgésica en el postoperatorio.
16. En la actualidad disponemos de técnicas y métodos eficientes y seguros para garantizar la consecución de analgesia postoperatoria (analgesia continua mediante sistemas de infusión elastoméricos) tras procedimientos que producen dolor intenso .

## 5.-CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS ESTUDIADOS

Combinación de 37,5 mg de paracetamol con 325 mg de paracetamol



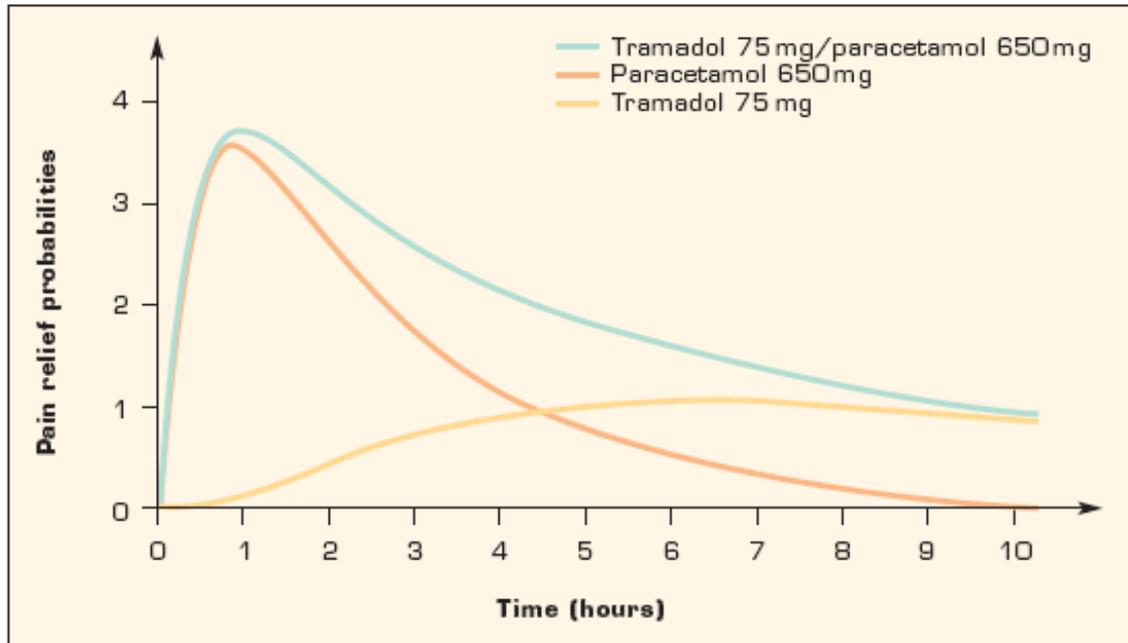
**Figura 5.-** Fórmula química de tramadol y paracetamol

La combinación de tramadol y paracetamol en dosis fijas es una alternativa atractiva para el tratamiento del dolor moderado a grave, presentando ventajas como menor incidencia de eventos adversos y mayor comodidad posológica.

El dolor muchas veces se trata de forma insuficiente, por falta de cumplimentación del tratamiento o/y por temor a los efectos adversos de los fármacos utilizados. Una alternativa para lograr buenos resultados analgésicos es usar terapias combinadas, en preparados individuales o combinaciones fijas. Estos últimos pueden favorecer la realización del tratamiento por su mayor facilidad posológica.

Existen diversas combinaciones fijas con un opiáceo débil y paracetamol; entre ellas, tramadol/paracetamol (37.5 mg/325 mg) (T/P) estando aprobada para su uso en casos de dolor agudo o crónico moderado a grave.

Su acción es rápida y prolongada, ya que el paracetamol se absorbe antes y provee de analgesia inicial, y el tramadol, con una vida media más prolongada, provee analgesia más duradera.



*Contribution of tramadol, paracetamol, and the combination to the rate of the pain relief probabilities as a function of time.*

**Figura 4.-** Actividad analgésica de Tramadol/Paracetamol en el tiempo

Su efectividad, tanto en tratamientos cortos como crónicos, se demostró en diversos estudios en casos de dolor postoperatorio, musculoesquelético, lumbalgia, fibromialgia, artritis reumatoide, artrosis, NDP y migraña.

El efecto analgésico es similar al de otras combinaciones fijas como hidrocodona/paracetamol, codeína/ibuprofeno/paracetamol y codeína/paracetamol.

Las dosis únicas o múltiples de T/P resultaron mejores que las de paracetamol, iguales o mejores que las de tramadol, e iguales que las de ibuprofeno. Su tolerabilidad demostró ser aceptable incluso en pacientes  $\geq 75$  años<sup>63</sup>. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, mareos y somnolencia.

	<b>TRAMADOL</b>	<b>PARACETAMOL</b>
INICIO ACCION	20- 30 minutos	15- 30 minutos
CONCENTRACION MAXIMA	2 horas	30 min a 1 hora
VIDA MEDIA	6 horas	2 horas
BIODISPONIBILIDAD VIA ORAL	De 90 al 100 %	Alrededor del 90 %
UNION A PROTEINAS	Aprox 20%	Aprox 20 %
METABOLISMO HEPATICO	Aprox 70%	Aprox 90%

**Tabla 3.-** Farmacocinética del tramadol y del paracetamol

### 5.1.-TRAMADOL. FARMACOCINÉTICA

La absorción de este fármaco es casi completa después de su administración oral y no se afecta con la ingesta de comida, por esta razón su biodisponibilidad es de un 90%.

El volumen de distribución es de 2,6 a 2,9 litros por kg de peso y su ligadura a las proteínas plasmáticas es del 20%.

Se metaboliza en el hígado por desmetilación, glucoronización y sulfatación, el principal metabolito activo es el mono-*O*-desmetiltramadol (M1). La formación de M1 depende del citocromo P450 ( CYP 2D6).

La vida media del fármaco es de aproximadamente 4-6 horas, pudiendo incrementarse a 7 horas por la administración de múltiples dosis y en pacientes mayores de 75 años. La vida media de su metabolito (M1) es de 7,4 horas. Su máxima concentración plasmática la alcanza en 2 horas.

Se elimina por vía renal: 30% sin alteraciones y 60% como metabolitos. Se elimina un 7% de la dosis por hemodiálisis<sup>22,23</sup>

El tramadol atraviesa la placenta, y se ha visto que atraviesa la barrera hematoencefálica en ratas y posiblemente en humanos también.

En pacientes que tienen un aclaramiento renal menor a 30 mL por minuto se deben ajustar las dosis, igual indicación se establece para pacientes cirróticos y personas mayores de 75 años<sup>23</sup>.

## 5.2.- TRAMADOL.FARMACODINAMICA

El clorhidrato de tramadol es un analgésico de acción central. Se presenta como una mezcla racémica (dos enantiómeros).

Tiene un doble mecanismo de acción: es un agonista débil de los receptores opioides especialmente del receptor “mu” y tiene otro mecanismo no opioide que actúa sobre el sistema monoaminérgico bloqueando la recaptación de noradrenalina y serotonina en algunas sinapsis del Sistema Nervioso Central.

Su metabolito activo (M1), tiene mayor afinidad por los receptores “mu” de la sustancia madre.

La acción analgésica es equipotente a la de la meperidina. Algunos ensayos lo catalogan con una potencia como la del propoxifeno<sup>21</sup>.

La habilidad del tramadol para inhibir la captación neuronal de monoaminas en el mismo rango de concentración al cual se une a los receptores “mu”, lo diferencia de otros opioides.

El tramadol suprime el reflejo de la tos, ligándose a los receptores “mu”, y a diferencia de la morfina no produce liberación de histamina y es raro que produzca depresión respiratoria con dosis terapéuticas<sup>22,23</sup>.

#### 5.4.-PARACETAMOL.FARMACOCINÉTICA

Después de la administración oral el paracetamol se absorbe de manera rápida y completa por el tracto digestivo.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30-60 minutos, aunque no están del todo relacionadas con los máximos efectos analgésicos.

El paracetamol se une a las proteínas del plasma en un 25%.

Aproximadamente una cuarta parte de la dosis experimenta en el hígado un metabolismo de primer paso. También es metabolizada en el hígado la mayor parte de la dosis terapéutica, produciéndose conjugados glucurónicos y sulfatos, que son posteriormente eliminados en la orina.

Entre un 10-15% de la dosis experimenta un metabolismo oxidativo mediante las isoenzimas de citocromo P450, siendo posteriormente conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico.

Después de una sobredosis, en presencia de malnutrición, o de alcoholismo existe una depleción hepática de los glucurónidos y sulfatos por lo que el paracetamol experimenta un metabolismo oxidativo que es el más tóxico, a través del sistema enzimático CYP2E1 y CYP1A2. También puede surgir este metabolito cuando el paracetamol se administra con fármacos que son inductores hepáticos.

En la insuficiencia renal pueden acumularse los metabolitos pero no el fármaco sin alterar.

La semivida de eliminación del paracetamol es de 2-4 horas en los pacientes con la función hepática normal, siendo prácticamente indetectable en el plasma 8 horas después de su administración. En los pacientes con disfunción hepática la semi-vida aumenta sustancialmente, lo que puede ocasionar el desarrollo de una necrosis hepática.

## 5.5.-PARACETAMOL.FARMACODINAMICA.

El paracetamol es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

Algunos autores han sugerido que el paracetamol actúa indirectamente sobre los receptores 5HT<sub>3</sub>, a nivel espinal.

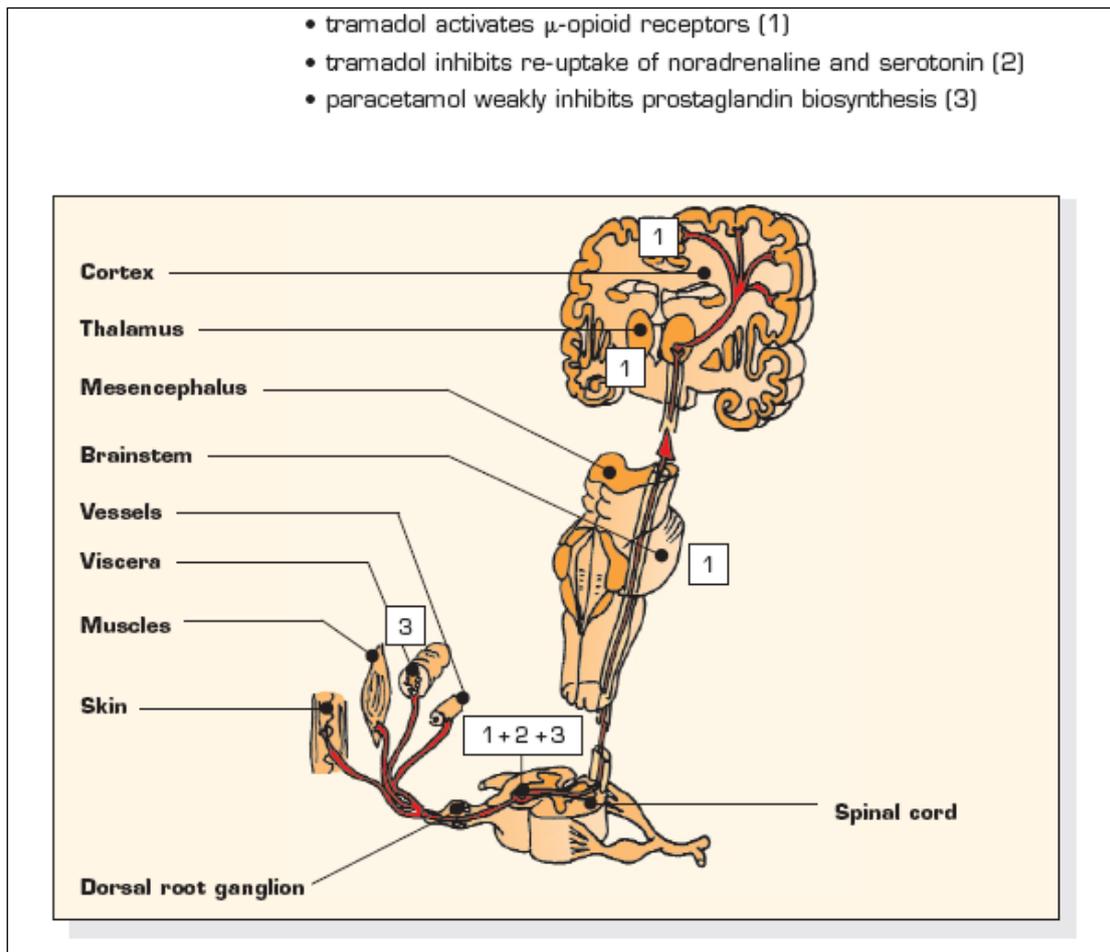
Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasa en el Sistema Nervioso Central (específicamente la COX-3). Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos. Carece de efectos antiinflamatorios por su débil acción inhibitoria sobre las enzimas COX1 y COX2 a nivel periférico.

El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos administrados intraespinalmente son capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE1 en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

Las dosis terapéuticas no tienen acción sobre los aparatos cardiovascular ni pulmonar, no afectan el equilibrio ácido-base, no irritan la mucosa gástrica y carecen de efectos sobre la agregación plaquetaria, tiempo de sangrado y excreción de ácido úrico.



**Figura 5.-** Zonas de actividad del tramadol y del paracetamol en el SNC.

## 5.6. EFICACIA DE LA COMBINACIÓN TRAMADOL/PARACETAMOL

### *5.6.1.-En DOLOR POSQUIRÚRGICO*

*En Cirugía odontológica.* En tres estudios aleatorizados<sup>64</sup>, a doble ciego se comparó la eficacia de tramadol/paracetamol (37.5 mg/325 mg) frente a placebo u otro tratamiento, en pacientes con dolor moderado a grave dentro de las 5 horas de extracción de, al menos dos terceros molares impactados y hueso asociado, o más de dos terceros molares en los que al menos uno hubiera requerido la extracción de hueso asociado. Se evaluaron el promedio del Alivio Completo del Dolor (TOTPAR por sus siglas en inglés), la sumatoria de las diferencias en la Intensidad del Dolor (SPID) y la suma de TOTPAR y SPID (SPRID).

En comparaciones efectuadas con placebo, dos comprimidos de T/P, fueron más efectivos que el placebo en la reducción de las puntuaciones de TOTPAR, SPID y SPRID. Hubo más alivio con dos comprimidos de T/P que con uno en todos los intervalos de tiempo evaluados, pero con uno, el alivio fue mayor en términos de TOTPAR y SPRID entre las 0 y 4 horas de administrado. Hubo menos pacientes con T/P que requirieron medicación de rescate y más que calificaron la combinación fija de T/P como "excelente", "muy buena" y "buena".

En comparaciones realizadas con tratamiento activo en cuanto a los efectos de dos comprimidos de T/P, uno de H/P y la combinación de codeína/paracetamol/ ibuprofeno (C/P/I, 10 mg/250 mg/200 mg)<sup>61</sup>, no se observaron diferencias significativas en la eficacia analgésica y el tiempo de inicio de acción; dos comprimidos de T/P resultaron más efectivos que dos de tramadol.

Al comparar T/P (dos comprimidos) con hidrocodona<sup>43</sup> (un comprimido), la efectividad fue similar. En el caso de la comparación entre T/P (2 comprimidos) y C/P/I (2 comprimidos), estos últimos provocaron más beneficios en términos de los puntuaciones de TOTPAR y SPID entre las 4 y 6 horas, tal vez por el efecto antiinflamatorio del ibuprofeno. Hubo más pacientes con C/P/I que calificaron esa combinación como "buena" o "mejor". Por último, T/P (2 comprimidos) fue mejor que el tramadol (2 comprimidos) en cuanto a la eficacia analgésica.

En dos metanálisis se evaluó la eficacia de T/P frente a la de tramadol, paracetamol e ibuprofeno<sup>64</sup>, en el contexto del dolor después de una cirugía odontológica. La eficacia analgésica fue mayor con T/P que con tramadol, pero similar a la del ibuprofeno; el **número necesario para tratar (NNT)** fue menor con T/P que con paracetamol y tramadol, pero similar al del ibuprofeno.

*En Cirugía general y traumatología.* Se analizaron dos estudios<sup>60</sup> aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo, que incluyeron pacientes sometidos a artroscopias de rodilla u hombro, o a reparación de una hernia inguinal o ventral.

La efectividad analgésica de T/P y codeína/paracetamol (C/P)<sup>18</sup> resultó similar, y ambas fueron mejores que el placebo.

Hubo más pacientes tratados con T/P que calificaron el tratamiento como "muy bueno" o "bueno"; en el caso de C/P y placebo, no se registraron diferencias. Los médicos refirieron mejor T/P y C/P por encima del placebo.

En cirugía de la mano un estudio aleatorizado, a doble ciego y multicéntrico<sup>53</sup> comparó T/P con tramadol (50 mg) en pacientes en el período posoperatorio de mano, y se vio que en general ambos tratamientos resultaron efectivos; hubo altos niveles de satisfacción en ambos grupos.

#### 5.6.2.- En DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

*Tratamientos a corto plazo.* Dos estudios analizaron la eficacia de T/P en pacientes con dolor moderado a grave secundario a esguince de tobillo<sup>52</sup> o lumbalgia subaguda. En los casos de esguince se comparó T/P con Hidrocodona/paracetamol (7.5 mg/650 mg) o placebo<sup>23</sup>. En los pacientes con lumbalgia comparó T/P con tramadol<sup>48</sup>.

En el caso de esguince de tobillo, tanto T/P como H/P demostraron eficacia analgésica similar en términos de TOTPAR, SPID y SPRID, aunque en las primeras 4 horas fue mayor con T/P.

En los pacientes con lumbalgia subaguda, la eficacia analgésica obtenida fue similar con T/P y tramadol, así como la percepción de los pacientes y médicos.

*Tratamientos a largo plazo.* La eficacia de T/P en el tratamiento de largo plazo de fibromialgia<sup>50</sup> y lumbalgia crónica moderada a grave<sup>49,65</sup> se evaluó en tres estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo. También se menciona otro referido a pacientes con lumbalgia crónica, artrosis, o ambos.

En los casos de lumbalgia crónica, con artrosis o sin ella, estudios controlados con placebo y de tres meses de duración demostraron que T/P era efectiva en los casos de lumbalgia crónica moderada a grave. También se vieron mejoras en los parámetros relacionados con la calidad de vida. Otro estudio de un mes de duración, comparó T/P con la combinación de codeína/paracetamol sin que se detectaran diferencias entre ambos; este tuvo un período de extensión de 23 meses. Todos los pacientes evaluados mostraron mejoras en los puntajes de TOTPAR, SPID y SPRID, y alivio del dolor dentro de los 30 minutos de la primera dosis, que mejoró a las dos horas y se mantuvo durante otras seis. Los

resultados a los 22 días y después del período de extensión fueron similares, con buena percepción de la terapia por pacientes y médicos. Las dosis usadas en promedio fueron menores que las máximas recomendadas.

En cuanto a la fibromialgia, un tratamiento de 3 meses con T/P resultó más efectivo que el placebo en el alivio del dolor relacionado con esta afección. Se indicó una toma máxima de 8 comprimidos diarios. A los 3 meses, la frecuencia de abandono del tratamiento por falta de respuesta u otros motivos fue significativamente menor con T/P que con placebo, y se señalaron puntuaciones más bajas en las escalas de dolor, menos sitios dolorosos a la palpación y mejoría en los parámetros de calidad de vida.

*Tratamiento añadido.* Tres estudios<sup>54</sup> aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, evaluaron la eficacia de T/P en pacientes con dolor moderado a grave secundario a artritis reumatoidea (AR) y artrosis crónica o reagudizada de cadera o rodilla, tratados previamente con AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), medicaciones modificadoras de la enfermedad, o su combinación, durante  $\geq 30$  días. En la artrosis reagudizada se demostró la efectividad significativa del agregado de T/P durante 3 meses en el alivio del dolor y la mejora de la calidad de vida, incluso en personas  $\geq 65$  años con artrosis reagudizada.

En los casos de AR o artrosis, hubo mejoras significativas con el agregado de T/P y buena percepción del agente por pacientes y médicos.

### 5.6.3.- NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA DOLOROSA

La eficacia de T/P en la neuropatía diabética periférica (NDP) se evaluó en dos estudios aleatorizados abiertos<sup>51</sup>, comparada con placebo u otro tratamiento. Se asignó a los pacientes a recibir T/P o placebo y T/P o Gabapentina<sup>56, 67</sup>; T/P fue más efectiva que el placebo en el alivio del dolor, y similar a la Gabapentina. También se observaron mejoras en la calidad de vida.

#### 5.6.4.- MIGRAÑA

La eficacia de T/P en el tratamiento de las migrañas moderadas a graves<sup>59</sup> se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, en el que se demostró una reducción tanto de la intensidad de los episodios, como de la fotofobia y fonofobia asociadas, en mayor medida que con el placebo. Sin embargo, la incidencia de náuseas asociadas con las migrañas no difirió.

### 6.-PRÁCTICA GENERAL

El estudio ELZA<sup>62</sup> (*Efficacy and safety of Zaldiar*) fue un extenso trabajo de observación, multicéntrico, prospectivo, abierto y no comparativo. Sus participantes tenían dolor de moderado a severo, generalmente de origen musculoesquelético (artrosis, lumbalgia y radiculopatía). Se obtuvo un alivio significativo del dolor, incluso en los sujetos  $\geq 75$  años; el 63.6% de los participantes calificaron ese alivio como importante, y el 13.8%, como completo (en aquellos  $\geq 75$  años, el porcentaje combinado fue del 66%).

### 7.-TOLERANCIA. EFECTOS ADVERSOS.

La tolerancia tanto de dosis únicas como múltiples de T/P, fue buena en los casos de dolor moderado a severo con hasta 2 años de tratamiento<sup>68</sup>. No se informaron eventos adversos serios o muertes relacionadas con los fármacos, salvo un caso de dolor torácico con náuseas y vómitos que se resolvió con la interrupción del tratamiento, y un episodio convulsivo. Los abandonos de tratamiento por efectos adversos se observaron en  $< 1\%$  de quienes recibieron una dosis única y en el 5.2% al 28.1% de los que lo tomaron durante  $\leq 2$  años.

Alrededor de un 10% de los pacientes informaron náuseas, mareos y somnolencia en relación con T/P. Otros efectos adversos en los sujetos tratados por hasta 3 meses fueron vómitos, constipación, cefaleas y sequedad de boca (11.9%).

En los tratamientos a largo plazo (2 años), fueron más frecuentes náuseas, mareos, somnolencia, cefaleas y constipación. En todos los casos fueron leves a moderados.

## 8.-DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

La combinación tramadol/paracetamol está aprobado en la Unión Europea y en los Estados Unidos para el tratamiento sintomático del dolor moderado a grave. Se presenta en comprimidos recubiertos o efervescentes. Las dosis deben ajustarse en función de la intensidad del dolor y la respuesta del paciente. Se indican inicialmente dos comprimidos día, y luego se añaden, de acuerdo con la necesidad, hasta un máximo de ocho por día, con intervalos de al menos 6 horas. Se desaconseja su uso en menores de 12 años o en pacientes con insuficiencia respiratoria, renal o hepática graves. En casos de insuficiencia renal o hepática moderadas, las dosis pueden administrarse cada 12 horas, bajo supervisión estricta. No se recomienda su asociación con inductores enzimáticos como la carbamazepina, y está contraindicado en los pacientes tratados con IMAO, epilepsia no controlada, intoxicación aguda o hipersensibilidad al tramadol, al paracetamol o sus excipientes. La sobredosis de paracetamol puede causar daño hepático, mientras que el tramadol puede provocar síndrome de abstinencia; la aparición de dependencia es rara.

## 6.-GENETICA Y DOLOR

Estudios realizados en los últimos 50 años han confirmado que existen grandes diferencias individuales en la sensibilidad y tolerancia a la sensación dolorosa, así como en la respuesta, tolerancia y efectos secundarios de los fármacos analgésicos.

Hoy sabemos que estas variaciones fenotípicas son el reflejo de diferencias a nivel genético.

La Farmacogenética, es la ciencia que se ocupa del estudio de los factores genéticos que influyen en la variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica, tanto en la eficacia como en la tolerancia.

Fue Arno Motulski en 1957 quién primero documentó el concepto de que los defectos heredados en el metabolismo de fármacos podían explicar las diferencias individuales en la respuesta a medicamentos; posteriormente Friedrich Vogel fue el primero que propuso el término farmacogenética en el año 1958, y, en 1962, Werner Kalow escribió la primera monografía sobre el tema, por lo que fue considerado como el padre de la farmacogenética moderna.

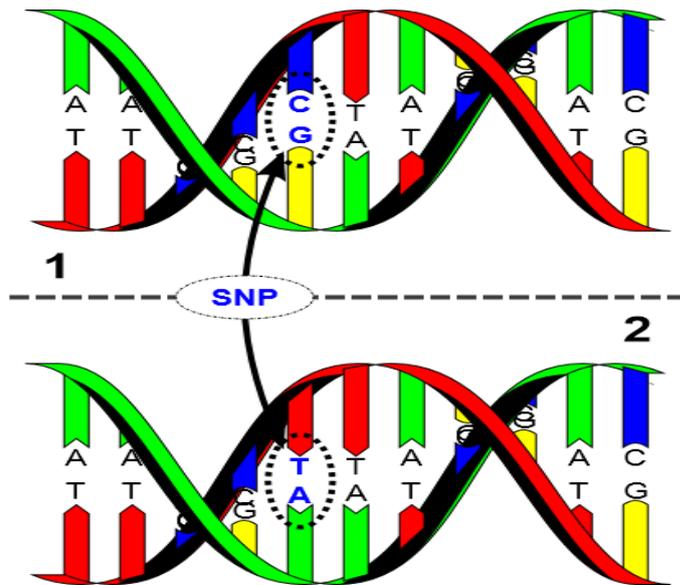
La caracterización de genes asociados con procesos funcionales o patológicos se lleva a cabo habitualmente mediante dos aproximaciones complementarias:

a) Estudios de Ligamiento, en los que se analizan los patrones de herencia de cada uno de los genes candidatos. Para poder realizar este tipo de estudios se requiere un fenotipo muy definido y la existencia de familias con muchos integrantes, motivo por el que la mayoría de los estudios de ligamiento relacionados con el dolor se han realizado en síndromes con componente doloroso y sobre todo en pacientes con migraña.

b) Estudios de Asociación, en los que se comparan las frecuencias alélicas de los genes candidatos en poblaciones con diferentes fenotipos. Estos estudios son posibles debido a la gran variabilidad del genoma humano.

Gracias a la publicación de la secuencia completa del genoma humano se sabe que el 99,9 % de nuestros 3 billones de nucleótidos son idénticos en dos individuos cualesquiera, y que el restante 0,1 % es la responsable de la mayoría de las diferencias que existen entre los individuos. Esta variación común se denomina *polimorfismo*, definido como la coexistencia de genomas que muestran variaciones alélicas en la población; así, los polimorfismos de genes específicos explican la variabilidad en la

respuesta farmacológica. Se habla de polimorfismo genético cuando existe una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población y esta aparece con una frecuencia superior al 1 %<sup>91</sup>. Dentro de estas variaciones se incluyen los polimorfismos de un sólo nucleótido (Single Nucleotide Polymorphism o SNP), inserciones o deleciones que pueden incluir el gen completo, y repeticiones. La forma más común de todas es la sustitución de una base o SNP.



**Figura 5.-.** Polimorfismo de un sólo nucleótido.

Los alelos se clasifican en principal, también llamado normal, salvaje o silvestre, y raro o mutante, en función de la frecuencia con la cual se observan en las poblaciones. Debido a que el ser humano es diploide, un individuo puede tener uno de los tres posibles genotipos dependiendo de los alelos: homocigoto para el alelo más frecuente, heterocigoto, u homocigoto para el alelo menos frecuente. Los SNP constituyen hasta el 90% de todas las variaciones genómicas humanas, y aparecen cada 1300 bases en promedio. Dos tercios de los SNP corresponden a la sustitución de una citosina (C) por una timina (T). Estas variaciones en la secuencia del ADN pueden afectar a la respuesta de los individuos a enfermedades o fármacos. Los SNP que se localicen dentro de una secuencia codificante pueden modificar o no la cadena de aminoácidos que producen, así hablamos de SNP no sinónimos en los primeros y SNP sinónimo o mutación silenciosa en los segundos <sup>92</sup>. Así mismo, existen variaciones que pueden estar asociadas con alguna enfermedad o susceptibilidad a ésta, localizándose en la región promotora del gen, con influencia sobre la actividad transcripcional del gen (modulando la unión de factores de transcripción), en intrones (modulando la estabilidad de la proteína), en regiones de “splicing” (regiones de eliminación de intrones y unión de exones) o en regiones

intragénicas<sup>93</sup>. Debido a que los SNP no cambian mucho de una generación a otra, es sencillo seguir su evolución en estudios de poblaciones. También se utilizan en algunos tipos de pruebas genéticas y su estudio es de gran utilidad para la investigación médica en el desarrollo de fármacos.

## 6.1.-VARIABILIDAD GENETICA DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR CON OPIÁCEOS

A nivel de la población, no hay diferencia en términos de eficacia analgésica o reacciones adversas entre estos medicamentos, sin embargo, a nivel individual hay una marcada variación en respuesta a un opioide dado.

Las influencias genéticas a esta variación son complejas, y aunque la investigación actual ha mostrado algunos resultados prometedores, estos no han sido replicados en estudios más grandes y, como tal, el objetivo último de la prescripción personalizada sigue siendo difícil de alcanzar. Si se consiguiera personalizar la prescripción de los opiáceos tendría un gran impacto a nivel individual para facilitar el control de los síntomas de manera segura, eficaz y rápida.

A nivel individual, hay una amplia variación en la práctica clínica en la respuesta a estos fármacos en términos tanto de eficacia analgésica como de reacciones adversas . Por ejemplo, hasta un 30 % de los pacientes no responden bien a la morfina, la mayoría de los cuales luego logran un mejor resultado clínico por el cambio a un opiáceo alternativo<sup>98,99</sup> . Las reacciones adversas a los opioides incluyen efectos secundarios centrales tales como somnolencia, confusión y alucinaciones y efectos secundarios digestivos como náuseas y vómitos.

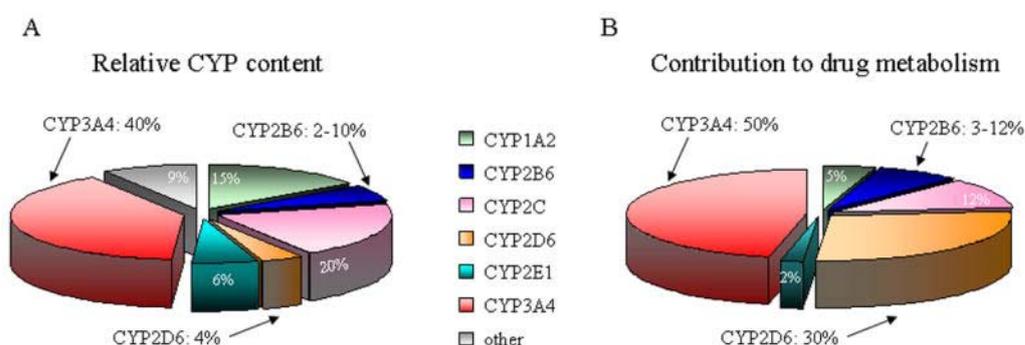
Los estudios en animales, en particular los estudios de ratones *knockout*<sup>100</sup>, dan información valiosa para identificar genes candidatos, sin embargo, su la traslación a la clínica puede ser un reto.

Para la investigación del dolor, se deben realizar estudios con voluntarios sanos. También estudios controlados de dolor postoperatorio. En estudios de dolor relacionado con el cáncer puede existir una gran variabilidad, por la existencia de mayor número de factores de confusión que pueden diluir el poder de un estudio para detectar una

asociación verdadera. Además, los estudios con pequeños número de pacientes y los diferentes fenotipos de respuesta dificultan las comparaciones entre los estudios.

### 6.1.1. GENES IMPLICADOS EN LA FARMACOCINÉTICA DE LOS OPIÁCEOS

No existe una ruta metabólica universal para el metabolismo de los opiáceos, y las diferentes enzimas del citocromo P450 y del sistema UDP – glucuronosiltransferasa (UGT) son importantes para los diferentes fármacos. En citocromo P450, las dos vías comunes son 2D6 y 3A.



**Figura 6.-** A: Expresión del contenido CYP en el hígado. B: Contribución de los tipos de CYP al metabolismo de las drogas.

#### 1.- 2D6 del citocromo P450

La enzima del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) está implicada en el metabolismo de varios opiáceos incluyendo codeína, tramadol y oxicodona. Se han descrito más de 70 Alelos CYP2D6, que afectan directamente a la proteína final incluyendo tanto polimorfismos del nucleótido, deleciones, inserciones y variación del número de copias<sup>104</sup>. El efecto de la suma de la variación en el fenotipo se ha clasificado en cuatro grandes grupos: metabolizadores pobres, metabolizadores intermedios (IM), metabolizadores rápidos (EMs) y metabolizadores ultrarrápidos.

La codeína se metaboliza parcialmente (10%) a morfina por CYP2D6<sup>105</sup>. El diez por ciento de los caucásicos son metabolizadores lentos y existe poca experiencia de analgesia con codeína<sup>106,107</sup>. En el otro extremo del espectro, el 3% de los caucásicos son metabolizadores ultrarrápidos y tienen un mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la codeína<sup>108</sup>. Hay informes de casos de muerte neonatal de toxicidad de los opiáceos en los niños que son amamantados por madres CYP2D6 ultrarrápidas que han ingerido la codeína<sup>109</sup>. Los datos recientes sugieren que el fenotipo de CYP2D6

también desempeña un papel en la respuesta clínica al tramadol y oxicodona por alterar significativamente las proporciones de los opioides en su metabolito activo<sup>110,111</sup> .

CYP2D6 es importante en el metabolismo del tramadol a un metabolito activo O-desmetiltramadol . En pacientes que tomaron tramadol para la osteoartritis de la rodilla, se evaluó el estado metabolizador del gen CYP2D6 clasificados como rápidos o intermedios . Los metabolizadores intermedios tenían una probabilidad 3,4 veces menor de náuseas / vómitos que los metabolizadores rápidos, lo que sugiere que existe relación con los niveles de O- Desmethyltramadol (  $p = 0,0051$  )<sup>117</sup> . No se han realizado estudios positivos que vinculen al gen CYP2D6 con los efectos secundarios inducidos por los opioides centrales. Un estudio de los pacientes con cáncer que recibieron oxicodona observó que no hubo diferencia significativa en la función cognitiva, medido por el Estado Mini- Mental, en correlación con el diferente estado metabolizador del CYP2D6<sup>116</sup> .

## **2.- 3A del citocromo P450**

La superfamilia de enzimas CYP450 3A está involucrado en el metabolismo del 50 % de todos los fármacos conocidos. Los 3A4 y 3A5 son clínicamente importante en los adultos , y un gran número de polimorfismos funcionales que han sido identificados<sup>117,118</sup> .

Algunos sustratos, incluyendo los opióides, por ejemplo, oxicodona y el fentanilo se metabolizan por igual por 3A4 o 3A5 y por lo tanto, un defecto en una enzima puede ser compensada por la otra<sup>118</sup> .

Las frecuencias de polimorfismos CYP3A son muy variables entre los diferentes grupos étnicos. El polimorfismo CYP3A4 1G ha sido implicado en la disminución de la actividad de la enzima y en el consumo de fentanilo para el control del dolor post operatorio<sup>118</sup> . Un trabajo estudió la interacción entre los polimorfismos genéticos 3A4 y 3A5. Aunque la variación 3A5 no era independientemente importante, las interacciones entre polimorfismos 3A4 y 3A5 fueron aditivos e influían significativamente en la analgesia postoperatoria.

### 3.- 2B7 UDP-glucuronosiltransferasa

La isoenzima hepática UGT 2B7 es el principal responsable del metabolismo de la morfina. Los niveles de expresión UGT varían ampliamente dentro de la población<sup>119</sup>. En los estudio in vitro se ha sugerido que las variantes genéticas en la UGT2B7 están vinculadas a niveles alterados de la expresión de ARNm<sup>121,122</sup> y la actividad enzimática con diferencia en la producción de metabolitos<sup>121</sup>. Los principales metabolitos de la morfina, morfina-3-glucurónido (M3G) y la morfina-6-glucurónido (M6G), representan aproximadamente el 50 % y el 10 % de los metabolitos, respectivamente<sup>123</sup>. M3G se une escasamente a los receptores opioides y aunque carece de propiedades analgésicas, tiene varios efectos neuroexcitatorios y pueden ser responsables de la hiperalgesia, alodinia y mioclónica<sup>124</sup>.

A diferencia de M3G, la M6G se ha demostrado que tienen efecto analgésico y se ha utilizado como un agente analgésico por derecho propio. Los estudios in vitro y en animales sugieren que M6G es más potente que la morfina porque tiene una mayor eficiencia para la activación del receptor. A nivel clínico, hay estudios que han relacionado la variación genética de las diferencias en relaciones de morfina /metabolito<sup>125</sup>, pero no la respuesta clínica<sup>126</sup>.

### 4.- Gen de resistencia a múltiples fármacos

El gen de resistencia a múltiples fármacos o casete de unión a ATPsubfamilia B, miembro 1 (MDR1 o ABCB1) codifica la glicoproteína-P.

La P - glicoproteína es una membrana transportadora importante en la regulación de las drogas a través de la barrera sangre – cerebro, que bombea drogas activas al sistema nervioso central. El transporte del alelo 3435T ABCB1 se ha asociado con mayor alivio del dolor de la morfina en el cáncer relacionado con dolor<sup>127</sup> y la disminución de equivalente de morfina diaria dosis (MEDD) en la población mixta de dolor crónico<sup>128</sup>.

Zwisler et al. realizaron un estudio experimental del polimorfismo ABCB1 de la analgesia con oxicodona y las reacciones adversas; las variantes de alelos 2677 y 3453T tenían un efecto protector contra las náuseas y los vómitos<sup>129</sup>. Sin embargo, en un estudio sobre el dolor postoperatorio, el uso de antieméticos para las náuseas y los vómitos relacionados con la morfina, se redujo en los pacientes que eran homocigóticos para el diplotipo 2677GG/3435CC<sup>130</sup>.

El transporte del alelo A en la posición 2677 de ABCB1 se ha informado como protector de los efectos a nivel central, es decir, somnolencia y confusión en los pacientes tratado con morfina para el dolor relacionado con el cáncer<sup>131</sup>.

La P - glicoproteína es un transportador transmembrana de medicamentos incluyendo las bombas de morfina a través de la barrera sangre-cerebro . Las variantes funcionales que afectan a la actividad del transportador puede influir en las concentraciones de fármaco y las relaciones de los drogas / metabolito en el SNC y por consiguiente, las reacciones adversas centrales; La 2677T / A se ha demostrado ser funcional y vinculado a la alteración la expresión de la glicoproteína P in vivo<sup>132,133</sup>.

### 6.1.2. GENES IMPLICADOS EN LA FARMACODINAMICA DE LOS OPIÁCEOS

Los receptores opioides son los receptores diana de todos los fármacos opioides y se encuentran en todo el sistema nervioso.

Hay tres tipos diferentes de receptores opioides clásicos: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) y delta ( $\delta$ ). Todos ellos están acoplados a la proteína G, con un terminal N extracelular, con siete dominios transmembrana y un terminal C intracelular. Los tres receptores comparten un alto grado de homogeneidad con la variación encontrada en los bucles extracelulares y dominios terminales N<sup>134,135</sup>. Los bucles extracelulares son especialmente importantes, ya que determinan la unión de ligandos, y es la diferencia habitual entre los opioides comunes. Los subtipos de receptores de opioides son generados por ajuste alternativo. También se han clasificado a través de estudios farmacológicos<sup>136</sup>. Los receptores clásicos también se cree que pueden interactuar y formar heterodímeros con otros receptores acoplados a proteínas G<sup>136-138</sup>.

#### 1.- Receptor opioide mu

Los estudios en ratones knockout muestran que el receptor  $\mu$  es esencial para la analgesia inducida por la morfina<sup>98</sup>. La variación genética en el gen del receptor opioide  $\mu$  (OPRM1) se ha asociado con la variación en respuesta de opioides en diferentes escenarios, incluyendo dolor agudo postoperatorio<sup>140-142</sup>, el dolor crónico no oncológico<sup>143,128</sup> y el dolor relacionado con el cáncer<sup>127, 144</sup>.

En el SNP el más estudiado del OPRM1 es el exón A118G, rs1799971. La variante del alelo G se ha asociado con el aumento de dosis de morfina para alcanzar el control del dolor en pacientes con cáncer<sup>127, 144</sup> y los pacientes después de la cirugía<sup>140-142</sup>. Por el contrario, el alelo común se ha asociado con el aumento de la analgesia de la morfina en el dolor del cáncer<sup>127</sup>. Sin embargo, un metaanálisis reciente de estudios de opioides para el dolor, no mostraron asociación global con un aumento del dolor y sólo asociaciones débiles con aumento de las necesidades de dosis de morfina en homocigotos portadores del alelo G variante<sup>145</sup>. La importancia funcional de A118G sigue siendo poco clara<sup>143</sup>.

El mayor estudio de asociación genética de respuesta a opiáceos hasta la fecha, Estudio Farmacogenético Europeo de Opiáceos ( EPOS ), incluyó 112 SNPs en 25 genes, incluyendo OPRM1, OPRK1 y OPRD1<sup>146</sup>. Este estudio relacionó las asociaciones genéticas con requerimientos orales de los fármacos con las equivalentes morfina en 2294 pacientes, que tomaron una variedad de opioides para el dolor relacionado con el cáncer, pero no identifica asociaciones con cualquiera de los 112 SNPs en 25 genes candidatos probados en el desarrollo y análisis de validación<sup>146</sup>. Dos estudios con morfina en el período postoperatorio y uno de tramadol para la osteoartritis han informado una asociación de la variante de alelo G de rs1799971 con una menor incidencia de náuseas / vómitos<sup>117, 140, 147</sup>. El genotipo A118G no se asoció con la incidencia de náuseas postoperatorias tras administración de fentanest, en otro estudio con tamaño de 165 mujeres chinas que habían sido sometidos cirugía ginecológica<sup>148</sup>.

Los estudios de asociación en respuesta opiáceos sólo muestra un débil asociación con náuseas en los portadores homocigotos de la variante de alelo G de rs1799971<sup>145</sup>. En pacientes que recibieron morfina después de la intervención, los portadores del alelo G variante rs1799971 tenían menos sedación<sup>147</sup>. A pesar de la importancia funcional de este polimorfismo no está claro, el patrón de menos analgesia, pero también menos reacciones adversas sugiere que el receptor reduce la sensibilidad a la morfina.

## **2.- STAT6**

STAT6 es un importante factor de transcripción activado después de la estimulación por citoquinas Th2, tales como IL - 4<sup>149</sup>. IL - 4 se ha demostrado que induce la regulación al alza de la expresión del receptor opioide  $\mu$ . Un SNP funcional en el sitio de unión para el STAT6 en la región promotora de OPRM1 se ha demostrado para reducir su activación potencial en un 50 %<sup>150</sup>. Los polimorfismos en STAT6 también se han implicado en la respuesta general a la morfina y el cambio de opioides<sup>151</sup>.

## **3.- $\beta$ -arrestin 2**

$\beta$  - Arrestin 2 es una proteína intracelular que está implicado en la inactivación del receptor opioide- $\mu$  y su internalización<sup>152</sup>.

Los Agonistas de los receptores opioides activan receptores de fosforilación y la contractación de  $\beta$  - arrestin 2, con la consecuente internalización del receptor<sup>153,154</sup>. Ha sido demostrado que la  $\beta$  - arrestin de genes 2 ( ARRB2 ) en ratones knockout logra una analgesia prolongada en el tratamiento con morfina, incluso a dosis normalmente subanalgésicas<sup>155</sup>. Además la desensibilización y la tolerancia a la morfina, no se observa en estos animales<sup>156</sup>. Los polimorfismos en ARRB2 se han asociado con la respuesta general a morfina y el cambio de opioides<sup>151</sup>.

### **6.1.3. GENES IMPLICADOS EN MODIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS CATECOLAMINÉRGICOS**

#### **1.-Catecol- O- metiltransferasa**

La enzima catecol-O - metiltransferasa ( COMT ) metaboliza catecolaminas, por lo tanto, puede provocar cambios en la actividad adrenérgica / noradrenérgica y en la neurotransmisión dopaminérgica. El más comúnmente SNP estudiado en el gen COMT es Val158Met, rs4680, lo que resulta en una sustitución de valina por metionina. Este cambio tiene un efecto significativo ya que la actividad de la enzima se reduce de tres a cuatro veces. Zubieta et al. sugieren que el polimorfismo Val158Met está asociado a un aumento de la sensibilidad al dolor y a una activación del sistema superior del receptor opioide  $\mu$ , prolongando el dolor, que refleja la actividad opioide endógeno<sup>158</sup>. Rakvag et al., posteriormente han demostrado una asociación entre

el polimorfismo Val158Met y el aumento de los requerimientos de morfina en el dolor relacionado con el cáncer<sup>159</sup>.

En el subanálisis de EPOS, con 1.579 pacientes, las náuseas y los vómitos, se correlacionaron con el genotipo<sup>160</sup>. Tres SNP COMT se encontraron débilmente asociados con menos náuseas / vómitos: rs165722C, rs4633T , y rs4680G , aunque la significación se perdió después de corregir las múltiples pruebas<sup>160</sup>. Los datos estaban incompletos para algunos de los SNPs probados, lo que habría reducido la significación de los genotipos. COMT metaboliza las catecolaminas, como la dopamina, un importante neurotransmisor en el área postrema y el centro del vómito. Antagonistas de los receptores de dopamina D2 como la domperidona se utilizan como antieméticos. Los COMT inhibidores aumentan la actividad dopaminérgica , y por lo tanto náuseas y los vómitos son efectos secundarios importantes<sup>161</sup> .

Otro estudio de morfina, después de cirugía abdominal, informó que los transportadores con la variante alelo A rs4680 tenían puntuaciones de náuseas significativamente más bajas y en combinación con la variante de alelo G de rs1799971 había reducido el requerimiento de tratamiento antiemético<sup>147</sup>.

En los pacientes con cáncer que reciben morfina, el alelo en la posición -4873 de la COMT ha demostrado protección de los efectos secundarios centrales<sup>131,147</sup>. El efecto de este alelo fue independiente y aditivo al alelo 2677A ABCB1 y muestra la importancia de tener en cuenta las interacciones entre múltiples genes.

## **2.-HTR3B**

En el estudio EPOS, el receptor de tres SNP en la 5 - HT (serotonina) 3B gen (HTR3B) se encuentra asociado con náuseas / vómitos en el análisis preliminar. Los transportadores de la rs1176744G , rs3782025T y rs1672717T están asociados con menos incidencias de náuseas / vómitos<sup>160</sup> . En particular , la asociación con el alelo G de rs1672717 fue significativa cuando se corrige para múltiples pruebas por activación de los receptores 5 - HT3 en el tracto gastrointestinal o CTZ es proemético.

### **3.-Las citoquinas**

Las citoquinas son un grupo heterogéneo de pequeños glicoproteínas solubles o polipéptidos secretados a nivel inmunológico y por células no inmunes, siendo vitales para la coordinación del sistema inmune y la respuesta inflamatoria. Las citocinas se pueden clasificar ampliamente como necrosis proinflamatorias [ tumor factor  $\alpha$  ( TNF ) , interleucina 6 ( IL - 6 ) , y la interleucina 8 ( IL - 8 ) ] o antiinflamatorias( IL - 10 , IL - 4 y TGF ) .

En modelos animales, la administración citoquinas de proinflamatorias generan dolor, mientras que la administración de citocinas antiinflamatorias produce analgesia (69, 70).

En los seres humanos, se ha observado un desequilibrio en el suero entre citoquinas proinflamatorias y anti -inflamatorio en varias condiciones dolorosas tales como la neuropatía periférica dolorosa, crónica y fibromialgia. En el síndrome de dolor<sup>164-166</sup> los opiáceos tanto endógenos como exógenos interactúan claramente con las citoquinas del sistema. En modelos animales, la administración en la médula de morfina estimula la liberación de citoquinas pro inflamatorias por las células gliales en el Sistema Nervioso Central. Estas citoquinas proinflamatorias inhiben la analgesia aguda del opioide y contribuyen a la inducción de tolerancia a los opiáceos después de la administración repetida<sup>167,168</sup> .

En los estudios clínicos de dolor, SNPs en genes promotores de citoquinas ( IL8 , IL-6 y TNF) se han asociado con la intensidad del dolor del cáncer y la dosis de morfina<sup>169,170</sup> . Los polimorfismos en las regiones promotoras de los genes o bien puede interrumpir o generar la transcripción adicional de sitios de factor alterando de ese modo los perfiles de expresión<sup>171</sup> .

Un nivel de expresión exagerado de citoquinas proinflamatorias puede aumentar o mantener los estados de dolor.

### **4.-Factor de necrosis tumoral – $\alpha$**

TNF es la citoquina pro - inflamatoria arquetípico. TNF se ha implicado en muchos relacionada con los síntomas del cáncer tales como fatiga, caquexia y dolor<sup>172</sup> . Varios SNP funcional en el promotor de TNF han sido descritos, a pesar de su significado funcional real sigue habiendo controversial<sup>171,173</sup> . La variante de un alelo en posición - 308 (rs1800629 ) se ha asociado con aumento de la expresión<sup>174</sup> y una variedad de enfermedades inflamatorias y trastornos infecciosos<sup>175,176</sup> . El alelo rs1800629A también

se ha asociado con un aumento en la intensidad del dolor y la reducción de la respuesta de opioides en el seguimiento, en un estudio de 140 pacientes con cáncer de pulmón que reciben cuidados de apoyo<sup>170</sup>.

### **5.-interleucina 6**

IL - 6 es una citoquina proinflamatoria con una importante papel en la fisiopatología del dolor inflamatorio<sup>177</sup>.

La IL6 en ratones knockout muestran respuestas a opioides reducidas con una disminución de la analgesia tras la administración de morfina. El desarrollo de la tolerancia a la analgesia inducida por la morfina es también más rápido en estos ratones<sup>178</sup>. Un SNP funcional en el promotor de IL-6, el rs1800795 ( - 174G / C ) se ha asociado con el dolor del cáncer de pulmón utilizando una variedad de diferentes opioides ; el alelo variante C vinculadas a una mayor dosis equivalente de morfina<sup>170</sup>.

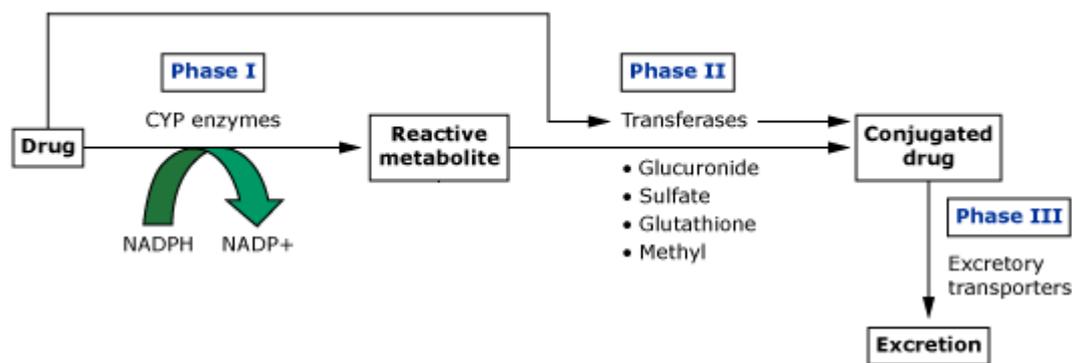
### **6.-interleucina 8**

IL - 8 es una citoquina proinflamatoria secretada por macrófagos, células endoteliales y epiteliales y funciones como un quimio atrayente para reclutar neutrófilos a los sitios de lesiones y la inflamación. Un SNP funcional en la IL8, rs4073 se ha asociado con dolor más severo en el momento del diagnóstico. En un estudio Europeo de 156 pacientes con cáncer de páncreas, pero no se correlacionó con la respuesta a opioides.

## 6.2.-VARIABILIDAD GENETICA DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR CON PARACETAMOL

El paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado por las enzimas de fase I y II. La reacción de la Fase I para el paracetamol se puede producir por oxidación, reducción y hidrólisis: da lugar a metabolitos polares del original, productos químicos que conducen a la activación o la inactivación de la droga. Típicamente las reacciones oxidativas implican al citocromo Monooxigenasa P450 (CYP), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato – oxidasa ( NADPH ), y oxígeno.

Reacciones de fase II, por lo general conocidas como reacciones de conjugación (por ejemplo, con ácido glucurónico , sulfato , o glutatión ), en general son las reacciones de desintoxicación e involucran a las interacciones de los grupos polares de metabolitos de la fase I con grupos de conjugación.



**Figura 6.-** Metabolismo de xenobióticos como el paracetamol.

La glucuronidación se considera que supone el 52-57 % del metabolismo de paracetamol, con una menor contribución de sulfatación ( 30-44 % ) y la oxidación ( 5 % ). De la glucuronidación y sulfatación salen los productos finales que son inactivos , no tóxicos. Siendo, finalmente, excretado por los riñones<sup>18,19</sup>.

En la vía de oxidación, sin embargo, el sistema enzimático hepático del citocromo P450 metaboliza el paracetamol, catecol y formando NAPQI (N - acetil-p - benzo - quinona imina : catecol) y a algunos de sus metabolitos ( 0,5 %), y tioéter. Los metabolitos de la O- metilación, no parece que vayan a contribuir de manera significativa a la hepatotoxicidad del paracetamol<sup>207</sup>.El NAPQI, sin embargo, formado por un P450- reacción de desaturación dependiente<sup>208</sup>,es un metabolito importante : es tóxico y es el principal responsable de la hepatotoxicidad que se ha descrito previamente del paracetamol<sup>209</sup>. El NAPQI se pensaba que era formado por una deshidrogenación P450- dependiente<sup>210</sup> y también por presentarse de la formación de N-hydroxyacetaminophen. Esto fue más tarde negado con dos métodos independientes<sup>2015,192</sup>. A dosis habituales, es rápidamente detoxificada mediante la combinación de forma irreversible con el grupo sulfidrilo de glutatión para producir un conjugado no tóxico. Eso sería como los otros metabolitos excretados por los riñones<sup>208</sup>. NAPQI puede volver rápidamente a paracetamol, a NADPH, dihidronicotinamida adenina dinucleótido ( NADH ), y reductasas, y esto hace difícil su detección en el plasma.

Un 5 % del paracetamol se metaboliza por oxidación, es probablemente un porcentaje subestimado<sup>211</sup>.

Además de estas tres vías metabólicas, otra vía, lo representa < 6 % de metabolismo de paracetamol<sup>212,213</sup>, ha sido descrita recientemente. La desacetilación en el hígado conduce a para-aminofenol (p-aminofenol , 4 - aminofenol ), que se conjuga con ácido araquidónico en el cerebro usando la amida hidrolasa de ácido graso enzima ( FAAH ) para formar N – arachidonoylphenolamine (AM404 ) <sup>214</sup>. Esta vía es particularmente interesante, ya que está involucrado en la acción analgésica del paracetamol.

## 6.2.1. GENES IMPLICADOS EN LA FARMACOCINÉTICA DEL PARACETAMOL

### 1.-UGT

La glucuronidación es la principal vía del metabolismo del paracetamol, más del 50 % se elimina por este vía. UGT ha demostrado ser un importante determinante en la bioactividad y la toxicidad del paracetamol.<sup>215, 216</sup>. Hay por lo menos 15 UGTs individuales en los seres humanos<sup>218</sup>, y dos familias, UGT1 y UGT2, se han identificado, en base a sus similitudes de secuencia, dividiéndose en tres subfamilias: UGT1A, UGT2A, y UGT2B. Dentro de la familia de genes de UGT, se han descrito varias variaciones de la secuencia de nucleótidos, incluyendo el polimorfismo del promotor de UGT1A1, que conduce a una disminución de la actividad de la enzima UGT que es conocido como el Síndrome de Gilbert<sup>220</sup>. El polimorfismo UGT1A se considera que contribuye a la interindividual de las variaciones observadas en la toxicidad del paracetamol en la población general<sup>221</sup> y en personas con síndrome de Gilbert<sup>222</sup>. Estos resultados se han confirmado en otros estudios <sup>223</sup>, como la combinación 2 genotipos, UGT1A1 alelo 28 y UGT1A6, se asociaron , en sujetos sanos, con reducción de la actividad de la enzima UGT y anomalías en la glucuronidación del paracetamol.

Lampe et al. también sugirió, en el síndrome de Gilbert, que un gran porcentaje (87%) de los individuos homocigotos para la UGT1A1 alelo 28 son homocigotos. También para la UGT1A6 alelo 2, sugiere que estos individuos pueden tener también anomalías en la conjugación de diversos fármacos, incluyendo el paracetamol. Estudios más recientes, sin embargo, realizados en voluntarios sanos y en pacientes que

sufren de talasemia, no confirman la correlación entre el polimorfismo de UGT1A1 alelo 28 y la glucuronidación del paracetamol<sup>220,203</sup>. En el estudio de Rauchschalbe con 23 voluntarios sanos, dice, que el paracetamol sea probablemente un sustrato de una isoforma de UGT, que es diferente de UGT1A1. En el estudio de la Tankaniltler realizado en 15 pacientes que sufren de talasemia con tres genotipos UGT1A diferentes, la farmacocinética de los parámetros de comparación fueron entre tres genotipos: secuencia de tipo salvaje (grupo A), heterocigotos combinados UGT1A1 alelo 28 y UGT1A6 alelo 2 (grupo B), y heterocigotos UGT1A6 alelo 2 sin UGT1A1 alelo 28 (grupo C). La glucuronidación del paracetamol fue similar en los grupos A y B, pero fue suprimido en el grupo C, lo que sugiere que en el polimorfismo UGT1A6 alelo 2 es un fuerte modificador de la glucuronidación del paracetamol en pacientes con talasemia. Esta conclusión es interesante, ya que el UGT1A6 alelo 2 se encuentra comúnmente en la población general: es una de las principales isoformas UGT en el ser humano hígado, y el gen UGT1A6 alelo 2 es conocido por ser altamente polimórfica, que contiene por lo menos tres polimorfismos comunes de un solo nucleótido, incluyendo S7A, T181A, y R184S.

UGT1A9 junto al UGT1A6 se ha demostrado que realizan la glucuronidación del paracetamol<sup>226</sup>. En uno estudio de 2001 la UGT1A6 se confirmó que tenía alta afinidad, siendo una enzima de baja capacidad. Considerando la UGT1A9 como una enzima de baja afinidad y alta capacidad<sup>227</sup>. Pero no se encontró evidencia de que la variabilidad en la expresión o la actividad de la UGT1A9 esté relacionada con los polimorfismos comunes identificados anteriormente<sup>228</sup>. Los Polimorfismos estudiados del UGT1A9, hasta el momento, no parecen contribuir a la variabilidad fenotípica del gen. Varios estudios demuestran el impacto de las variaciones del número de copias (CNVs) de UGT2B17 sobre el estado hormonal en los seres humanos, y UGT2B17 fue seleccionado como el candidato inicial para el estudio de la divergencia evolutiva de las CNVs en las poblaciones rurales humanas<sup>229</sup>. Pero, no existe todavía ningún informe sobre la CNV de UGT1A, que sea responsable de catalizar la reacción de glucuronidación del paracetamol. En resumen, suprimió la glucuronidación y la posterior toxicidad potencial del paracetamol con el genotipo UGT1A6 alelo 2.

## 2.-Sulfotransferasa ( SULT )

Aproximadamente el 30-44 % del paracetamol administrado es excretado en la orina en forma de conjugados de sulfato. SULTs son miembros de una superfamilia de enzimas que catalizan endobióticos y sulfato de conjugación de diversos xenobióticos, incluyendo el paracetamol .Se conocen doce familias de isoformas en humanos y la mayoría son genéticamente polimórfico<sup>230</sup>. La actividad de sulfatación del paracetamol se ha atribuido en principio a SULT1A1 y SULT1A3 / 4<sup>231</sup>. Recientemente, se reveló que la SULT1A3 / 4 era la primera determinante de sulfatación del paracetamol prenatal, y también que SULT1A1y SULT1E1 son los principales contribuyentes en subconjuntos de muestras de hígado fetal humano<sup>232</sup>. El SULT1A1 se cree que es el más importante en el metabolismo de xenobióticos. Debido que para el metabolismo presenta alta afinidad por muchos compuestos fenólicos. El SULT1A1 común incluye aloenzimas 1, la variante 2 ( G638 ), y la variante 3 ( A667G ).

Entre ellos, la variante 2 se ha demostrado que se asocia con baja actividad enzimática<sup>48</sup>. También se muestra que la 1 es más activa que la 2. La aloenzyma 1 presenta la mayor actividad hacia p-nitrofenol, seguido por el 3 y el 2<sup>236</sup>. La frecuencia de los alelos variables de SULT1A1 se ha demostrado en diferentes poblaciones rurales<sup>237</sup>.

Un estudio in vitro ha demostrado que el nivel de actividad de la enzima SULT1A1 está más estrechamente correlacionado con la duplicación de genes, con la presencia de 1 a 5 copias de SULT1A1 en individuo muestran: 5 % de los caucásicos contienen una sola copia de la gen y el 26% tienen tres o más copias, mientras que el 63 % de sujetos afroamericanos tienen tres copias o más. El número total de copias tiene un efecto muy fuerte, con respecto a la actividad enzimática, por cada aumento número de copias hay estimado un de aumento 15 % de la actividad enzimática<sup>238</sup>. En el curso de los estudios sobre SULT1A3, la resecuenciación del gen da como resultado la identificación de un solo SNP, con una alteración en Lys234Asn en la codificación de aminoácidos en sujetos afroamericanos. Estudios genómicos funcionales mostraron que este cambio de aminoácido provocó una disminución de los niveles de actividad SULT1A3 y de una proteína inmunorreactiva como resultado de la degradación acelerada del proteasoma dependiente<sup>239</sup>.

Existen dos copias de SULT1A3 en el ser humano genoma ( SULT1A3 y SULT1A4)<sup>240</sup>, y que parece ser transcripcionalmente activo. La duplicación de

SULT1A3 tendrá que ser tenido en cuenta en los esfuerzos futuros para entender las variaciones individuales en la actividad SULT1A3 y sus propiedades. En adiciones , aunque los estudios de genómica funcionales mostraron que dos SNPs , C302T y C302A , dieron como resultado una disminución de la actividad de la enzima A con cambios paralelos en los niveles de proteínas inmunorreactivas. En resumen, SULT1A1 alelo 2 se debe tomar en cuenta en el estudio de poblaciones caucásicas y afroamericanas rurales porque no sólo por su alta frecuencia y baja actividad de la enzima, lo que podría conducir a interindividual en la toxicidad del paracetamol, pero también debido a la correlación entre el número de copias y el aumento de la actividad de la enzima A, lo que podría posiblemente disminuir los efectos terapéuticos del paracetamol.

### **3.- Citocromo P450**

La tercera vía de metabolismo de paracetamol es la mediada por el de P450. Los primeros trabajos a mediados de la década de 1970 por un grupo del Instituto Nacional de la Salud<sup>241</sup> establecieron firmemente la importancia de la toxicidad en el metabolismo en el paracetamol. Ellos mostraron que indirectamente el paracetamol es metabólicamente activado por el citocromo P450 para formar un metabolito reactivo que se une covalentemente a la proteína. Dahlin et al. mostró entonces, en 1984 que NAPQI , es un metabolito intermediario reactivo y tóxico del paracetamol , se forma como un producto de oxidación por CYP450 y es rápidamente reducida de nuevo a paracetamol por NADPH y NADPH - citocromo P -450 reductasa , explicando por qué la concentración de NAPQI es demasiado baja para ser detectado en el plasma. Varias revisiones han sido publicadas sobre la toxicidad del paracetamol y en su metabolismo mediante enzimas CYP450 a tóxicos NAPQI<sup>55,241</sup> En dosis habituales , NAPQI es tan reactivo que se une rápidamente con proteínas y otros nucleófilos, glutatión. principalmente, y luego se excreta por los riñones<sup>242,243</sup>. Pero después de la sobredosis y posiblemente también en metabolizadores ultrarrápidos, esta vía de desintoxicación se satura, y la fracción de la dosis produce un aumento del metabolito reactivo. En consecuencia, NAPQI se une covalentemente a los hepatocitos y causa la muerte de las células hepáticas y su posterior disfunción.

Varias isoformas de CYP pueden catalizar la oxidación de paracetamol a NAPQI, incluyendo CYP1A2 humano, CYP2A6 , CYP2D6 , CYP2E1 y CYP3A4. Entre ellos, la

CYP2E1 ha sido considerado por ser una isoforma principal responsable de la bioactivación del paracetamol en los seres humanos <sup>244,245</sup>. Mediante el uso de modelos de ratones knockout<sup>59,60,61</sup>. CYP2E1 está demostrado ser el CYP predominante para la formación de NAPQI a concentraciones hepatotóxicas de paracetamol. Entre los polimorfismos CYP2E1, el más frecuentemente estudiado es el CYP2E1 5B, que está relacionado con la alteración de la expresión de la enzima in vitro<sup>249</sup>, y CYP2E1 6 fue mostrado para disminuir ratios de Clorzoxazona metabólica<sup>250</sup>. La frecuencia del CYP2E1 mutante de alelo 5B se determina que es doce y veinticinco-treinta y seis minutos después de las doce en los asiáticos orientales, 0:02 a 0:08 en la raza blanca, y 0,07 Afroamericano <sup>251,252,253,254</sup>. Por otro lado, la frecuencia del alelo mutado de CYP2E1 6 se situó en torno al 8% para los caucásicos, pero el 30-45% de la población rural de Asia <sup>252,253,256</sup>. También se demuestra que la protección contra la toxicidad del paracetamol que ofrece la eliminación de ambos CYP2E1 y CYP1A2 refleja la probable disminución de la producción de NAPQI<sup>217</sup>. Algunas de las otras isoformas humanas, tales como: CYP2A6 <sup>257,258</sup> y CYP3A4<sup>259</sup>, pueden también catalizar la oxidación de paracetamol a NAPQI. Mediante el uso de inhibidores de CYP2E1 y CYP3A4 en adultos voluntarios sanos, Manyike et al<sup>260</sup>. demostraron que el CYP2E1 sí, pero el CYP3A4 no contribuye a la formación de NAPQI. Por el contrario, mediante el uso de nueve enzimas CYP recombinantes, se informó CYP3A4 es la principal enzima CYP paracetamol oxidación catalizadora a NAPQI en el hígado humano<sup>261</sup>, pero este experimento se realizó en ausencia de citocromo b5, que estimula marcadamente la formación de NAPQI por CYP2E1<sup>258</sup>.

El metabolismo de más de un centenar de fármacos se ha relacionado con el polimorfismo CYP2D6. Existe una fuerte evidencia in vitro de la implicación de CYP2D6 en la oxidación de paracetamol, que se obtuvieron de las incubaciones de microsomas extraído de una célula de linfoblastos humana<sup>262</sup>. El grupo Nelson<sup>263</sup> verificó que la eficacia de CYP2D6 en la conversión de paracetamol a NAPQI es aproximadamente un tercio del CYP2E1, y el valor Km de CYP2D6 en la bioactivación de paracetamol fue muy similar a la concentración de plasma (2 mM), Esto indicó que el CYP2D6 puede contribuir significativamente a la formación del metabolito citotóxico, NAPQI, a dosis tóxicas del paracetamol. Es una isoforma farmacogenéticamente importante, que pueden desempeñar un importante papel en los metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6<sup>265</sup>. La frecuencia de los alelos del CYP2D6 se conoce fuertemente al variar entre los grupos raciales / étnicos, y la actividad va

desde la deficiencia completa a la ultrarrápida metabolismo, dependiendo de por lo menos 16 alelos diferentes. También puede existir una CYP2D6 duplicación de genes que conduce a una alta actividad de CYP2D6: ultrarrápidos, metabolizadores producirán más NAPQI tóxico<sup>263</sup>. Así aunque CYP2D6 metaboliza el paracetamol en NAPQI en menor medida que otros enzimas P450, su actividad contribuye a la toxicidad del paracetamol. Especialmente es extensivo a metabolizadores ultrarrápidos, y cuando el paracetamol se toma en dosis muy grandes.

En resumen, CYP2E1, CYP2D6, CYP1A2, CYP2A6, y CYP3A4 son enzimas clave en la producción NAPQI tóxico. Desde el punto de los efectos genéticos sobre el metabolismo del paracetamol, CYP2E1 y CYP2D6 son dignos de la comprobación en el cribado de farmacogenética.

#### **4.- GST**

Después de dosis terapéutica, el paracetamol se convierte en el hígado hasta el metabolito altamente reactivo, NAPQI, que es desintoxicado fácilmente por reacción con glutatión reducido (GSH). Esto se produce espontáneamente por una reacción de conjugación de GSH, 3 - ( glutatión - S - il ) acetaminofeno, y disulfuro de glutatión, y enzimáticamente por GST rendimiento de GSH conjugado y 3 - ( glutatión - S - il ) acetaminofeno<sup>268</sup>.

Después de la ingesta de dosis tóxicas, sin embargo, GSH se agota por conjugación. El exceso de NAPQI, que es altamente reactivo, se une covalentemente a los elementos vitales de la célula, y esto puede dar lugar a necrosis hepática aguda<sup>269</sup>. Se demostró que la reposición de GSH puede prevenir la toxicidad, y este hallazgo condujo al desarrollo del antídoto utilizado en la actualidad, la N-acetilcisteína (para aumentar la GSH desintoxicación). En la situación de no administrar suplementos de GSH, la baja actividad de GST puede disminuir la GSH conjugación, lo que puede llevar a que la NAPQIs se una de manera covalente a los hepatocitos, causando la muerte celular y el subsiguiente disfunción del hígado. Las variantes GST citosólicas en humanos han sido bien caracterizados y son polimórficos. Tres polimorfismos frecuentes, los genes GSTP1, GSTT1, y GSTM1, ya sea disminución o abolir la actividad de la enzima GST y se expresan en gran cantidades en el hígado<sup>270</sup>. En estudios in vitro se ha demostrado

GSTP es la más efectiva catalizadora de la conjugación de NAPQI con glutatión, tanto en ratas y humanos , seguido por GSTT y GSTM<sup>270</sup>.

Con el fin de demostrar los efectos del GSTP en la conjugación NAPQI y sobre la asociación al nivel de hepatotoxicidad en los estudios in vivo han utilizado un modelo del GSTP con ratones null que carecen del gen loci: los resultados fueron inesperados, como los ratones null GSTP fueron altamente resistentes a la hepatotoxicidad del paracetamol. Este hallazgo se confirmó en otro estudio en el que también mostraron que algunos miembros de la familia de tiol de proteínas antioxidantes se expresaron en un mayor nivel en los hígados de los ratones nulos GSTP, en comparación con animales<sup>271</sup>, lo que sugiere que con la eliminación in vivo del locus del gen GSTP puede resultar en compensatoria cambios en otras proteínas implicadas en la defensa contra el estrés químico. Mientras que la discrepancia entre los In vitro e in vivo sigue siendo inexplicada. Estos resultados apuntan al interés de estudiar el polimorfismo GST ITS en los seres humanos para las propiedades de desintoxicación. De hecho, las frecuencias étnicas del polimorfismo que dependen de GST no se han descrito y puede ayudar a entender las diferencias individuales en la sensibilidad al paracetamol, los efectos y la toxicidad.

## 6.2.2. GENES IMPLICADOS EN LA FARMACODINÁMICA DEL PARACETAMOL

### 1.-FAAH

En cuanto a los aspectos farmacodinámicos de metabolismo del paracetamol, su mecanismo de acción como analgésico aún no está dilucidado. Varios sistemas han demostrado que están posiblemente implicados, incluyendo serotoninérgico, la ciclooxigenasa, opioide, y sistemas de endocannabinoides<sup>278</sup>.

En 2004, los estudios realizados en animales<sup>279</sup> describen un metabolito activo de paracetamol, N- arachidonoylphenolamine (AM404). Este metabolito se origina a partir de una vía hepática menor, por la desacetilación de paracetamol produciendo p-aminofenol. Se conjuga con ácido araquidónico en el cerebro y en la médula espinal para formar el TRPV1 agonista potente, AM404 , esta conjugación está ausente en ratones que carecen de la enzima , la FAAH .

Estos hallazgos identifican la conjugación de ácidos grasos como una nueva vía para el metabolismo de paracetamol y proporciona un mecanismo para la aparición de AM404 en el sistema nervioso<sup>212</sup>. Un estudio reciente demostró también que el paracetamol es necesario para el metabolismo de la FAAH - dependiente para ejercer su efecto antinociceptivo<sup>212</sup>. Pero que el AM404 se puede sintetizar en el hombre y contribuye a los efectos analgésicos farmacológicos del paracetamol es todavía una hipótesis. En cuanto a los aspectos relacionados con la farmacogenética FAAH humano, ha mostrado en una SNP FAAH producido una mutación sin sentido (385C / A). Es el resultado de la conversión de un residuo de prolina a treonina en la posición del aminoácido 129 ( P129T )<sup>281</sup>. Posterior in vivo e in vitro se ha demostrado tanto una expresión y actividad reducida de la FAAH humano celular en la variante P129T<sup>282</sup> y sugeriría una reducción en la producción de metabolito activo del paracetamol. La Mutación P129T es, hasta el momento, la única mutación descrita en el gen de FAAH<sup>283</sup>.

De acuerdo con la disminución de la actividad de la enzima y la alta frecuencia de mutación, la detección de P129T FAAH podría jugar un factor importante por ser una forma importante del AM404 en la farmacología terapéutica de paracetamol en los seres humanos, a saber, analgésico y, también, efectos antipiréticos.

Además de los mecanismos de la acción analgésica que se mencionaron anteriormente el paracetamol, según algunas investigaciones<sup>283</sup> se ha demostrado la presencia de una nueva enzima ciclooxigenasa previamente desconocida (COX- 3) que se encuentran en el cerebro y la médula espinal, que es inhibido selectivamente por el paracetamol, y es distinta de las conocidas las dos enzimas de la ciclooxigenasa, la COX- 1y COX - 2. Los intentos de explicar la acción analgésica del paracetamol por una inhibición de la COX - 3 central han sido rechazado<sup>285</sup>. Hallazgos recientes en voluntarios sanos tras recibir 1 g de paracetamol por vía oral<sup>286</sup> mostró una inhibición sustancial, selectivo de la COX-2. Hay variaciones genéticas comunes en la COX- 2 , pero no se ha demostrado hay vinculación entre la variación genética y el efecto inhibidor de la COX- 2.

## **2.-N - desacetilasa y NAT**

La desacetilación de paracetamol por las enzimas N-desacetilasa tiene lugar principalmente en el hígado, el p - aminofenol se convierte en AM404 por la FAAH en el cerebro<sup>212</sup>. Esta vía menor conduce a un metabolito activo del paracetamol, y puede

existir otra vía con el fin de producir suficiente AM404 activo. El NAPQI ha sido sugerido como un posible sustrato para N - desacetilasa para producir p-aminofenol.

Un estudio <sup>287</sup> mostró que el NAPQI fue convertido en un radical libre p-aminopheoxy en una incubación microsomal combinado por catálisis N – desacetilasa y la actividad reductora del sistema oxidasa mixto de función microsomal: El radical libre p-aminopheoxy después se redujo a p-aminofenol. P-aminofenol, sin embargo, no es un producto inocuo: de hecho, es un nefrotóxico. Este tiene un gran papel en la nefrotoxicidad del paracetamol. Del mismo modo, la enzima N-desacetilasa ha demostrado muchas veces desempeñar un papel al igual que el CYP450 en la nefrotoxicidad del paracetamol<sup>298,299,301,302</sup>. El p-aminofenol se encuentra allí, en la encrucijada de los efectos analgésicos y tóxicos de el paracetamol .

Carboxilesterasa 1 (CES1) se informó contribuye a la desacetilación de paracetamol a p-aminofenol<sup>207</sup>. Se encontraron Dieciséis SNPs en CES1 en al menos una población de Europeos y africanos, pero ninguna asociación entre SNPs en CES1 se encontró con respecto a la expresión de ARN. Recientemente, una mutación de la codificación de región de un único nucleótido, que se encuentra en el exón 4, se ha demostrado que conducen a alteraciones clínicamente significativas en la farmacocinética y en la respuesta del fármaco de sustratos CES1. La mutación en el exón 4 se encuentra en el cordón 143 y conduce a una sustitución no conservativa, p.Gly143Glu . El alelo frecuencia de p.Gly143Glu se determinó que era de 3, 7, 4, 3, 2.0, y 0% en las poblaciones rurales blancos, negros, hispanos y asiáticos, respectivamente<sup>294</sup>. Tanto si se puede afectar la formación de p-aminofenol o no requiere más estudios. En la rata, RMN de alta resolución, junto con la administración de paracetamol de marcado isotópicamente, mostró que la extensión desacetilación de paracetamol a p-aminofenol puede ser mucho mayor (hasta 10 %) que lo antes pensado ( 1 %) <sup>295</sup>. Los investigadores sugirieron que el fármaco sufre una desacetilación inútil " / ciclo reacetilación, "en consonancia con la conocida biotransformación de p-aminofenol al acetaminofeno. De manera similar deben tener lugar las reacciones en los humanos, el nefrotóxico p-aminofenol se puede producir en importantes las cantidades después de la administración de paracetamol. Esto sugiere que puede haber un mayor riesgo de nefrotoxicidad para aquellos pacientes que tienen una acetilación baja<sup>296</sup>. Además, la dosis terapéutica del paracetamol puede ser de hasta 3-4 g al día : Si sólo el 1% de esta se convierte en p-aminofenol, esto representa 30 mg de este compuesto tóxico activo. Para

la mayoría las personas, no suele haber ningún efecto perjudicial, pero para los pacientes que tienen alteraciones genéticas en los procesos de acetilación, el riesgo de nefrotoxicidad es alta. La acetilación rápida y lenta (por la N- acetil- 2, un solo gen biomodelo y la visualización de dos alelos) han sido bien descrito en los seres humanos<sup>297</sup> y puede ser de interés en relación con nefrotoxicidad en situaciones de sobredosis de paracetamol. El impacto de la etnicidad es bien conocida, con un 60-70 % siendo acetiladores lentos en los europeos del Norte, 50% en blancos y negros americanos, y sólo un 5-10% en asiáticos. La nefrotoxicidad del paracetamol en acetiladores lentos no ha sido evaluada, hasta el momento.



# OBJETIVO DEL ESTUDIO

## 1.-OBJETIVO PRINCIPAL:

Determinar el efecto analgésico de fármaco tramadol 37,5/paracetamol 325 en pacientes, intervenidos de cirugía traumatológica o general, en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria y su relación con las variantes alélicas de algunos genes implicados en la metabolización de tramadol y del paracetamol:

- 1.-Polimorfismo G 1934 A del gen CYP2D6
- 2.-Estudio de la deleción del gen GSTM1
- 3.-Estudio de la deleción del gen GSTT1
- 4.-Polimorfismo Ile105Val del Gen GSTP1.
- 5.-Polimorfismo 1459C>T del Gen CYP2B6.

Valorar la influencia de dichos polimorfismos en el grado de analgesia

## 2.-OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- 1.-Valorar la eficacia global del tratamiento al final del período de seguimiento.
- 2.-Evaluar las necesidades de medicación de rescate.
- 3.-Evaluar la seguridad del tratamiento.
- 4.-Valorar los efectos secundarios a nivel central (mareo) como a nivel gastrointestinal (nauseas, vómitos) tras la administración del fármaco.

# **PACIENTES, MATERIAL Y METODOS**

## **1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.**

### 1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años, potestativos de CMA de traumatología y cirugía general. ASA I-II.
- Pacientes capaces de comprender la hoja de información tras ser instruidos en la realización de la escala EVA de analgesia (de 0 a 10), así como en la escala de grado de satisfacción del dolor.

### 1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- No indicada intervención en CMA, por presencia de complicaciones severas postoperatorias.
- Pacientes que han demostrado hipersensibilidad a tramadol, paracetamol, cualquier componente de formulación u opioides.
- Supuestos de intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o drogas psicotrópicas.
- Pacientes que estén recibiendo inhibidores de MAO o hayan recibido estas drogas dentro de los últimos 14 días.

Previamente a la intervención, todos los pacientes incluidos fueron debidamente informados de la naturaleza y objetivos del estudio (ANEXO 1) y a todos ellos se les solicitó su autorización, mediante firma del consentimiento informado, tanto para la extracción de la muestra de sangre periférica 10 ml, para el estudio genético como para la administración de la pauta analgésica con la combinación tramadol 37,5 mg / paracetamol 325 mg (nombre comercial ZALDIAR®) (ANEXO 2).

El estudio se ha realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, y con el protocolo y los procedimientos normalizados de trabajo que aseguran el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica, tal como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la Internacional Conference on Harmonization

(ICH) para la buena práctica clínica de 1996. Así mismo el proyecto ha sido evaluado por el Comité de Ética del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Se han incluido 100 pacientes intervenidos por Cirugía Mayor Ambulatoria, como muestra adaptada al número de intervenciones realizadas en este régimen, por los servicios de cirugía general y traumatología, en el Complejo Asistencial de Salamanca a nivel anual, alrededor de 1000 intervenciones. Así como es una muestra similar a estudios de variables genéticas previas relacionadas con el estudio del dolor.

## **2.- PROTOCOLO CLINICO**

Todos los pacientes ingresan en la Unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria, donde se realiza el protocolo de preparación para la intervención.

Veinte minutos antes de la intervención, se le extrae una muestra de sangre en un tubo con EDTA.

A la llegada al quirófano se le administran 2 mg de midazolam. Se realiza anestesia locorregional, bien anestesia intradural con 5-6 mg de bupivacaina hiperbara 0,5% o bloqueo troncular con mepivacaina al 1,5 %.

Después de la intervención el paciente, es trasladado a la Unidad de Reanimación Postanestésica o URPA, hasta que recupera movilidad y sensibilidad completa del miembro bloqueado.

Posteriormente pasa a la “Sala de Readaptación al Medio”, donde inicia tolerancia a líquidos. Si es buena se le administra la primera dosis vía oral de tramadol 37,5 mg /paracetamol 325mg (ZALDIAR®)

Al paciente antes del alta a su domicilio, se le proporciona por escrito y se le explica el tratamiento domiciliario a seguir: Tramadol/Paracetamol 1 ó 2 comprimido cada 8/6 horas según el grado de dolor.

Además se le proporciona un número de teléfono de contacto para cualquier incidencia.

A nivel hospitalario, se realiza control del dolor mediante escala EVA y grado de satisfacción del control del dolor al inicio de la ingesta y en el momento del alta domiciliaria. Posteriormente tras el alta, se contacta telefónicamente con el paciente a las 12, 24 y 36 horas tras la intervención.

Si a pesar de tomar dos comprimidos cada 6 horas, que es la dosis máxima, continúa con EVA > de 8 tomará de rescate AINES.

Si en algún momento del tratamiento presenta náuseas o vómitos tomará metoclopramida 10 mg vía oral cada 8 horas.

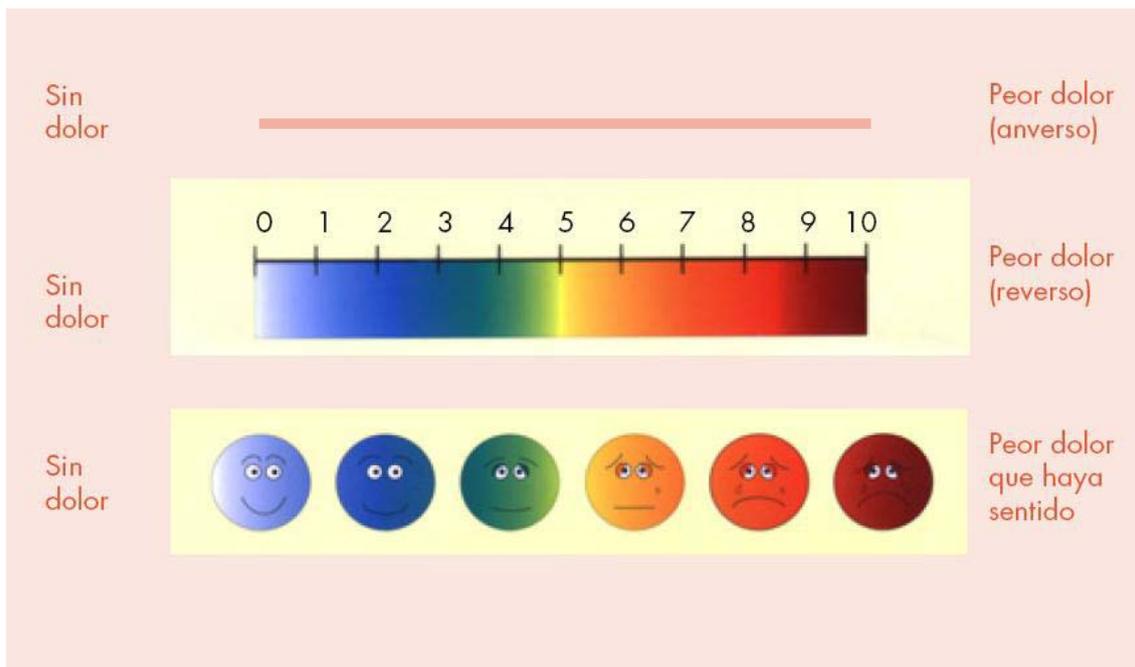
Si en algún momento presenta somnolencia importante o pérdida de conciencia deberá abandonar tratamiento y contactar vía telefónica.

A la semana se realiza nueva llamada telefónica donde se valora el grado de satisfacción del control del dolor en conjunto.

### **3.- DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE DOLOR**

Para la valoración de la intensidad del dolor de los pacientes se utilizó una escala de auto-evaluación, concretamente, la escala visual analógica (EVA). Consiste en una raya horizontal de 10 cm en cuyos extremos se contraponen los términos no dolor (0) y dolor máximo imaginable (10) . El paciente marca en la raya horizontal el sitio que cree que se corresponde con su dolor y posteriormente se mide la distancia en milímetros desde el punto marcado hasta el que representa la ausencia de dolor y se asume como medida representativa del dolor padecido en ese momento.

La eficacia del régimen analgésico se midió de forma independiente por el anestesiólogo y la enfermera responsables del paciente usando la escala facial de Wong-Baker.



**Figura 8.-** Escala Analógico Visual.

La valoración se realizó al inicio de la ingesta y al alta a su domicilio en el hospital, y a las 12 horas de la intervención, a las 24 horas de la intervención y a las 36 horas de la intervención de manera telefónica.

A la semana del estudio, se contactó de manera telefónica con el paciente, solicitándole que valorarse de forma global la eficacia del tratamiento analgésico, mediante el grado de satisfacción a ha presentado con el tratamiento analgésico (MM = muy malo, M = malo, R = regular, B = bueno, MB = muy bueno).

#### **4.- OBTENCIÓN DEL ADN A PARTIR DE SANGRE PERIFÉRICA**

Se obtuvieron 10mL de sangre periférica por venopunción. Las células nucleadas de la sangre se aislaron mediante centrifugación repetida y lisis eritrocitaria con solución hipotónica (centrifugación de la sangre total en 50mL de ddH<sub>2</sub>O durante 30 minutos, 1500 rpm, a 4°C). Tras la recuperación de la interfase y lisis de los glóbulos rojos con agua destilada, se lavaron las células mononucleadas en tampón Fornace (0.25M Sacarosa; 50mM Tris-HCl pH: 7.5; 25mM KCl; 5mM MgCl<sub>2</sub>) y se precipitaron mediante centrifugación a 580 g durante 20 minutos. El botón de células nucleadas de la sangre se resuspendió en tampón Fornace a una concentración estimada de  $5 \times 10^6$

células/mL, tras lo cuál se añadió EDTA (ácido etilendiamino-tetraacético, concentración final 10 mM), SDS (Dodecil sulfato sódico, concentración final 1%) y Proteinasa K (Boehringer Mannheim, concentración final 50 µg/mL). La mezcla se incubó a 55 °C durante 8-16 horas<sup>1</sup>. Tras la incubación, se procedió a purificar el ADN con fenol y cloroformo.

La concentración y el grado de contaminación proteica del ADN así obtenido, se calculó tras medir su absorbancia a 260 y 280 nm, respectivamente, en un espectrofotómetro (GeneQuant, Pharmacia) por medio de la siguiente fórmula:

sangre se resuspendió en tampón Fornace a una concentración estimada de  $5 \times 10^6$  células/mL, tras lo cuál se añadió EDTA (ácido etilendiamino-tetraacético, concentración final 10 mM), SDS (Dodecil sulfato sódico, concentración final 1%) y Proteinasa K (Boehringer Mannheim, concentración final 50 µg/mL). La mezcla se incubó a 55 °C durante 8-16 horas<sup>1</sup>. Tras la incubación, se procedió a purificar el ADN con fenol y cloroformo.

La concentración y el grado de contaminación proteica del ADN así obtenido, se calculó tras medir su absorbancia a 260 y 280 nm, respectivamente, en un espectrofotómetro (GeneQuant, Pharmacia) por medio de la siguiente fórmula:

$$\mu\text{g de DNA/mL} = (\text{D.O.}_{260}) \times (\text{factor de dilución}) \times (50)$$

**Nota:** 50 es un factor de corrección introducido ya que una unidad de densidad óptica con una luz incidente de 260 nm es el valor de absorbancia que tienen 50 µg de ADN/mL.

El cociente  $\text{D.O.}_{260}/\text{D.O.}_{280}$  se utiliza para determinar el grado de contaminación proteica, considerando como valores adecuados un cociente entre 1.65 y 2.0. Valores inferiores a los señalados indican contaminación por proteínas o por solventes orgánicos, realizándose en estos casos una nueva purificación del ADN. Valores

superiores parecen indicar un exceso de ARN, el cuál se eliminó tratando la solución de ADN con RNAsa y purificando nuevamente según el método antes descrito.

La muestra de ADN con una concentración aproximada entre 1,000 y 1,500 µg/mL, se almacenó en tubos Eppendorf<sup>®</sup> a -20°C, con el fin de evitar tanto la degradación progresiva del ADN como su posible contaminación por microorganismos.

## **5.- AMPLIFICACIÓN DE FRAGMENTOS DE ADN MEDIANTE PCR**

Las reacciones de amplificación se realizaron con los productos comerciales PCR Supermix (Gibco-BRL) y Master Mix (Promega) y se emplearon entre 1µL y 4µL de la mezcla de los dos oligonucleótidos flanqueantes y 1µL del ADN obtenido por el método anteriormente descrito (concentración = 0,1-0,2 µg/mL).

Para asegurar que no existía contaminación y que las reacciones eran específicas para cada muestra de partida, se preparó, como control una reacción conteniendo todos los reactivos antes citados excepto ADN molde. Todas las reacciones de amplificación se llevaron a cabo en un termociclador automático y la manipulación post-PCR se realizó en un laboratorio distinto de donde se llevó a cabo la extracción del ADN.

## **6.- DISCRIMINACIÓN ALÉLICA MEDIANTE DIGESTIÓN CON NUCLEASAS DE RESTRICCIÓN**

Incubamos 7-17µL del producto de PCR con 10 unidades de la endonucleasa de restricción correspondiente y 2 µL de tampón de digestión a la temperatura específica de cada enzima durante un tiempo que varía de 4-7 horas. Posteriormente los alelos se identificaron mediante su visualización por electroforesis en gel de agarosa previamente teñido con Bromuro de etidio. (*Esquema 1A*)

## **7.- DISCRIMINACIÓN ALÉLICA MEDIANTE PCR CON SONDAS TAQMAN**

En la PCR con sondas Taqman, los procesos de amplificación y detección se producen de manera simultánea en el mismo vial cerrado, sin necesidad de ninguna acción posterior. Además, mediante detección por fluorescencia se puede medir durante la amplificación la cantidad de ADN sintetizado en cada momento, ya que la emisión de fluorescencia producida en la reacción es proporcional a la cantidad de ADN formado. Esto permite conocer y registrar en todo momento la cinética de la reacción de amplificación<sup>1</sup>. Los termocicladores para llevar a cabo la PCR con sondas Taqman incorporan un lector de fluorescencia y están diseñados para poder medir, en cualquier momento, la fluorescencia emitida en cada uno de los viales donde se realice la

amplificación. Los sistemas de detección por fluorescencia empleados en la PCR con sondas Taqman pueden ser de dos tipos: agentes intercalantes y sondas específicas marcadas con fluorocromos.

Para la discriminación alélica nosotros hemos empleado sondas específicas marcadas con fluorocromos. Estas sondas de hibridación específica son oligonucleótidos marcados con un fluorocromo donador en el extremo 5' que emite fluorescencia al ser excitado y un aceptor en el extremo 3' que absorbe la fluorescencia liberada por el donador. Para que esto ocurra, las moléculas donadora y aceptora deben estar espacialmente próximas. Además, el espectro de emisión de la primera se ha de solapar con el espectro de absorción de la segunda. En la *Tabla 2* se relacionan los fluorocromos más empleados y sus espectros de excitación y emisión. En todos nuestros ensayos de discriminación alélica mediante PCR con sondas Taqman los fluorocromos empleados fueron VIC y FAM.

Fluorocromo	Máx $\lambda_{\text{abs}}$ (nm)	Máx $\lambda_{\text{em}}$ (nm)
Cascade blue (varios)	374-403	422-430
YOYO-1	491	509
Bodipy	503	512
Fluoresceína (FITC)	494	520
SYBR Green I	497	520
TOTO-1	513	532
FAM	495	535
Luciferina	430	540
TET	522	550
JOE	525	555
HEX	530	560
Cy3	552	565
POPO-3	534	570
Rodamina	540	570
NED	553	575
TAMRA	560	580
Naranja de acridina	460,502	526,650
Cy5	643	667
Quantum Red/Red 670	480,565	670
Bromuro de etidio	526	605
ROX	580	605
Red 613	480,565	613
Rojo de Tejas	596	615
Homodímero de etidio	534	616
Yoduro de propidio	536	617
IRD 700	685	705
Cy7	743	767
IRD 800	795	849

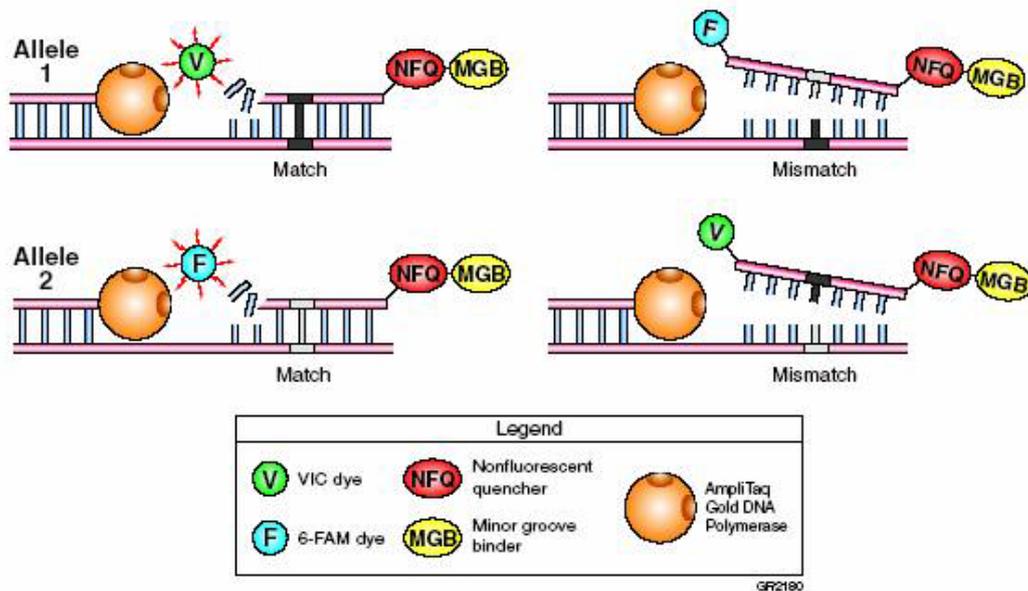
Principales moléculas fluorescentes empleadas como marcadores en la PCR con sondas Taqman

Mientras la sonda está intacta, la fluorescencia emitida por el donador es absorbida por el aceptor. Sin embargo, durante la amplificación del ADN diana, la sonda se hibrida con su cadena complementaria. Al desplazarse a lo largo de la cadena, en su acción de síntesis, la ADN polimerasa de *Thermus aquaticus*, que tiene actividad 5' exonucleasa, hidroliza el extremo libre 5' de la sonda, produciéndose la liberación del fluorocromo donador<sup>1</sup>. Como donador y aceptor están, ahora, espacialmente alejados, la fluorescencia emitida por el primero es captada por el lector (*Figura 4*).

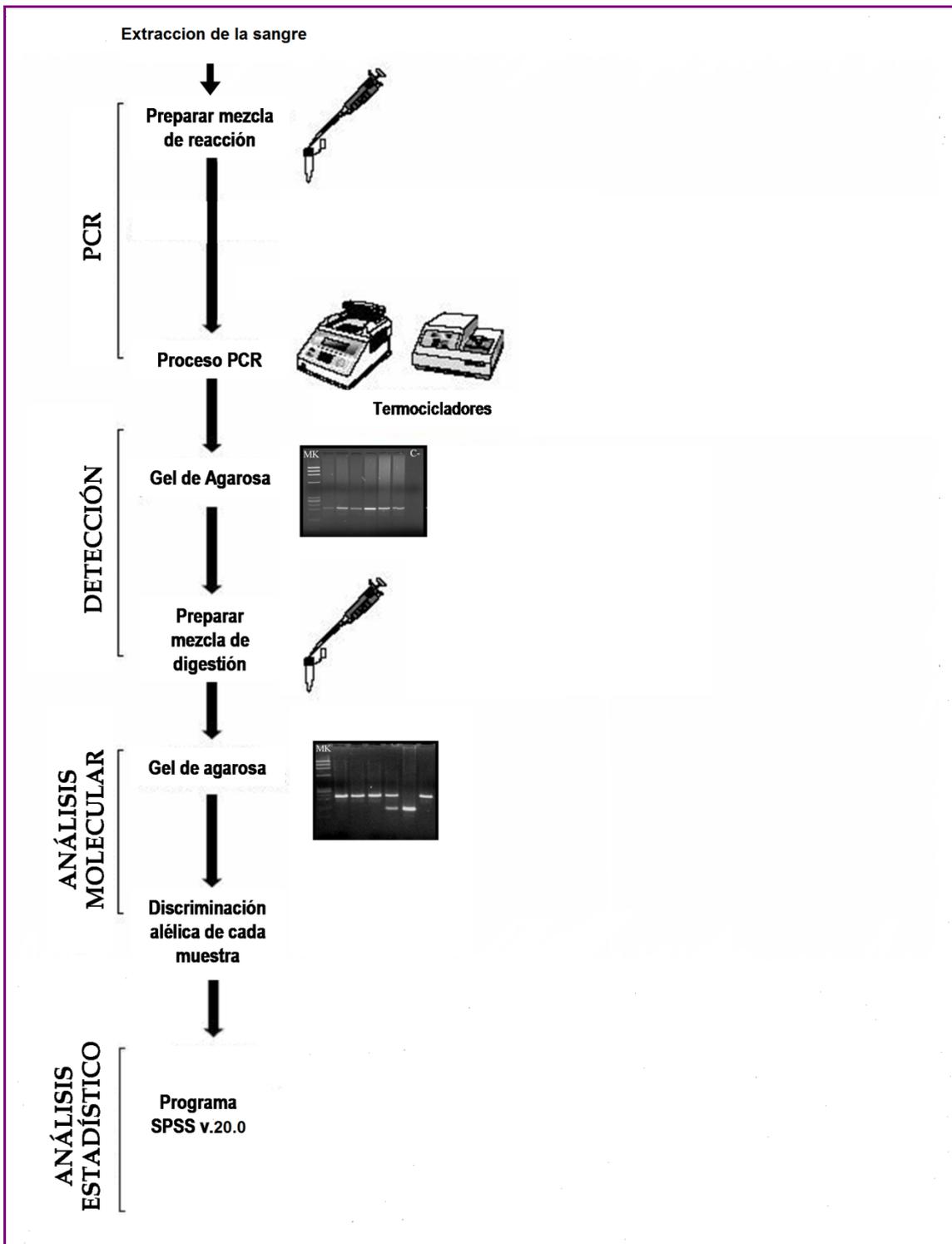
El incremento de ADN en cada ciclo se corresponde con un aumento de hibridación de las sondas, lo que conlleva un aumento en la misma proporción de fluorescencia

emitida. El empleo de estas sondas garantiza la especificidad de la detección y permite identificar polimorfismos o mutaciones puntuales.

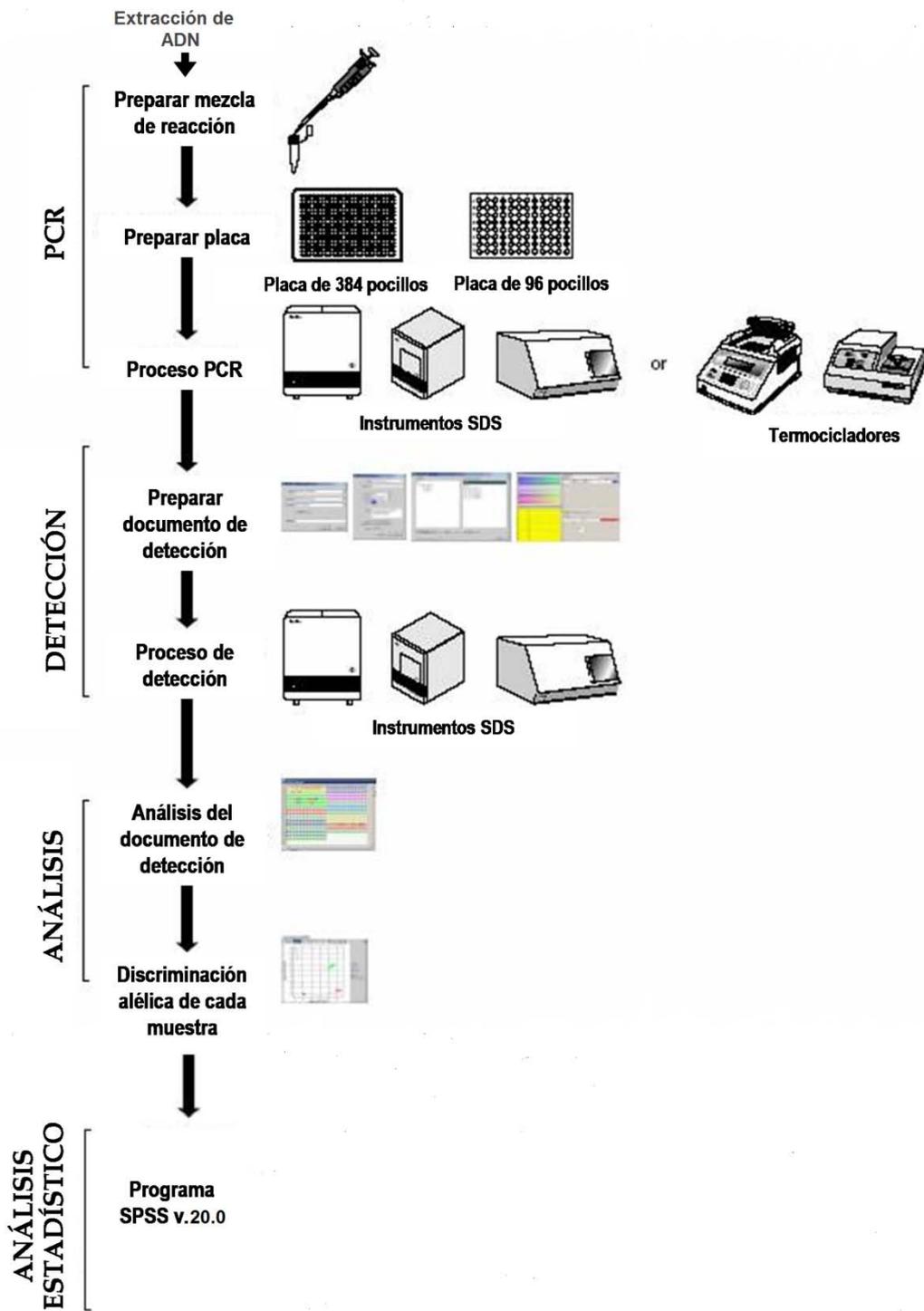
Nuestro estudio se realizó en un termociclador de Applied Biosystems que dispone de varios canales de lectura y permite detectar la emisión de distintos fluorocromos a la vez. De esa manera, se pueden usar varias sondas marcadas con distintos fluorocromos, para identificar los diferentes alelos descritos en cada uno de los genes estudiados.



**Figura 9.** Mecanismo de la PCR con sondas Taqman.



Esquema 1: A) Discriminación alélica mediante digestión con enzimas de restricción.



B) Discriminación alélica mediante PCR con sondas Taqman.

## 8.- ESTUDIO DEL POLIMORFISMO G1934A DEL GEN CYP2D6

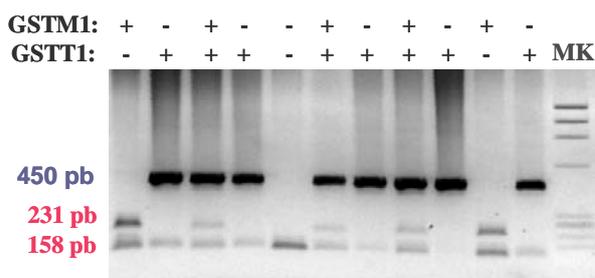
El estudio se llevó a cabo mediante PCR y digestión con la enzima de restricción BstNI y se emplearon las siguientes condiciones:

**Tabla A.** Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo G1934A del gen CYP2D6.

<b>Cebadores</b>	
<b>Sentido:</b> 5'-GCCTTCGCCAACCACTCCG-3'	
<b>Antisentido:</b> 5'-AAATCCTGCTCTTCCGACGC-3'	
<b>Programa</b>	
1 ciclo: 94°C 5 minutos	
30 ciclos: 94°C 1 minuto	
60°C 1 minuto	
72°C 2 minuto	
1 ciclo: 72°C 5 minutos	
<b>Fragmento: 334pb</b>	
Enzima BstNI	Digestión 60° C/3 h
<b>Alelos</b>	
<b>GG:</b> 334 pb	
<b>GA:</b> 334, 230 y 105 pb	
<b>AA:</b> 230 y 105 pb	

Tras la PCR se obtuvo un fragmento de 334 pb (A) y como resultado de la digestión se obtuvieron hasta tres fragmentos de 334, 230, y 105 pb (B) dependiendo del genotipo





**Figura B.** Fotos de los resultados obtenidos en el estudio mediante PCR de las deleciones de los genes GSTM1 y GSTT1.

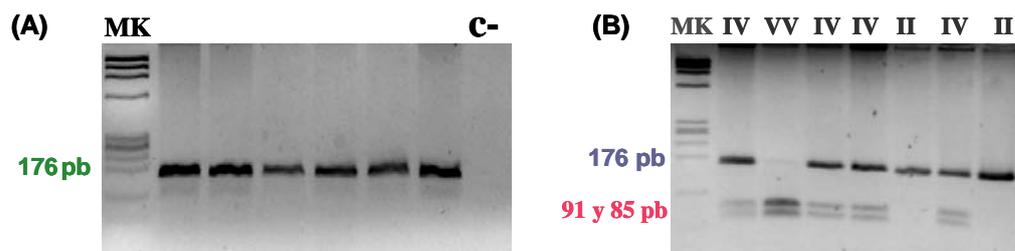
## 10.- ESTUDIO DEL POLIMORFISMO Ile105Val DEL GEN GSTP1

El estudio se llevó a cabo mediante PCR y digestión con la enzima de restricción BsmI y se emplearon las siguientes condiciones:

**Tabla C.** Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo Ile105Val del gen GSTP1.

Cebadores	
<b>Sentido:</b>	5'-ACCCCAGGGCTCTATGGGAA-3'
<b>Antisentido:</b>	5'-TGAGGGCACAAGAAGCCCCT-3'
Programa	
1 ciclo: 94°C 5 minutos	
30 ciclos: 94°C 30 segundos	
55°C 30 segundos	
72°C 30 segundos	
1 ciclo: 72 °C 5 minutos	
Fragmento 176 pb	
Enzima BsmI	Digestion 37° C/4 horas
Alelos	
<b>Ile/Ile:</b> 176pb	
<b>Ile/Val:</b> 176, 91 y 85pb	
<b>Val/Val:</b> 91 y 85pb	

Tras la PCR se obtuvo un fragmento de 176 pb (A) y como resultado de la digestión se obtuvieron hasta tres fragmentos de 176, 91, y 85 pb (B) dependiendo del genotipo.



**Figura C.** Fotos de los resultados obtenidos en el estudio mediante PCR (A) y digestión con enzimas de restricción (B) del polimorfismo Ile105Val del gen GSTP1.

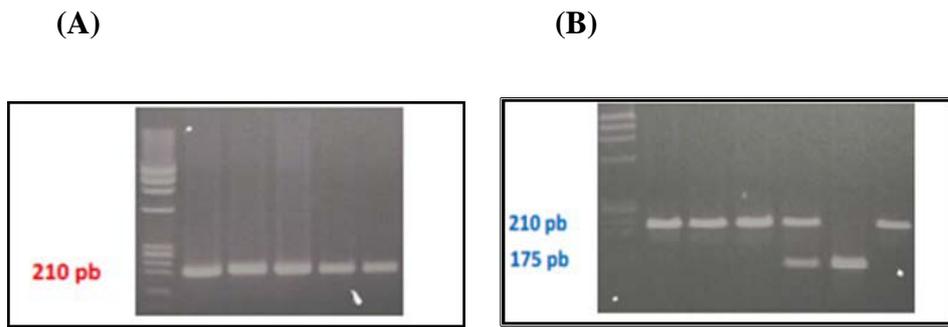
## 11.- ESTUDIO DEL POLIMORFISMO 1459C>T DEL GEN CYP2B6

El estudio se llevó a cabo mediante PCR y digestión con la enzima de restricción BstNI Applied y se emplearon las siguientes condiciones:

**Tabla D.** Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo 1459C>T del gen CYP2B6.

<b>Cebadores</b>	
<b>Sentido:</b> 5´-GCCTTCGCCAACCACTCCG-3´	
<b>Antisentido:</b> 5´-AAATCCTGCTCTTCCGACGC-3´	
<b>Programa</b>	
1 ciclo: 98°C 10 minutos	
30 ciclos: 95°C 1 minuto	
60°C 1 minuto 30 segundos	
72°C 2 minutos	
1 ciclo: 72°C 10 minutos	
<b>Fragmento: 334pb</b>	
Enzima BstNI	Digestión 60° C/3 h
<b>Alelos</b>	
<b>TT:</b> 210 pb	
<b>CT:</b> 210 pb, 230 pb y 175 pb	
<b>CC:</b> 230 pb y 175 pb	

Tras la PCR se obtuvo un fragmento de 210 pb (A) y como resultado de la digestión se obtuvieron hasta tres fragmentos de 210 pb, 175 pb (B) dependiendo del genotipo.



**Figura D.** Fotos de los resultados obtenidos en el estudio mediante PCR (A) y digestión con enzimas de restricción (B) del polimorfismo G1934A del gen CYP2B6.



# RESULTADOS

## 1.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

### 1.1.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS GENERALES

Entre septiembre de 2005 y Noviembre de 2006, se realiza un estudio prospectivo y randomizado de 100 pacientes, que se van a intervenir de cirugía general y traumatología, en la Unidad de Cirugía Mayor ambulatoria del Complejo Asistencial de Salamanca, de patologías que generan en el postoperatorio inmediato, según las clasificaciones establecidas, un grado de dolor moderado-severo.

En el estudio se incluyeron de manera aleatoria 47 varones y 53 mujeres.

SEXO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	F	47	47,0	47,0	47,0
	M	53	53,0	53,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

**Tabla 4.-** Porcentaje por sexo de los pacientes

La media de edad de los pacientes fue de 48 años, variando desde 18 a 79 años.

### Estadísticos

EDAD		
N	Válidos	100
	Perdidos	0
Media		47,55
Mediana		48,50
Desv. típ.		17,356
Mínimo		18
Máximo		79

**Tabla 5.-** Media, Mediana y desviación típica de la edad de los pacientes.

Con respecto a la clasificación ASA para valorar el riesgo anestésico del paciente 54 pacientes eran ASA I y 46 pacientes ASA II.

Se incluyeron 39 pacientes de CMA intervenidos por cirugía general. Las patologías de cirugía que fueron incluidas en el estudio:

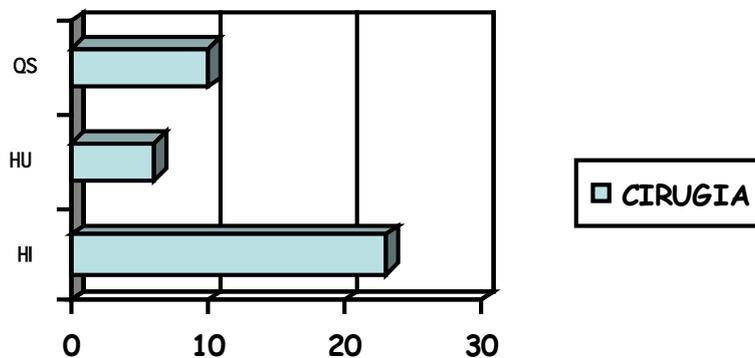
-Hernia Inguinal simple.

-Hernia umbilical.

-Quiste Sacrocoxígeo.

PAT. CIRUGIA GENERAL	HERNIA INGUINAL	QUISTE SACROCOXIGEO	HERNIA UMBILICAL	TOTAL
Nº PACIENTES INCLUIDOS	23	10	6	39

**Tabla 6.-** Patologías de cirugía general incluidas



**Figura 10.-** Número de pacientes intervenidos por patologías de cirugía general.

Se incluyeron 61 pacientes de CMA intervenidos por traumatología. Las patologías de cirugía que fueron incluidas en el estudio:

-Artroscopia de rodilla.

-Hallux Vallgux.

-Sdr. Dupuytren.

-Dedos en garra.

-Rizartrosis.

-Sdr Tunel del Carpo.

-Extracción Material de fijación de hueso

PAT. TRAUMA	ARTROSCOPIA RODILLA	HALLUX VALLGUX	SDR. DUPUYTRE N	DEDO GARRA	RIZARTROSIS	SDR. TUNEL DEL CARPO	EXTRACCION MATERIAL PIERNA	TOTAL PACIENTES
Nº DE PACIENTE	24	16	2	7	2	8	2	61

Tabla 7.- Patología de traumatología incluidas.

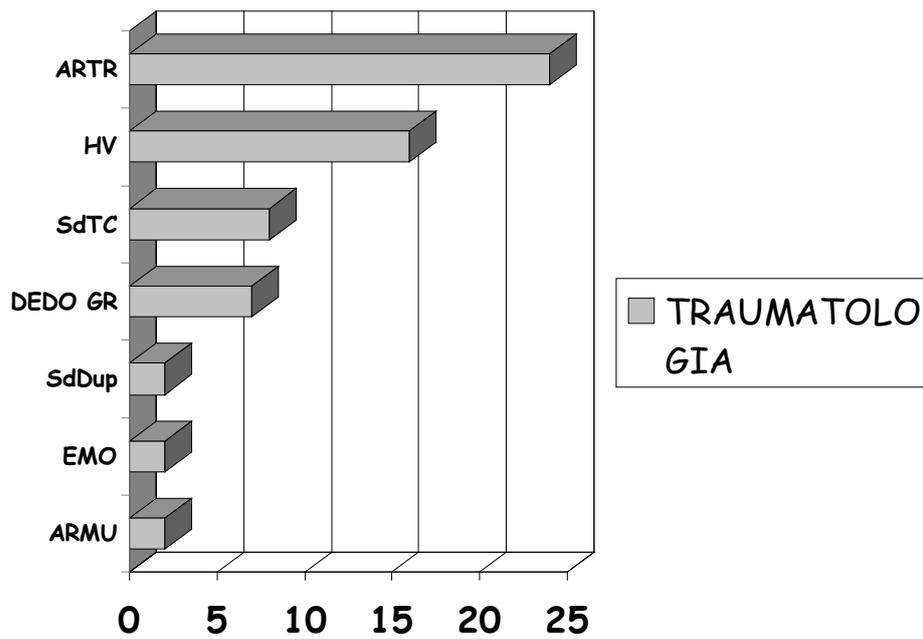


Figura 11.- Número de pacientes intervenidos por patologías de traumatología.

## 1.2. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS POR PERÍODO.

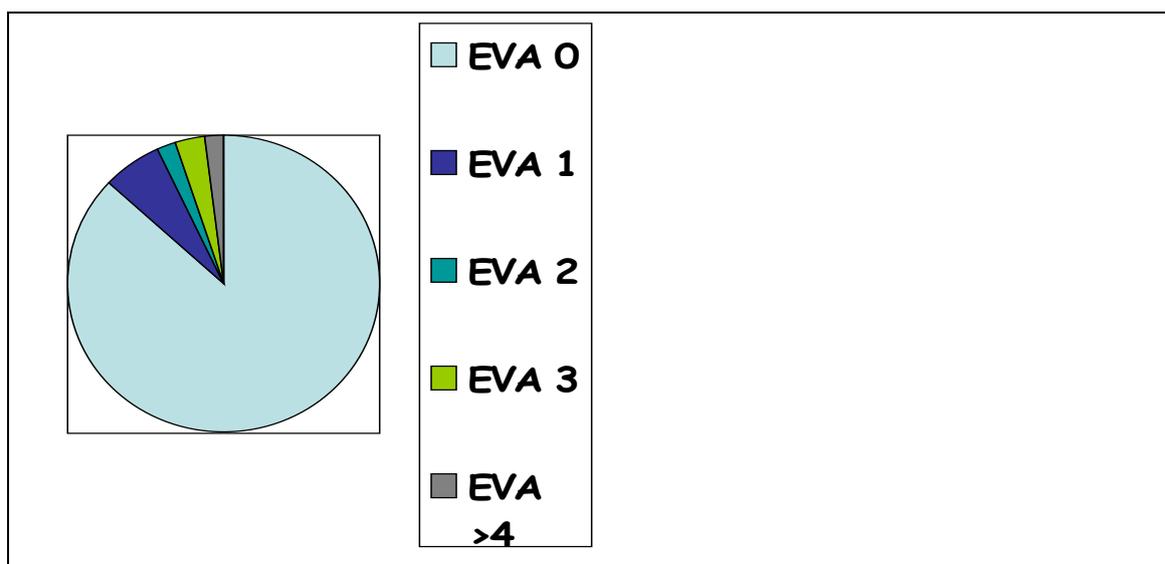
### **1.2.1.-POSTOPERATORIO INMEDIATO. PRIMERA INGESTA.**

Tras la primera ingesta al paciente se le administra el primer comprimido de la combinación tramado/paracetamol. La media de tiempo de la toma del comprimido tras la intervención quirúrgica fue de 90 minutos (entre 58 y 117 minutos).

Primera valoración del dolor mediante escala EVA

VALORACIÓN EVA	Nº DE PACIENTES
0	87
1	6
2	2
3	3
≥ 4	2

**Tabla 8.-** Valoración de EVA en primera ingesta.



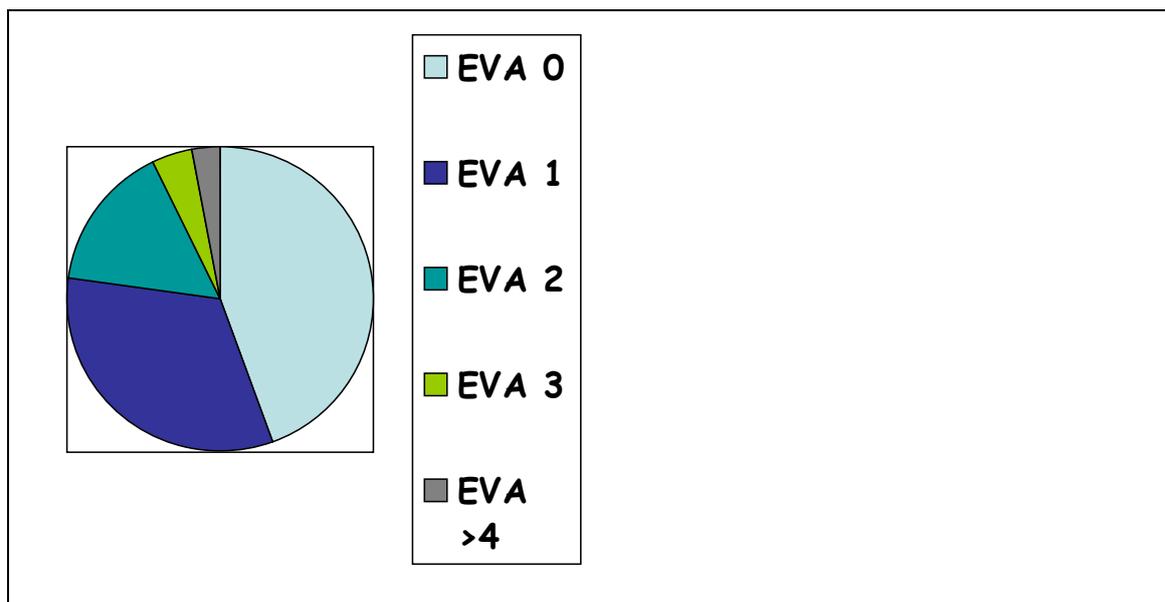
**Figura 12.-** Proporción de pacientes con valoración EVA igual en la primera ingesta.

### 1.2.2.- ALTA A DOMICILIO.

Previamente al alta domiciliaria se realiza una nueva valoración del dolor mediante la escala EVA.

VALORACIÓN EVA	NÚMERO DE PACIENTES
0	43
1	32
2	13
3	4
$\geq 4$	3

**Tabla 9.-** Valoración de EVA en alta.



**Figura 13.-** Proporción de pacientes con valoración EVA igual al alta.

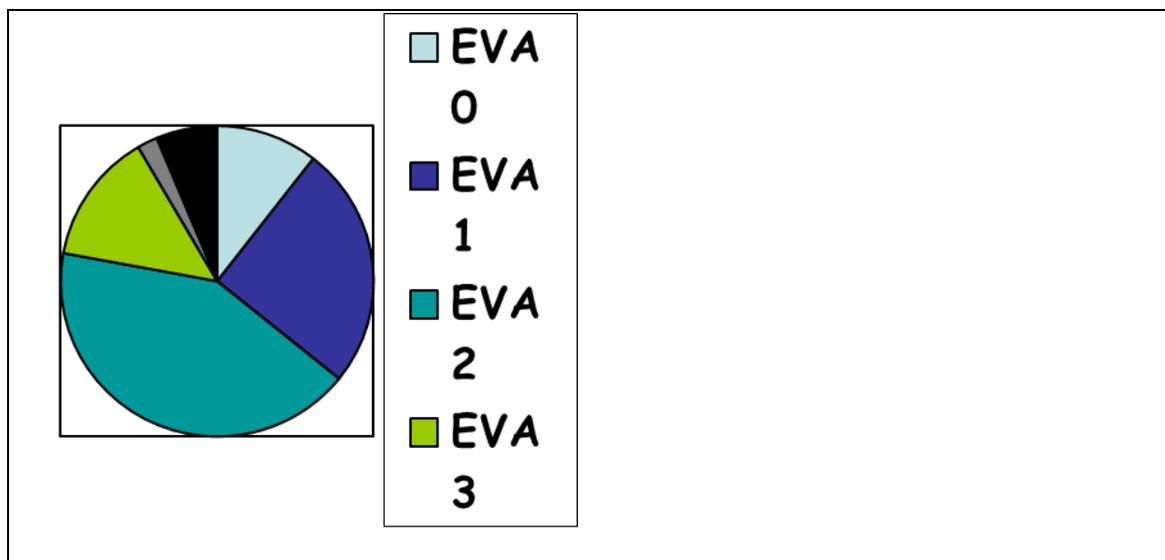
También se valoró la aparición de efectos secundarios. Ningún paciente presentó efectos secundarios

### 1.2.3.- A LAS 12 HORAS TRAS INTERVENCIÓN

A las 12 horas tras la realización de la intervención se realiza un nuevo contacto telefónico con el paciente, valorando nuevamente el dolor con la escala EVA y el grado de satisfacción del dolor. Así como la aparición de algún tipo de efecto secundario.

VALORACIÓN EVA A LAS 12 horas	NÚMERO DE PACIENTES
0	10
1	24
2	40
3	13
4	2
≥5	6

**Tabla 10.-** Valoración de EVA a las 12 horas



**Figura 14.-** Proporción de pacientes con valoración EVA igual a las 12 horas.

Seis de estos pacientes presentaron una EVA mayor de 4, precisando la toma de dos comprimidos cada 6 horas, dosis máxima permitida. De estos pacientes cinco fueron intervenidos de Hallux Vallgux y uno de una hernia inguinal.

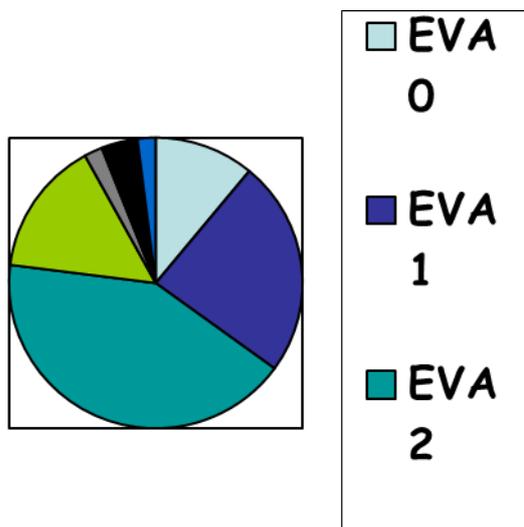
Ningún paciente presentó efectos secundarios.

### 1.2.4.- A LAS 24 HORAS TRAS LA INTERVENCIÓN.

A las 24 horas se realiza un nuevo contacto con el paciente, valorando el grado de dolor mediante la escala EVA y el grado de satisfacción.

VALORACIÓN EVA A las 24 horas	Nº. DE PACIENTES
0	11
1	24
2	40
3	15
4	2
≥5	4

**Tabla 11.-** Valoración de EVA a las 24 horas.



**Figura 15.-** Proporción de pacientes con valoración EVA igual a las 24 horas.

Dos de los cuatro pacientes refirieron mal control de dolor postoperatorio con la dosis máxima de dos comprimidos cada 6 horas, por lo que añadieron también AINES al tratamiento.

Durante este período de 12 a 24 horas dos pacientes presentaron cuadro de mareo, contactando por la noche con el teléfono de control, debido a la importante

sintomatología se decidió la suspensión del tratamiento. A pesar de esto los pacientes refirieron escala EVA en el momento de contacto de 1 ó 2.

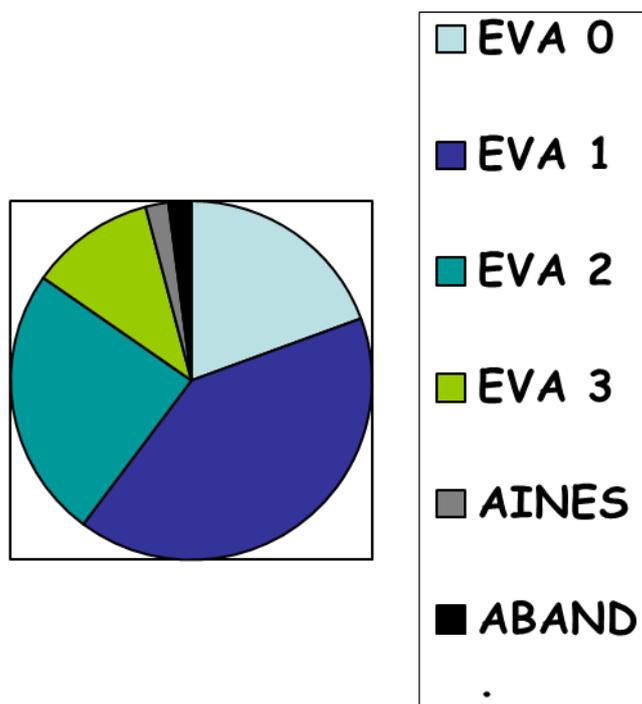
Además seis pacientes presentaron sensación nauseosa, a los que se les recomendó que se tomaran metoclopramida vía oral cada 12 horas, con buena tolerancia.

### **1.2.5.- A LAS 36 HORAS TRAS LA INTERVENCIÓN.**

A las 36 horas se repitió el proceso de valoración del dolor.

VALORACIÓN EVA A las 36 horas	NÚMERO DE PACIENTES
0	19
1	40
2	24
3	11
> 4	0
+ AINES	4
ABANDONO TTO	2

**Tabla 12.-** Valoración de EVA a las 36 horas.



**Figura16.-** Proporción de pacientes con valoración EVA igual a las 36 horas.

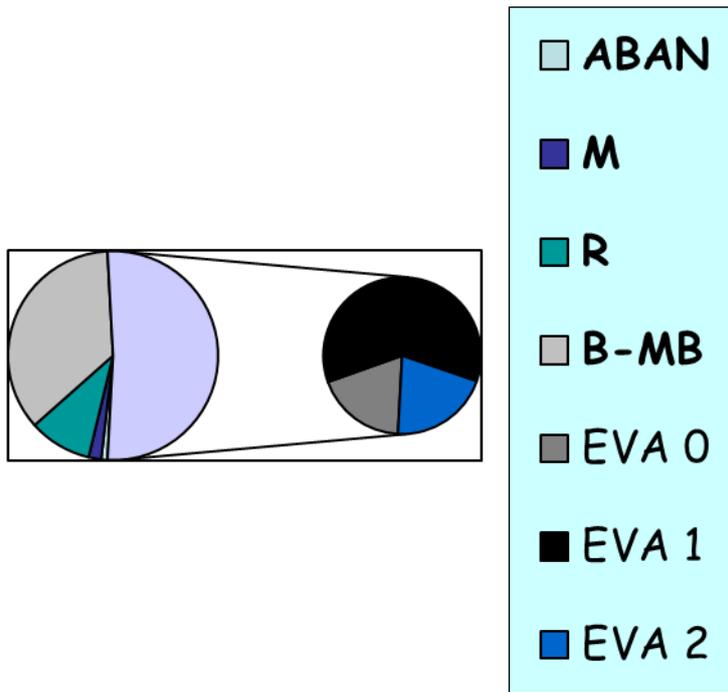
No presentaron más efectos secundarios los pacientes.

### 1.2.6.- A LA SEMANA TRAS LA INTERVENCIÓN.

A la semana se vuelve a contactar con los pacientes en se les vuelve preguntar por la valoración del dolor mediante la escala EVA y se les pide que hagan una valoración global del grado de satisfacción del tratamiento con tramadol/paracetamol.

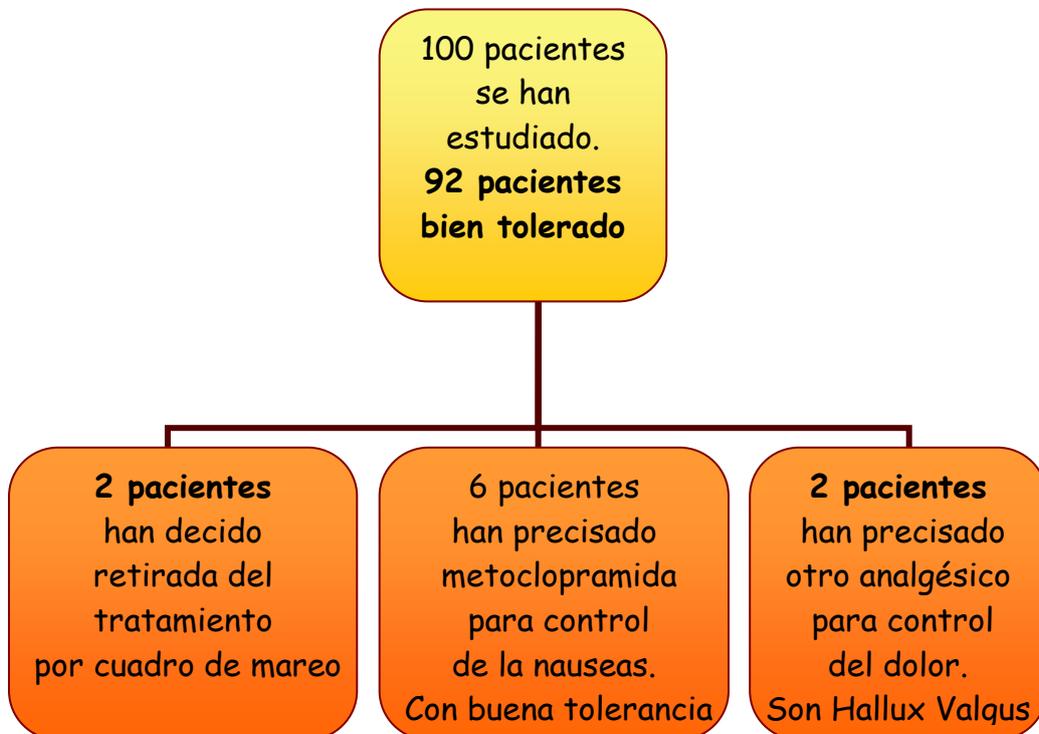
GRADO DE SATISFACCION	NÚMERO DE PACIENTES
BIEN O MUY BIEN	74
REGULAR	20
MAL	4
ABANDONO	2

**Tabla 13.-** Valoración grado de satisfacción a la semana tras la intervención.



**Figura 17.-** Proporción de Grado de Satisfacción y EVA a la semana de la intervención.

**1.2.7.- RESUMEN EFECTOS SECUNDARIOS Y TOLERANCIA DEL TRAMADOL/PARACETAMOL DE LOS PACIENTES.**



**Figura 18.-** Efectos secundarios y tolerancia del tramadol/ Paracetamol

## 2.- ESTUDIO VALORES ESCALA EVA

### 2.1.-DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA.

Para estudiar la distribución de la Escala EVA se aplica la Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

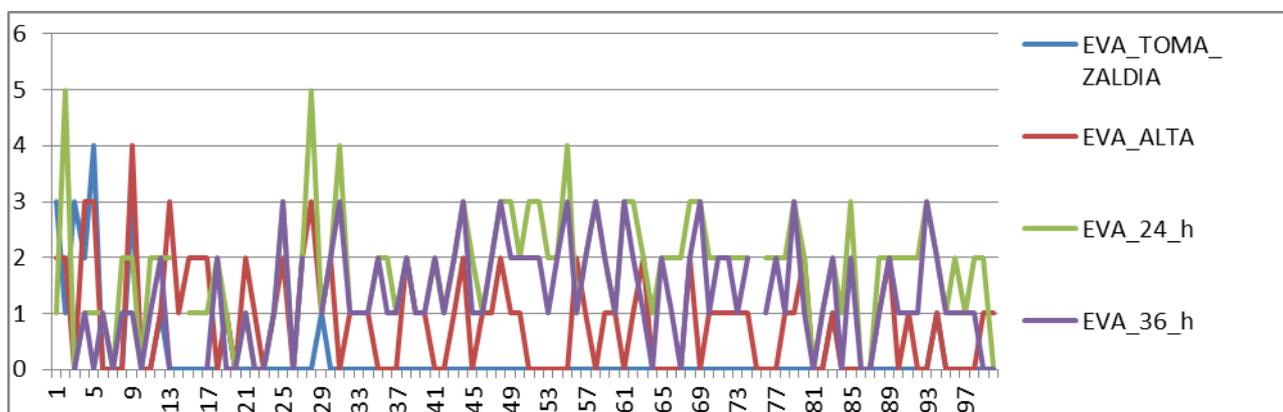
		EVA_INGESTA	EVA_ALTA	EVA_24_h	EVA_36_h
N		100	100	98	95
Parámetros normales,a,b	Media	,21	,83	1,76	1,28
	Desviación típica	,701	,922	1,036	,919
Diferencias más extremas	Absoluta	,508	,266	,223	,232
	Positiva	,508	,266	,223	,232
	Negativa	-,382	-,184	-,216	-,172
Z de Kolmogorov-Smirnov		5,078	2,661	2,207	2,261
Sig. asintót. (bilateral)		,000	,000	,000	,000

**Tabla 14.-** Distribución de los resultados de la escala EVA

Podemos llegar a la conclusión que el valor del nivel crítico es muy pequeño (significación asintomática bilateral= 0,000) menor que 0,05, por lo que rechazamos la hipótesis de normalidad y concluimos que las puntuaciones de la variable escala EVA de Dolor no se ajusta a una distribución normal.

### 2.2.- CHI CUADRADO DE LAS EVAS DE LOS DISTINTOS PERÍODOS

Se realiza un análisis de las proporciones de los distintos períodos de medición de la Escala EVA, mediante la prueba de Chi cuadrado



**Gráfico 1.-** Análisis de las proporciones de las valoraciones de los distintos períodos de la escala EVA

**Estadísticos de contraste**

N	95
Chi-cuadrado	133,205
Gl	3
Sig. asintót.	0,000

**Tabla 15.-** Chi-cuadrado valoración EVA en los distintos períodos.

Se puede llegar a la conclusión que tras el análisis de muestras relacionadas existen diferencias entre las distintas medias contrastadas (Eva Ingesta, EVA al alta, EVA a las 24 horas, EVA a las 36 horas).

### 3.- ESTUDIO FRECUENCIA DE LAS VARIANTES DE SNP DE LOS GENES

Realizamos análisis de las variantes de SNP de los distintos genes.

Tabla de frecuencia de genes					
		Frecuencia	%	% válido	% acumulado
CYP2D6	GG	6	6,0	6,1	6,1
	AA	65	64,0	64,6	70,7
	GA	29	29,0	29,3	100,0
	Total	100	100,0	100,0	
GSTM	No	50	50,0	50,0	50,0
	Si	50	50,0	50,0	100,0
GSTT	No	29	29,0	29,0	29,0
	Si	71	71,0	71,0	100,0
GSTP	Ile/Ile	43	43,0	43,0	43,0
	val/val	15	15,0	15,0	58,0
	Ile/val	42	42,0	42,0	100,0
CYP2B6	CT	11	11,0	11,0	11,0
	CC	88	88,0	88,0	99,0
	TT	1	1,0	1,0	100,0

**Tabla 16.-** Tabla de Frecuencia de las variantes de los distintos genes.

Podemos observar:

- La variación AA en el gen CYP2D6 la presentan el doble de pacientes que la variedad GA, mientras que la variedad GG solo la presentan 6 pacientes.

-La variación del gen GSTM la presentan la mitad de los pacientes estudiados.

-La variación del gen GSTT la presentan más de dos tercios de los pacientes estudiados.

-La variación Ile/Ile y la Ile/val del GSTP, la presentan la misma cantidad de pacientes, mientras que la variación val/val, la presentan menos de

1/6 parte de los pacientes.

-La variación CC del CYP2B6 es la más frecuente en los pacientes del estudio, casi un 90%. La variación TT únicamente la presenta un paciente.

#### 4.- ESTUDIO ESTADÍSTICO DE LOS GENES

##### 4.1.- GEN CYP2D6

##### 4.1.1.- RELACION DE LA VARIACIÓN DEL GEN CYP2D6 CON RESPECTO AL SEXO DE LOS PACIENTES

Estudiamos la relación entre las variantes del Gen CYP2D6 y el sexo de los pacientes.

**Tabla de contingencia CYP2D6 \* SEXO**

			SEXO		Total
			F	M	
CYP2D6	AA	Recuento	30	34	64
		% de CYP2D6	46,9%	53,1%	100,0%
		% de SEXO	63,8%	64,2%	64,0%
	GA	Recuento	13	17	30
		% de CYP2D6	43,3%	56,7%	100,0%
		% de SEXO	27,7%	32,1%	30,0%
	GG	Recuento	4	2	6
		% de CYP2D6	66,7%	33,3%	100,0%
		% de SEXO	8,5%	3,8%	6,0%
Total	Recuento	47	53	100	
	% de CYP2D6	47,0%	53,0%	100,0%	
	% de SEXO	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabla 17.-** Relación entre las variantes del Gen CYP2D6 y el sexo de los paciente

Podemos observar como la variedad AA la presenta casi por igual hombres y mujeres, la variedad GA la presentan proporcionalmente ligeramente más hombres que mujeres, mientras la variedad GG, que solo la presentan 6 pacientes la presentan más mujeres que hombres.

Referente a la influencia del sexo sobre las distintas variables del Gen CYP2D6, se realiza un test Chi cuadrado que no objetiva diferencias estadísticamente significativas, con una  $p=0,489$  ( $>0,05$ ).

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,427 <sup>a</sup>	3	,489
Razón de verosimilitudes	2,822	3	,420
N de casos válidos	100		

a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,47.

**Tabla 18.-** Chi-cuadrado influencia del sexo sobre las variantes del Gen CYP2D6.

**4.1.2.- RELACION DE LA VARIACIÓN DEL GEN CYP2D6 CON RESPECTO A LA EDAD DE LOS PACIENTES**

Estudiamos la relación entre los distintos polimorfismos del gen CYP2D6 y la EDAD de los pacientes.

**Descriptivos**

EDAD

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
1,00	64	46,00	16,493	2,062	41,88	50,12	18	79
2,00	6	40,33	20,106	8,208	19,23	61,43	18	66
3,00	29	53,31	17,556	3,260	46,63	59,99	22	73
Total	99	47,80	17,265	1,735	44,35	51,24	18	79

GRUPO 1: AA

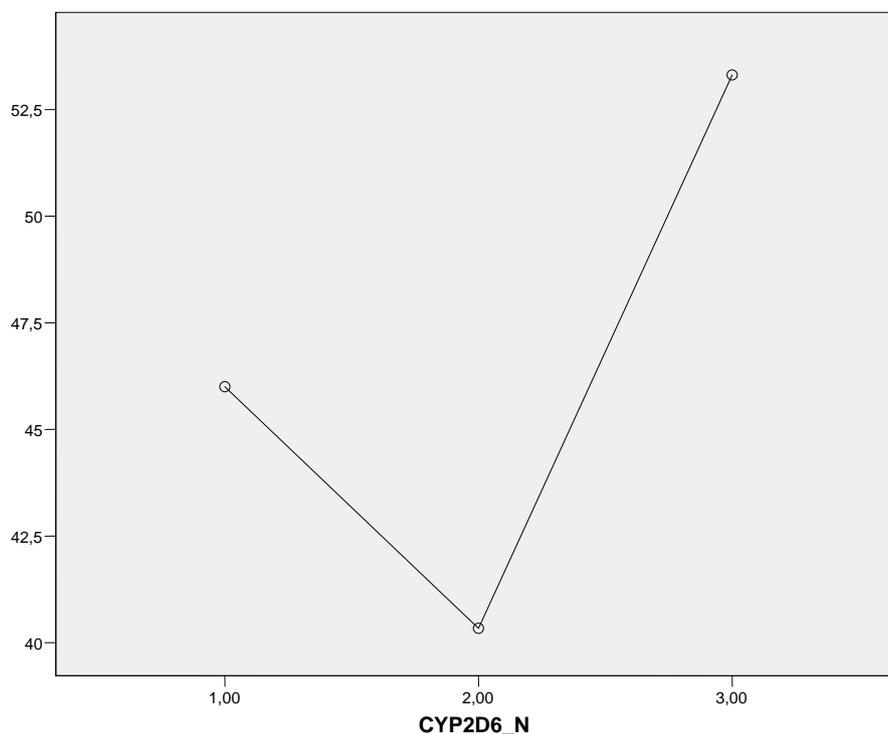
GRUPO 2: GA

GRUPO 3: GG

**Tabla 19.-** Relación entre las variantes del Gen CYP2D6 y el edad de los paciente

Observamos como los tres grupos de variabilidad del gen CYP2D6 son bastante homogéneos en la distribución de la edad.

**Media de EDAD**



**Gráfica 2.-** Relación de las medias de edad con las variantes del Gen CYP2D6.

En esta gráfica que relaciona las medias de edad con los tres tipos de polimorfismo del GEN CYP2D6, podemos observar como la variedad GG es la que presenta una edad media mayor y la variedad GA la menor.

Para analizar el grado de significación de la distribución de los grupos de variabilidad del gen CYP2D6 con la edad, se aplican la Prueba de homogeneización de varianzas y la ANOVA (Análisis de la Varianza).

**Prueba de homogeneidad de varianzas**

EDAD			
Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
,375	2	96	,688

**Tabla 20.-** Prueba de Homogeneización de varianzas.

**ANOVA**

EDAD					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1422,419	2	711,210	2,457	,091
Intra-grupos	27789,540	96	289,474		
Total	29211,960	98			

**Tabla 21.-** Prueba de Anova de análisis grado de significación de la distribución de las variables CYP2D6 y la edad de los pacientes.

Podemos concluir que la edad y la variabilidad del Gen CY2D6 no presenta diferencias estadísticamente significativas, ya que la  $p= 0,91(>0,05)$ .

**4.1.3. –RELACIÓN GEN CYP2D6 CON RESPECTO A LA VALORACIÓN ESCALA EVA**

Valoramos la relación entre la valoración del dolor por escala EVA en los distintos momentos con los distintas variables del Gen CYP2D6.

Descriptivos	CYP2D6	Media	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Rango	Sig
			Límite inferior	Límite superior						
EVA INGESTA	GG	1,00	-,63	2,63	,00	1,549	0	3	3	0,074
	AA	,19	,02	,35	,00	,629	0	4	4	
	GA	,10	-,11	,32	,00	,557	0	3	3	
EVA ALTA	GG	,33	-,52	1,19	,00	,816	0	2	2	0,278
	AA	,80	,57	1,02	1,00	,867	0	3	3	
	GA	,90	,53	1,27	1,00	,976	0	4	4	
EVA 24 h	GG	1,17	,13	2,20	1,50	,983	0	2	2	0,073
	AA	1,88	1,66	2,10	2,00	,853	0	4	4	
	GA	1,45	1,06	1,84	2,00	1,021	0	3	3	
EVA 36 h	GG	,67	,12	1,21	1,00	,516	0	1	1	0,045
	AA	1,46	1,22	1,70	1,00	,916	0	3	3	
	GA	1,10	,76	1,45	1,00	,900	0	3	3	

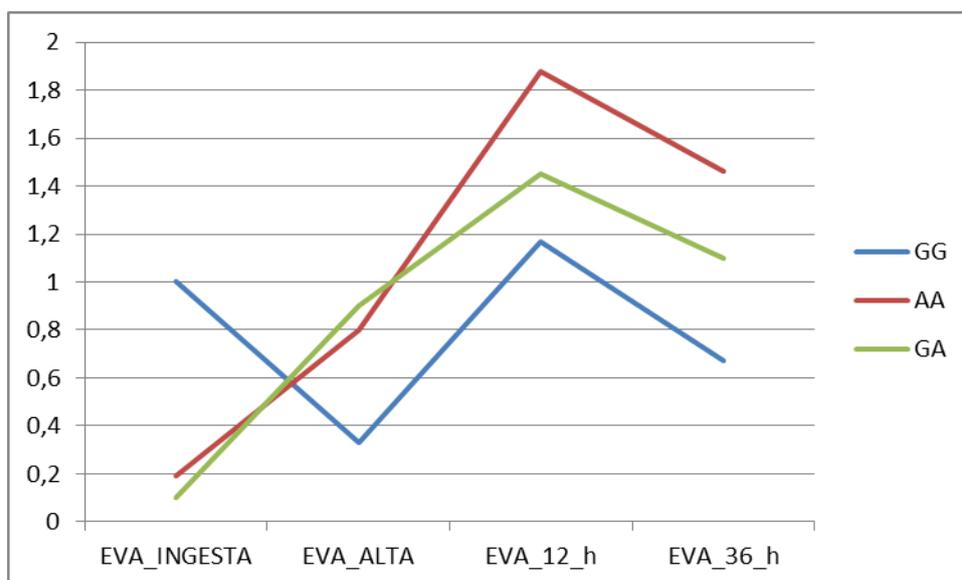
**Tabla 22.-** Relación entre la valoración del dolor por escala EVA y variables del Gen CYP2D6.

Observamos como que solo existe relación estadísticamente significativa a la medición de las 36 horas con un valor de  $p= 0,045 (<0,05)$ .

Relación de la media de valoración de la escala EVA en los distintos momentos con las tres variables del Gen CYP2D6.

CYP2D6	EVA INGESTA	EVA ALTA	EVA 24 h	EVA 36 h
GG	1,00	1,33	1,17	1,67
AA	1,19	1,80	1,88	1,46
GA	1,10	1,90	1,45	1,10

**Tabla 23.-** Relación escala EVA y variable del Gen CYP2D6.



**Gráfica 3.-** Relación escala EVA y variable del Gen CYP2D6.

Podemos observar como la EVA, a las 24 horas y 36 horas, es valorado por los pacientes que presentan la variante AA con casi el doble de dolor que los que presentan la variante GG del gen CYP2D6. Además se observa como la variante AA presenta mayor nivel de dolor, especialmente a las 24 horas, pero se mantiene a las 36 horas

#### 4.1.4.- RIESGO DE PRESENTAR DOLOR Y LAS VARIANTES DEL GEN CYP2D6

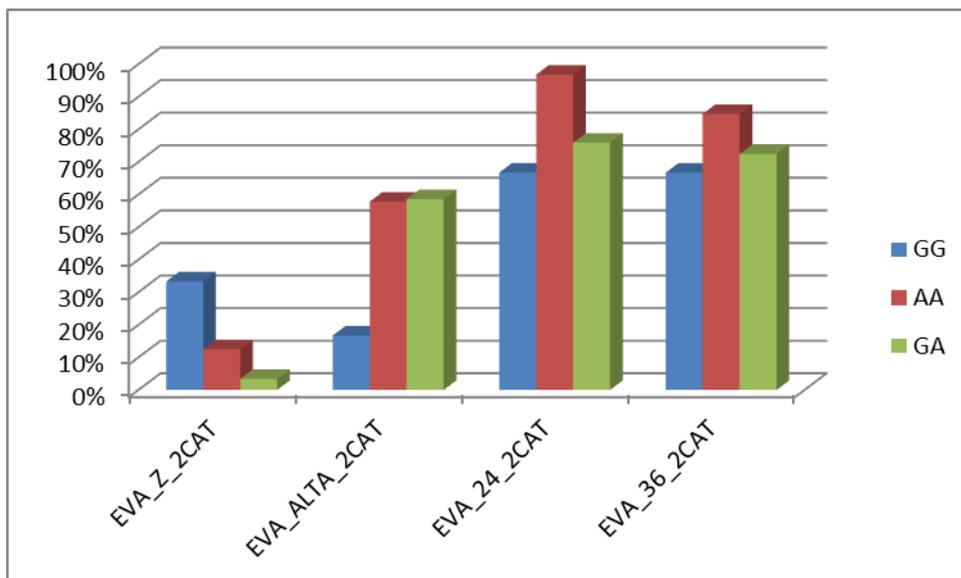
Valoramos el riesgo de presentar dolor según la variante genética del Gen CY2D6, mediante el nivel de significación de Chi Cuadrado.

		CYP2D6						Sig
		GG		AA		GA		
		Recuento	% del N	Recuento	% del N	Recuento	% del N	
EVA INGESTA	CERO	4	66,70%	56	87,50%	28	96,60%	0,089
	Dolor	2	33,30%	8	12,50%	1	3,40%	
EVA ALTA	CERO	5	83,30%	27	42,20%	12	41,40%	0,141
	Dolor	1	16,70%	37	57,80%	17	58,60%	
EVA 24 h	CERO	2	33,30%	2	3,20%	7	24,10%	0,003
	Dolor	4	66,70%	60	96,80%	22	75,90%	
EVA 36 h	CERO	2	33,30%	9	15,30%	8	27,60%	0,284
	Dolor	4	66,70%	50	84,70%	21	72,40%	

**Tabla 24.-** Prueba de Chi-Cuadrado entre probabilidad de presentar dolor y las variantes del Gen CYP2D6.

	% pacientes CON DOLOR		
	GG	AA	GA
EVA INGESTA	33,30%	12,50%	3,40%
EVA AL ALTA	16,70%	57,80%	58,60%
EVA 24 h	66,70%	96,80%	75,90%
EVA 36 h	66,70%	84,70%	72,41%

**Tabla 25.-** Proporción de pacientes con dolor, momentos medición de EVA y la variabilidad del Gen Cy2D6.



**Gráfica 4.-** Proporción de pacientes con dolor, los momentos de medición de EVA y el Gen CYP2D6.

Observamos como a las 24 y 36 horas, hay mayor dolor en los de presencia de la variable AA del Gen CYP2D6, aunque la diferencia sólo es estadísticamente significativa a las 24 horas por presentar una  $p=0,003$  ( $<0,05$ ).

#### 4.2.- GEN GSTM

##### 4.2.1.- RELACION DE LA VARIACIÓN DEL GEN GSTM CON RESPECTO A LA EDAD DE LOS PACIENTES

Estudiamos la relación entre el polimorfismo del Gen GSTM y el sexo de los pacientes.

**Tabla de contingencia**

			SEXO		Total
			F	M	
GSTM no	Recuento		20	30	50
	% de GSTM		40,0%	60,0%	100,0%
	% de SEXO		42,6%	56,6%	50,0%
si	Recuento		27	23	50
	% de GSTM		54,0%	46,0%	100,0%
	% de SEXO		57,4%	43,4%	50,0%
Total	Recuento		47	53	100
	% de GSTM		47,0%	53,0%	100,0%
	% de SEXO		100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla 26.-** Relación entre las variantes del Gen GSTM y el sexo de los paciente

Se observa como el no presentar la variedad del gen GSTM es más frecuente en hombres, mientras que el tenerlo es más frecuente en mujeres.

Referente a la influencia del sexo sobre la variable del Gen GSTM, se realiza un test Chi cuadrado que no objetiva diferencias estadísticamente significativas, con una  $p=0,115$  ( $>0,05$ ).

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,967 <sup>b</sup>	1	,161		
Corrección por continuidad	1,445	1	,229		
Razón de verosimilitudes	1,974	1	,160		
Estadístico exacto de Fisher				,229	,115
N de casos válidos	100				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 23,50.

**Tabla 27.-** Chi-cuadrado influencia del sexo sobre las variantes del Gen GSTM.

#### 4.2.2. RELACION DE LA VARIACIÓN DEL GEN GSTM CON RESPECTO A LA EDAD DE LOS PACIENTES

Estudiamos la relación entre los distintos polimorfismos del gen GSTM y la EDAD de los pacientes.

**Estadísticos de grupo**

	GSTM_N	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EDAD	,00	50	49,94	15,888	2,247
	1,00	50	45,16	18,561	2,625

**Tabla 28.-** Relación entre las variantes del Gen GSTM y el edad de los paciente

La media de edad de los pacientes que presentan el gen GSTM es ligeramente más joven que le que no lo presenta.

Para analizar el grado de significación de la distribución de los grupos de variabilidad del gen GSTM se aplica la Prueba de Levene para la igualdad de varianzas y la prueba T para la igualdad de medias

**Prueba de muestras independientes**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
EDAD	Se han asumido varianzas iguales	2,084	,152	1,383	98	,170	4,780	3,455	-2,077	11,637
	No se han asumido varianzas iguales			1,383	95,722	,170	4,780	3,455	-2,079	11,639

**Tabla 29.-** Pruebas de análisis del grado de significación de las variables GSTM y la edad de los pacientes.

Podemos decir que la edad y la variabilidad del Gen GSTM no presenta diferencias estadísticamente significativas, ya que la  $p = 0,170 (>0,05)$ .

#### **4.2.3.- RELACIÓN GEN GSTM CON RESPECTO A LA VALORACIÓN ESCALA EVA**

Valoramos la relación entre la valoración del dolor por escala EVA en los distintos momentos con los distintas variables del Gen GSTM

Descriptivos		Media	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Rango	Sig
	GSTM		Límite inferior	Límite superior						
EVA	No	,17	-,02	,36	,00	,637	0	4	4	0,824
INGESTA	Si	,25	,02	,48	,00	,786	0	3	3	
EVA	No	,79	,56	1,02	1,00	,778	0	3	3	0,336
ALTA	Si	,79	,50	1,08	,00	1,010	0	4	4	
EVA	No	1,74	1,46	2,03	2,00	,966	0	4	4	0,649
24 h	Si	1,65	1,38	1,91	2,00	,911	0	3	3	
EVA	No	1,32	1,05	1,59	1,00	,911	0	3	3	0,802
36 h	Si	1,25	,98	1,52	1,00	,934	0	3	3	

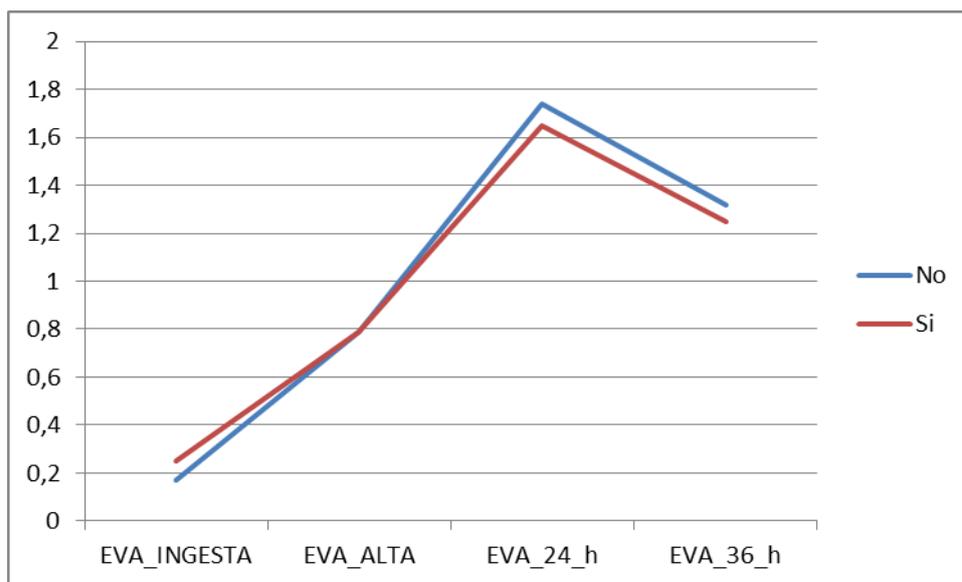
**Tabla 30.-** Relación entre la valoración del dolor por escala EVA y variables del Gen GSTM.

Observamos como que no existe relación estadísticamente significativa entre la presencia o ausencia del gen GSTM con la valoración media del dolor mediante la escala EVA.

Relación de la media de valoración de la escala EVA en los distintos momentos con la variable.

<b>GSTM</b>	EVA INGESTA	EVA ALTA	EVA 24 h	EVA 36 h
<b>No</b>	1,17	1,79	1,74	1,32
<b>Si</b>	1,25	1,79	1,65	1,25

**Tabla 31.-** Relación escala EVA y variable del Gen GSTM .



**Gráfico 5.-** Relación escala EVA y variable del Gen GSTM.

Se observa que no existe una diferencia entre el dolor, por escala EVA, entre los que presentan el SNP del gen GSTM y los que no lo presentan.

#### **4.2.4.- RIESGO DE PRESENTAR DOLOR Y LAS VARIANTES DEL GEN GSTM**

Valoramos riesgo de presentar dolor o no, según la variante genética del Gen GSTM, mediante la Odds Ratio (OR)

		GSTM					OR
		No		Si		Sig	
		Recuento	% del N	Recuento	% del N		
EVA INGESTA	CERO	44	88,00%	45	90,00%	0,749	0,815
	Dolor	6	12,00%	5	10,00%		
EVA ALTA	CERO	19	38,00%	26	52,00%	0,159	0,566
	Dolor	31	62,00%	24	48,00%		
EVA 24	CERO	4	8,00%	7	14,60%	0,302	0,509
	Dolor	46	92,00%	41	85,40%		
EVA 36	CERO	8	17,00%	12	25,00%	0,34	0,615
	Dolor	39	83,00%	36	75,00%		

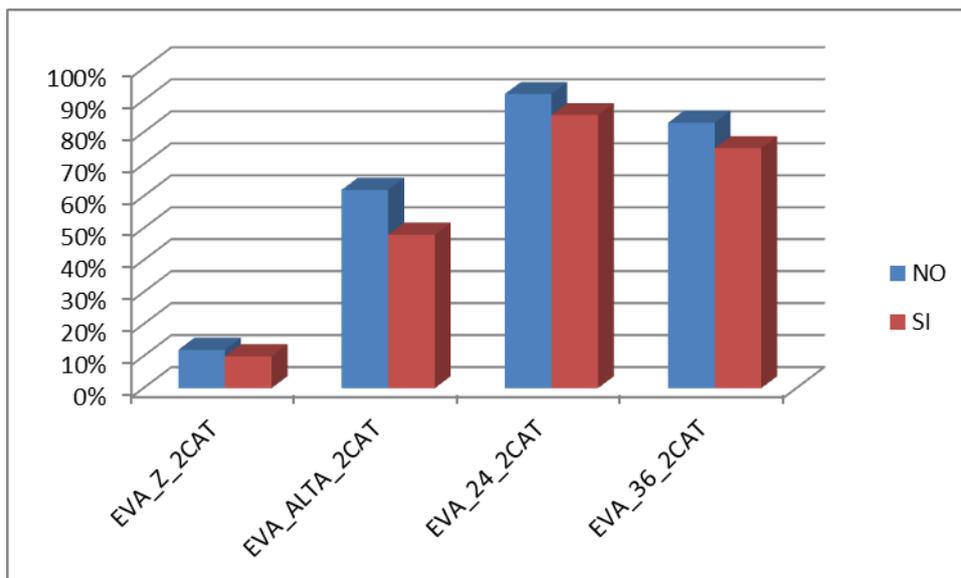
**Tabla 32.-** Odds Ratio entre riesgo de presentar dolor y las variantes del Gen GSTM.

La OR menor de 1 indica que existe menor riesgo de tener dolor en los pacientes con la presencia del gen que en los que no tienen el. Es como si el tener el gen tuviera un efecto protector con respecto al riesgo de dolor. Aunque la diferencia no es estadísticamente significativa en ninguna de de las OR, para los cuatro momentos evaluados.

% PAC. CON DOLOR

GSTM	NO	SI
EVA INGESTA	12,00%	10,00%
EVA ALTA	62,00%	48,00%
EVA 24	92,00%	85,40%
EVA 36	83,00%	75,00%

**Tabla 33.-** Proporción de pacientes con dolor, los momentos de medición de EVA y las variables del Gen GSTM.



**Gráfica 6.-** Proporción de pacientes con dolor, los momentos de medición de EVA y las variables del Gen GSTM.

Se observa como el porcentaje de presentar dolor es mayor en los que no tiene el gen, que con respecto a los que sí lo tienen.

#### 4.3.-GEN GSTT

##### 4.3.1.- RELACION DE LA VARIACIÓN DEL GEN GSTT CON RESPECTO AL SEXO DE LOS PACIENTES

Estudiamos la relación entre el polimorfismo del Gen GSTT y el sexo de los pacientes.

**Tabla de contingencia**

			SEXO		Total
			F	M	
GSTT	no	Recuento	13	16	29
		% de GSTT	44,8%	55,2%	100,0%
		% de SEXO	27,7%	30,2%	29,0%
	si	Recuento	34	37	71
		% de GSTT	47,9%	52,1%	100,0%
		% de SEXO	72,3%	69,8%	71,0%
Total		Recuento	47	53	100
		% de GSTT	47,0%	53,0%	100,0%
		% de SEXO	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla 34.-** Relación entre las variantes del Gen GSTT y el sexo de los pacientes.

Observamos que no existen casi diferencias entre los pacientes que presentan el gen GSTT en cuanto al sexo.

Referente a la influencia del sexo sobre la variable del Gen GSTT, se realiza un test Chi cuadrado que no objetiva diferencias estadísticamente significativas, con una  $p=0,781(>0,05)$ .

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,077 <sup>b</sup>	1	,781		
Corrección por continuidad	,003	1	,954		
Razón de verosimilitudes	,077	1	,781		
Estadístico exacto de Fisher				,828	,478
N de casos válidos	100				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 13,63.

**Tabla 35.-** Chi-cuadrado influencia del sexo sobre las variantes del Gen GSTT.

#### **4.3.2.- RELACION DE LA VARIACIÓN DEL GEN GSTT CON RESPECTO A LA EDAD DE LOS PACIENTES**

Estudiamos la relación entre los distintos polimorfismos del gen GSTT y la EDAD de los pacientes.

**Estadísticos de grupo**

	GSTT_N	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EDAD	,00	29	44,83	18,209	3,381
	1,00	71	48,66	17,002	2,018

**Tabla 36.-** Relación entre las variantes del Gen GSTT y el edad de los paciente.

La media de edad de los pacientes que no presentan el gen GSTT es ligeramente más joven que el que lo presenta.

Para analizar el grado de significación de la distribución de los grupos de variabilidad del gen GSTT se aplica la Prueba de Levene para la igualdad de varianzas y la prueba T para la igualdad de medias.

**Prueba de muestras independientes**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
EDAD	Se han asumido varianzas iguales	,511	,476	-1,003	98	,319	-3,834	3,825	-11,424	3,756
	No se han asumido varianzas iguales			-,974	49,005	,335	-3,834	3,938	-11,747	4,079

**Tabla 37.-** Pruebas de análisis grado de significación de la distribución de las variables del Gen GSTT y la edad de los pacientes.

Podemos decir que la edad y la variabilidad del Gen GSTT no presenta diferencias estadísticamente significativas, ya que la  $p = 0,476 (>0,05)$ .

#### 4.3.3.- RELACIÓN GEN GSTT CON RESPECTO A LA VALORACIÓN ESCALA EVA

Valoramos la relación entre la valoración del dolor por escala EVA en los distintos momentos con los distintas variables del Gen GSTT.

Descriptivos	GSTT	Media	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Rango	Sig
			Límite inferior	Límite superior						
EVA INGESTA	No	,25	-,02	,52	,00	,701	0	3	3	0,581
	Si	,19	,02	,37	,00	,723	0	4	4	
EVA ALTA	No	,86	,55	1,17	1,00	,803	0	3	3	0,396
	Si	,76	,53	,99	,00	,939	0	4	4	
EVA 24 h	No	1,64	1,27	2,01	2,00	,951	0	4	4	0,486
	Si	1,72	1,49	1,94	2,00	,934	0	4	4	
EVA 36 h	No	1,18	,81	1,54	1,00	,945	0	3	3	0,424
	Si	1,33	1,11	1,55	1,00	,911	0	3	3	

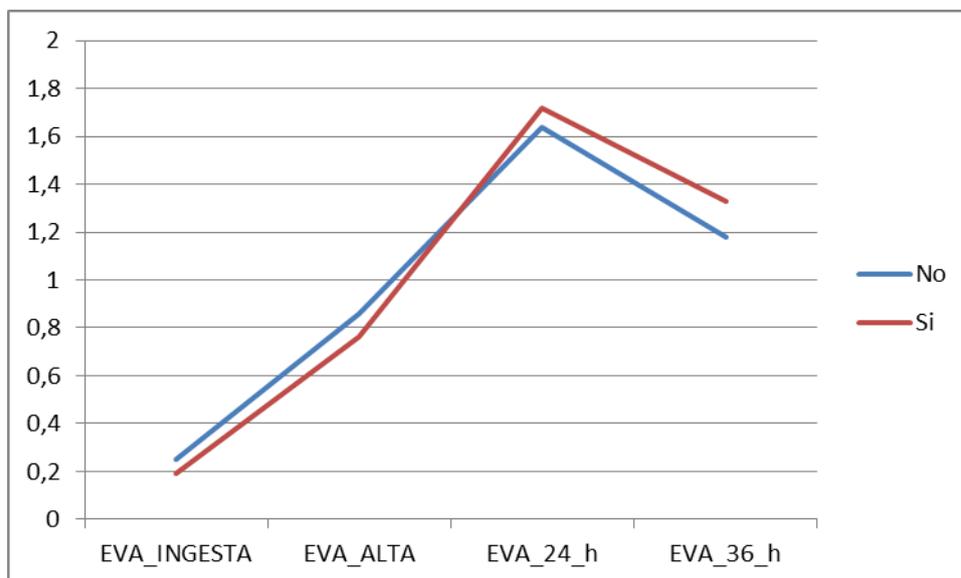
**Tabla 38.-** Relación entre la valoración del dolor por escala EVA y variables del Gen GSTT.

Observamos como que no existe relación estadísticamente significativa entre la presencia o ausencia del gen GSTT con la valoración media del dolor mediante la escala EVA.

Relación de la media de valoración de la escala EVA en los distintos momentos con la variable tener o no el gen GSTT.

<b>GSTT</b>	<b>EVA INGESTA</b>	<b>EVA ALTA</b>	<b>EVA 24 h</b>	<b>EVA 36 h</b>
<b>No</b>	1,25	1,86	1,64	1,18
<b>Si</b>	1,19	1,76	1,72	1,33

**Tabla 39.-** Relación escala EVA y variable del Gen GSTT.



**Gráfico 7.-** Relación escala EVA y variable del Gen GSTT.

No existen diferencias en la valoración del dolor por escala EVA en los pacientes que presentan o no presentan el gen GSTT.

#### **4.3.4.- RIESGO DE PRESENTAR DOLOR Y LAS VARIANTES DEL GEN GSTT**

Valoramos el riesgo de presentar dolor o no, según la variante genética del Gen GSTT, mediante la Odds Ratio.

		GSTT					
		No		si		Sig	OR
		Recuento	% del N	Recuento	% del N		
EVA INGESTA	CERO	25	86,20%	64	90,10%	0,568	<b>0,684</b>
	Dolor	4	13,80%	7	9,90%		
EVA ALTA	CERO	10	34,50%	35	49,30%	0,177	<b>0,541</b>
	Dolor	19	65,50%	36	50,70%		
EVA 24	CERO	4	13,80%	7	10,10%	0,602	<b>1,417</b>
	Dolor	25	86,20%	62	89,90%		
EVA 36	CERO	7	25,00%	13	19,40%	0,542	<b>1,385</b>
	Dolor	21	75,00%	54	80,60%		

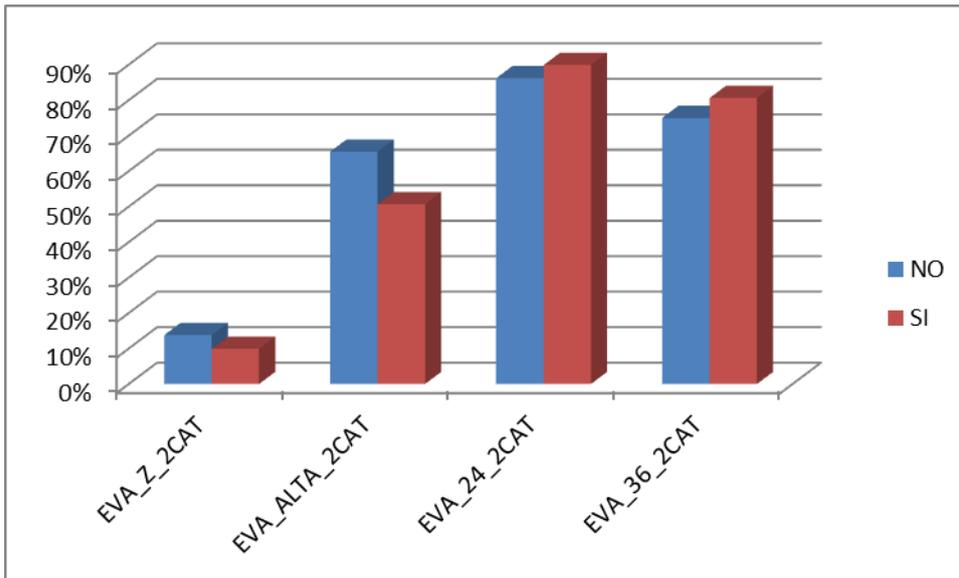
**Tabla 40.-** Odds Ratio entre riesgo de presentar dolor y las variantes del Gen GSTT.

El riesgo o probabilidad de dolor sólo estaría asociado a la presencia del gen (OR > 1; mayor probabilidad de dolor en los que presentan el gen respecto a los que no lo tienen) a las 24 y 36 horas. Pero tampoco es estadísticamente significativo.

% PAC CON DOLOR

GSTT	NO	SI
EVA INGESTA	13,80%	9,90%
EVA ALTA	65,50%	50,70%
EVA 24	86,20%	89,90%
EVA 36	75,00%	80,60%

**Tabla 41.-** Proporción de pacientes con dolor, los momentos de medición de EVA y las variables del Gen GSTT.



**Gráfica 8.-** Proporción de pacientes con dolor, los momentos de medición de EVA y las variables del Gen GSTT.

No podemos observar una tendencia clara, ya que teniendo en cuenta que no resulta nada significativo, pero en las dos últimas mediciones de EVA, parece tener más riesgo de tener mayor dolor poseer el gen GSTT.

#### 4.4.- GEN GSTP

##### **4.4.1.- RELACION DE LA VARIACIÓN DEL GEN GSTP CON RESPECTO A LA EDAD DE LOS PACIENTES**

Estudiamos la relación entre los distintos polimorfismos del Gen GSTP y el sexo de los pacientes

**Tabla de contingencia**

			SEXO		Total
			F	M	
GSTP	lle/lle	Recuento	21	22	43
		% de GSTP	48,8%	51,2%	100,0%
		% de SEXO	44,7%	41,5%	43,0%
	lle/val	Recuento	18	24	42
		% de GSTP	42,9%	57,1%	100,0%
		% de SEXO	38,3%	45,3%	42,0%
	val/val	Recuento	8	7	15
		% de GSTP	53,3%	46,7%	100,0%
		% de SEXO	17,0%	13,2%	15,0%
Total	Recuento	47	53	100	
	% de GSTP	47,0%	53,0%	100,0%	
	% de SEXO	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabla 42.-** Relación entre las variantes del Gen GSTP y el sexo de los paciente

Observamos la variedad lle/lle se presenta por igual en hombres y mujeres. La variedad lle/val es más frecuente en hombres, mientras la variedad val/val que es la que menos pacientes presentan, es más frecuente en hombres.

Referente a la influencia del sexo sobre las distintas variables del Gen GSTP, se realiza un test Chi cuadrado que no objetiva diferencias estadísticamente significativas, con una  $p=0,745$  ( $>0,05$ ).

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,589 <sup>a</sup>	2	,745
Razón de verosimilitudes	,590	2	,745
N de casos válidos	100		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es 7,05.

**Tabla 43.-** Chi-cuadrado influencia del sexo sobre las variantes del Gen GSTP.

#### 4.4.2 RELACION DE LA VARIACIÓN DEL GEN GSTP CON RESPECTO A LA EDAD DE LOS PACIENTES

Estudiamos la relación entre los distintos polimorfismos del gen GSTP y la EDAD de los pacientes.

**Descriptivos**

EDAD									
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
1,00	43	49,07	17,194	2,622	43,78	54,36	18	74	
2,00	15	46,93	18,534	4,785	36,67	57,20	18	71	
3,00	42	46,21	17,401	2,685	40,79	51,64	18	79	
Total	100	47,55	17,356	1,736	44,11	50,99	18	79	

GRUPO 1: lle/lle

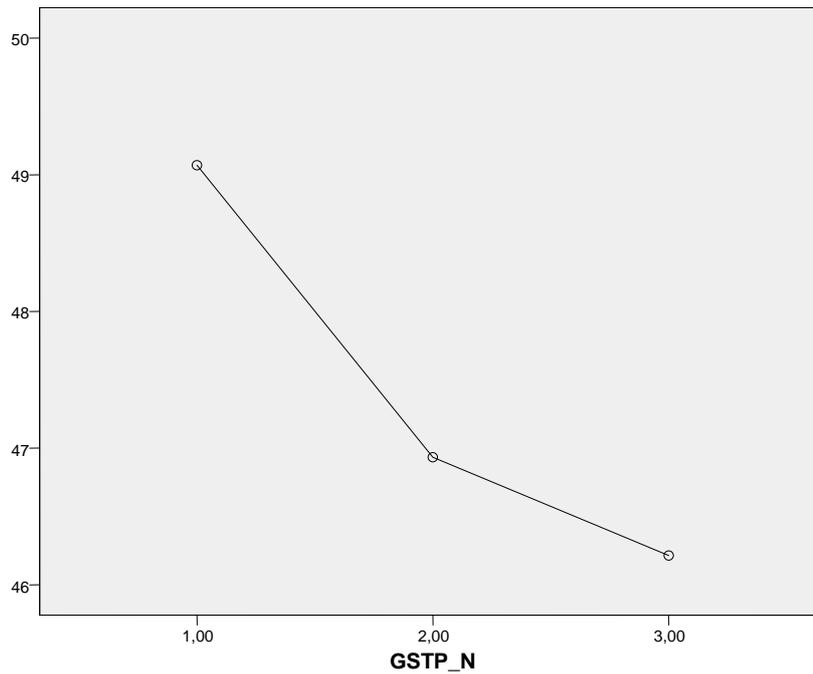
GRUPO 2: val/val

GRUPO 3: lle/val

**Tabla 44.-** Relación entre las variantes del Gen GSTP y el edad de los paciente

Observamos como las tres variantes son muy homogéneas, aunque el grupo de la variante val/val del Gen GSTP presenta el intervalo de confianza más amplio.

**Media de EDAD**



**Grafica 9.-** Relación medianas de edad con la variables del Gen GSTP.

En esta gráfica que relaciona las medias de edad con los tres tipos de polimorfismo del GEN GSTP, podemos observar como la media de las tres variantes es muy similar.

Para analizar el grado de significación de la distribución de los grupos de variabilidad del gen GSTP se aplica la Prueba de homogeneización de varianzas y la ANOVA (Análisis de la Varianza).

**Prueba de homogeneidad de varianzas**

EDAD			
Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
,168	2	97	,846

**Tabla 45.-** Prueba Homogeneización de varianzas

**ANOVA**

EDAD					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	179,955	2	89,977	,294	,746
Intra-grupos	29640,795	97	305,575		
Total	29820,750	99			

**Tabla 46.-** Pruebas de Anova de análisis de grado de significación de la distribución de las variables GSTP y la edad de los pacientes.

Podemos concluir que la edad y la variabilidad del Gen GSTP no presenta diferencias estadísticamente significativas, ya que la  $p= 0,746 (>0,05)$ .

**4.4.3. RELACIÓN GEN GSTP CON RESPECTO A LA VALORACIÓN ESCALA EVA**

Valoramos la relación entre la valoración del dolor por escala EVA en los distintos momentos con los distintas variables del Gen GSTP

Descriptivos		Media	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Rango	Sig
			Límite inferior	Límite superior						
	GSTP									
EVA INGESTA	lle/lle	,28	-,01	,56	,00	,905	0	4	4	0,528
	val/val	,21	-,12	,55	,00	,579	0	2	2	
	lle/val	,15	-,02	,31	,00	,527	0	3	3	
EVA ALTA	lle/lle	,98	,64	1,31	1,00	1,050	0	4	4	0,405
	val/val	,79	,22	1,35	,50	,975	0	3	3	
	lle/val	,61	,40	,82	1,00	,666	0	2	2	
EVA 24 h	lle/lle	1,53	1,25	1,80	2,00	,847	0	4	4	0,213
	val/val	1,93	1,45	2,41	2,00	,829	1	3	2	
	lle/val	1,78	1,45	2,11	2,00	1,037	0	4	4	
EVA 36 h	lle/lle	1,00	,73	1,27	1,00	,847	0	3	3	0,014
	val/val	1,79	1,32	2,25	2,00	,802	1	3	2	
	lle/val	1,39	1,09	1,69	1,00	,945	0	3	3	

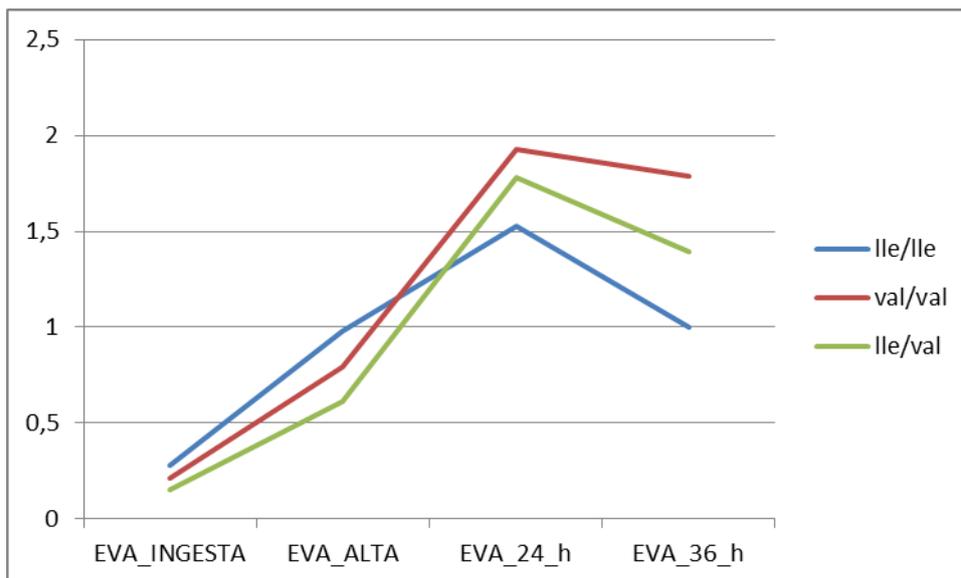
**Tabla 47.-** Relación entre la valoración del dolor por escala EVA y variables del Gen GSTP.

Observamos como que solo existe relación estadísticamente significativa a la medición de las 36 horas con un valor de  $p= 0,014(<0,05)$

Relación de la media de valoración de la escala EVA en los distintos momentos con las tres variables del Gen GSTP.

GSTP	EVA INGESTA	EVA ALTA	EVA 24 h	EVA 36 h
lle/lle	,28	,98	1,53	1,00
val/val	,21	,79	1,93	1,79
lle/val	,15	,61	1,78	1,39

**Tabla 48.-** Relación escala EVA y variable del Gen GSTP.



**Gráfico 10.-** Relación escala EVA y variable del Gen GSTP.

Podemos observar como el umbral de dolor es mayor en la variante val/val. Además a las 36 horas los pacientes con val/val en el nucleótido de GSTP presentan un umbral de dolor, medido por escala EVA, de casi el doble que los que presentan el nucleótido lle/lle.

#### 4.4.4.-.- RIESGO DE PRESENTAR DOLOR Y LAS VARIANTES DEL GEN GSTP

Valoramos el riesgo de presentar dolor según la variante genética del Gen GSTP, mediante el nivel de significación de Chi Cuadrado.

		GSTP						Sig
		lle/lle		val/val		lle/val		
		Recuento	% del N	Recuento	% del N	Recuento	% del N	
EVA INGESTA	CERO	39	90,70%	12	80,00%	38	90,50%	0,482
	Dolor	4	9,30%	3	20,00%	4	9,50%	
EVA ALTA	CERO	18	41,90%	7	46,70%	20	47,60%	0,859
	Dolor	25	58,10%	8	53,30%	22	52,40%	
EVA 24 h	CERO	4	9,80%	0	0,00%	7	16,70%	0,199
	Dolor	37	90,20%	15	100,00%	35	83,30%	
EVA 36 h	CERO	12	30,00%	0	0,00%	8	19,50%	0,057
	Dolor	28	70,00%	14	100,00%	33	80,50%	

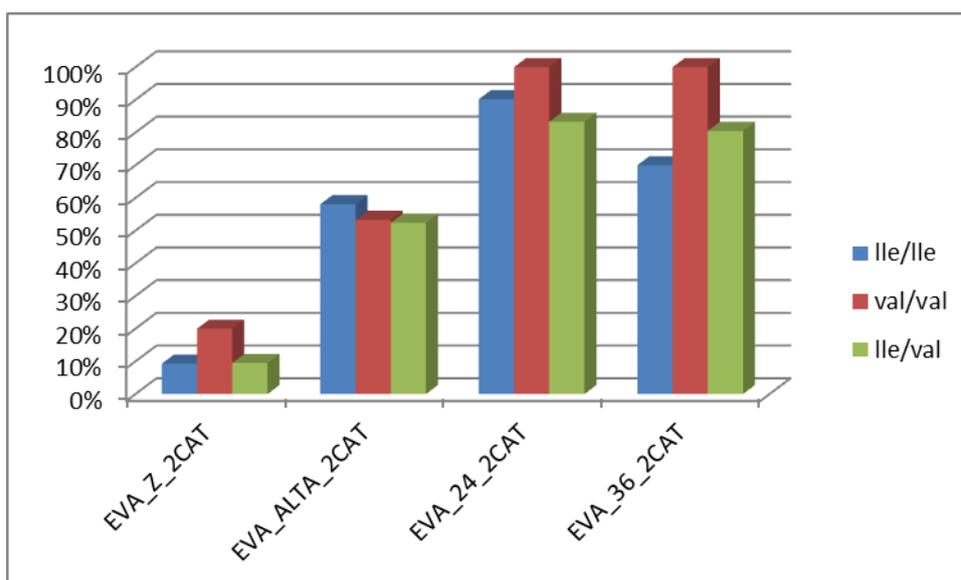
**Tabla 49.-** Prueba de Chi-Cuadrado entre probabilidad de presentar dolor y las variantes del Gen GSTP.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables del gen GSTP y el tener o no tener dolor en los distintos momentos de valoración de la escala EVA.

% PAC. CON DOLOR

GSTP	Ile/Ile	val/val	Ile/val
EVA INGESTA	9,30%	20,00%	9,50%
EVA ALTA	58,10%	53,30%	52,40%
EVA 24	90,20%	100,00%	83,30%
EVA 36	70,00%	100,00%	80,50%

**Tabla 50.-** Proporción de pacientes con dolor, los momentos de medición de EVA y las variables del Gen GSTP.



**Gráfica 11.-** Proporción de pacientes con dolor, los momentos de medición de EVA y las variables del Gen GSTP.

La variable vall/vall del gen GSTP es que más pacientes presenta con dolor, aunque como hemos comentado anteriormente no hay diferencias estadísticamente significativas.

#### 4.5.- CYP2B6

##### 4.5.1.- RELACION DE LA VARIACIÓN DEL GEN CYP2B6 CON RESPECTO AL SEXO

Estudiamos la relación entre los distintos polimorfismos del Gen CYP2B6 y el sexo de los pacientes.

**Tabla de contingencia**

			SEXO		Total
			F	M	
CYP2B6	CC	Recuento	38	50	88
		% de CYP2B6	43,2%	56,8%	100,0%
		% de SEXO	80,9%	94,3%	88,0%
	CT	Recuento	8	3	11
		% de CYP2B6	72,7%	27,3%	100,0%
		% de SEXO	17,0%	5,7%	11,0%
	TT	Recuento	1	0	1
		% de CYP2B6	100,0%	,0%	100,0%
		% de SEXO	2,1%	,0%	1,0%
Total	Recuento	47	53	100	
	% de CYP2B6	47,0%	53,0%	100,0%	
	% de SEXO	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabla 51.-** Relación entre las variantes del Gen CY2B6 y el sexo de los paciente

Observamos que la variedad CC es más frecuente en hombres que en mujeres, mientras que la variedad CT la presentan más mujeres. La variedad TT solo la presenta una mujer.

Referente a la influencia del sexo sobre las variables del Gen CYP2B6, se realiza un test Chi cuadrado que no objetiva diferencias estadísticamente significativas, en la distribución del gen según el sexo, con una

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,566 <sup>a</sup>	2	,102
Razón de verosimilitudes	5,026	2	,081
N de casos válidos	100		

a. 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,47.

p=0,102(p>0,05).

**Tabla 52.-** Chi-cuadrado influencia del sexo sobre las variantes del gen CY2B6.

#### 4.5.2.- RELACION DE LA VARIACIÓN DEL GEN CYP2B6 CON RESPECTO A LA EDAD DE LOS PACIENTES

Estudiamos la relación entre los distintos polimorfismos del gen CYP2B6 y la EDAD de los pacientes.

**Estadísticos de grupo**

	CYP2B6_N	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EDAD	1,00	88	47,30	17,342	1,849
	2,00	11	50,73	18,385	5,543

VARIEDAD 1: CC

VARIEDAD 2: CT

**Tabla 53.-** Relación entre las variantes del Gen CY2B6 y el edad de los paciente

La media de edad de los pacientes que presentan la variedad CC es ligeramente más joven que el que lo presenta.

Para analizar el grado de significación de la distribución de los grupos de variabilidad del gen CY2B6 con respecto a la edad se aplica la Prueba de Levene para la igualdad de varianzas y la prueba T para la igualdad de medias.

**Prueba de muestras independientes**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
EDAD	Se han asumido varianzas iguales	,024	,876	-,615	97	,540	-3,432	5,581	-14,509	7,646
	No se han asumido varianzas iguales			-,587	12,331	,568	-3,432	5,844	-16,126	9,262

**Tabla 54.-** Pruebas de análisis grado de significación de la distribución de las variables CYP2B6 y la edad de los pacientes.

Podemos decir que no existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución del gen en función de la edad.

#### 4.5.3.- RELACIÓN GEN CY2B6 CON RESPECTO A LA VALORACIÓN ESCALA EVA

Valoramos la relación entre la valoración del dolor por escala EVA en los distintos momentos con los distintas variables del Gen CYP2B6

Descriptivos		Media	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Rango	Sig
			Límite inferior	Límite superior						
CYP2B6										
EVA INGESTA	CT	,27	-,33	,88	,00	,905	0	3	3	0,870
	CC	,20	,05	,36	,00	,694	0	4	4	
EVA ALTA	CT	,64	,02	1,26	,00	,924	0	2	2	0,380
	CC	,82	,62	1,02	1,00	,899	0	4	4	
EVA 24 h	CT	1,18	,59	1,77	1,00	,874	0	2	2	0,066
	CC	1,73	1,54	1,93	2,00	,898	0	4	4	
EVA 36 h	CT	,82	,31	1,32	1,00	,751	0	2	2	0,085
	CC	1,33	1,13	1,52	1,00	,912	0	3	3	

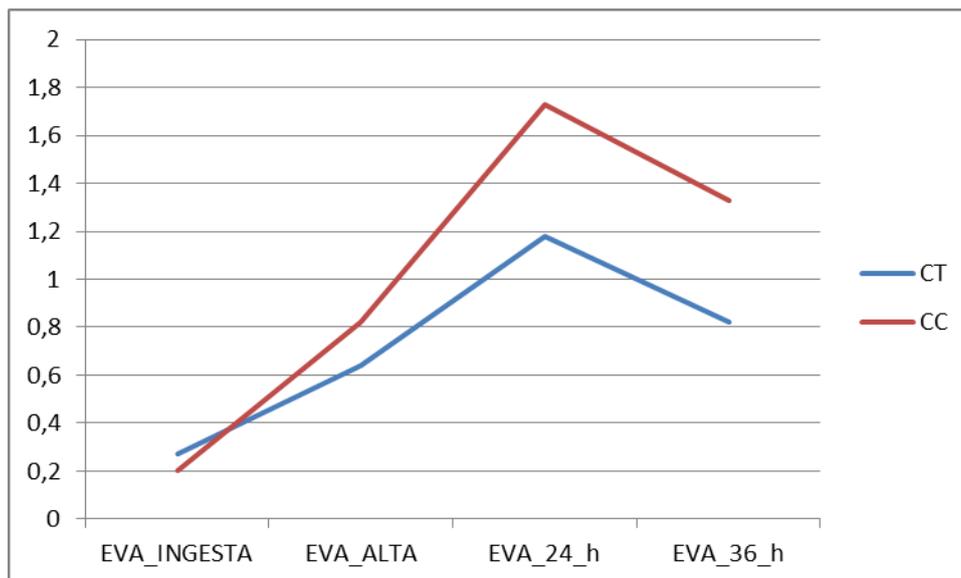
**Tabla 55.-** Relación entre la valoración del dolor por escala EVA y variables del Gen CY2B6.

Observamos como que no existe relación estadísticamente significativa entre las variantes del gen CYP2B6 con la valoración media del dolor mediante la escala EVA.

Relación de la media de valoración de la escala EVA en los distintos momentos con la variable del Gen CY2B6.

CYP2B6	EVA_TOMA_ZALDIA	EVA_ALTA	EVA_24_h	EVA_36_h
CT	1,27	1,64	1,18	1,82
CC	1,20	1,82	1,73	1,33

**Tabla 56.-** Relación escala EVA y variable del Gen CYP2B6.



**Gráfico 12.-** Relación escala EVA y variable del Gen CY2B6.

Los pacientes que presentan el SNP tipo CC tienen casi el doble de valoración de dolor en la escala EVA a las 24 y 48 horas, aunque no presenta significación.

#### 4.5.4.- RIESGO DE PRESENTAR DOLOR Y LAS VARIANTES DEL GEN CY2B6

Valoramos riesgo de presentar dolor o no, según la variante genética del gen CY2B6, mediante la Odds Ratio.

		CYP2B6				Sig	OR
		CT		CC			
		Recuento	% del N	Recuento	% del N		
EVA INGRESO	CERO	10	90,90%	78	88,60%	0,821	1,282
	Dolor	1	9,10%	10	11,40%		
EVA ALTA	CERO	7	63,60%	37	42,00%	0,174	2,412
	Dolor	4	36,40%	51	58,00%		
EVA 24 h	CERO	3	27,30%	8	9,30%	0,077	3,656
	Dolor	8	72,70%	78	90,70%		
EVA 36 h	CERO	4	36,40%	16	19,30%	0,193	2,393
	Dolor	7	63,60%	67	80,70%		

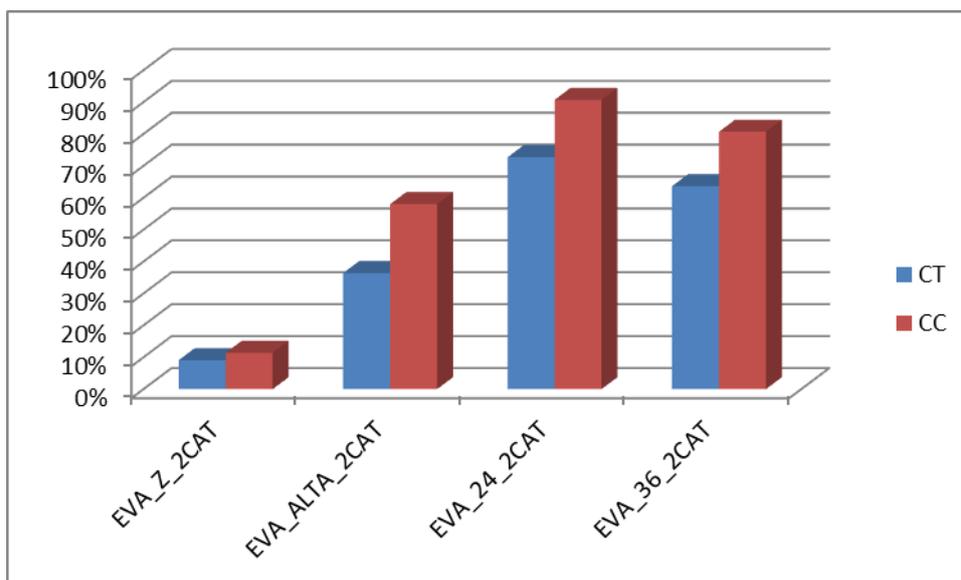
**Tabla 57.-** Odds Ratio entre riesgo de presentar dolor y las variantes del Gen CY2B6.

En la variante CC del gen CYP2B6 es en la que se observa mayor probabilidad de tener dolor con respecto a la variante CT. En los cuatro momentos que se evalúa el dolor la OR es >1, sobre todo a las 24 horas (mayor riesgo de dolor cuanto mayor sea la OR), aunque no llega a ser estadísticamente significativo,  $P > 0,05$  en las cuatro momentos de evaluación.

% PAC. CON DOLOR

CYP2B6	CT	CC
EVA INGESTA	9,10%	11,40%
EVA ALTA	36,40%	58,00%
EVA 24	72,70%	90,70%
EVA 36	63,60%	80,70%

**Tabla 58.-** Proporción de pacientes con dolor, los momentos de medición de EVA y las variables del Gen CY2B6.



**Gráfica 13.-** Proporción de pacientes con dolor, los momentos de medición de EVA y las variables del Gen CY2B6.

Se observa como los valores de OR de los que presentan la variante CC, tienen mayor riesgo de padecer dolor, que puede ser del doble, incluso del tripe, con respecto a los que presentan la variable CT, aunque hay que decir que no resultan significativos.

## 5.- INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA ESCALA EVA DE DOLOR

### 5.2.- RELACION DE LOS VALORES DE ESCALA EVA A LA INGESTA CON LA MEDIA DE EDAD

Se aplica la ANOVA de un factor

#### Descriptivos

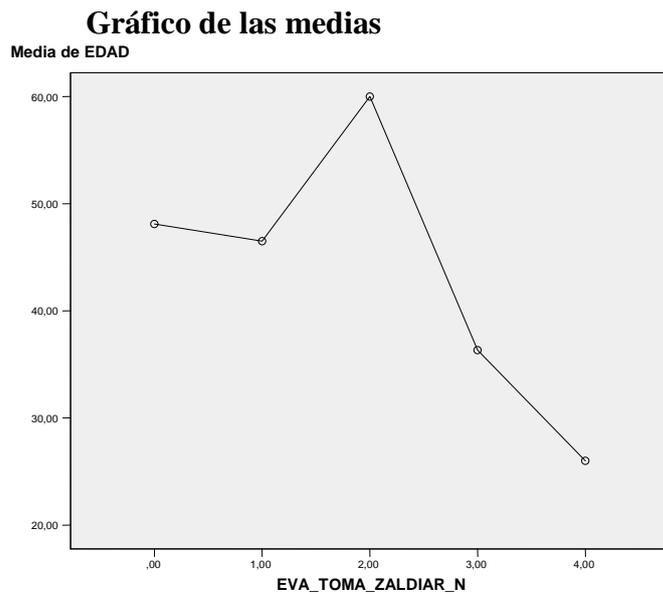
EDAD								
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
,00	89	48,1011	17,33693	1,83771	44,4491	51,7532	18,00	79,00
1,00	6	46,5000	16,84933	6,87871	28,8177	64,1823	28,00	74,00
2,00	1	60,0000	.	.	.	.	60,00	60,00
3,00	3	36,3333	21,45538	12,38727	-16,9648	89,6315	22,00	61,00
4,00	1	26,0000	.	.	.	.	26,00	26,00
Total	100	47,5500	17,35568	1,73557	44,1063	50,9937	18,00	79,00

**Tabla 59.-** Relación Escala EVA a la ingesta con la Media de Edad

#### ANOVA

EDAD					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1030,493	4	257,623	,850	,497
Intra-grupos	28790,257	95	303,055		
Total	29820,750	99			

**Tabla 60.-** Anova relación Escala EVA a la ingesta con la Media de Edad



**Gráfica 14.-** Relación Escala EVA a la ingesta con la Media de Edad

En la gráfica destaca como las medias de edad más jóvenes presentan más dolor.

5.2.- RELACION LOS VALORES DE ESCALA EVA AL ALTA CON LA MEDIA DE EDAD

Se aplica la ANOVA de un factor

**Descriptivos**

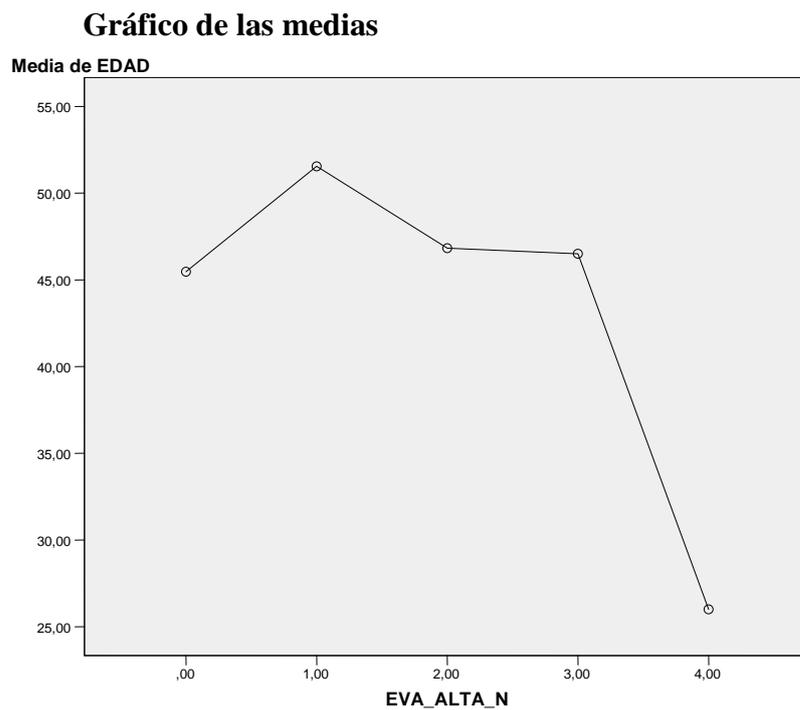
EDAD									
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
.00	45	45,4667	16,66870	2,48482	40,4588	50,4745	18,00	71,00	
1,00	33	51,5455	17,25741	3,00413	45,4262	57,6647	18,00	79,00	
2,00	17	46,8235	19,74283	4,78834	36,6727	56,9744	18,00	73,00	
3,00	4	46,5000	14,47987	7,23994	23,4593	69,5407	26,00	60,00	
4,00	1	26,0000	.	.	.	.	26,00	26,00	
Total	100	47,5500	17,35568	1,73557	44,1063	50,9937	18,00	79,00	

**Tabla 61.-** Relación Escala EVA al alta con la Media de Edad

### ANOVA

EDAD					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1199,898	4	299,974	,996	,414
Intra-grupos	28620,852	95	301,272		
Total	29820,750	99			

**Tabla 62.-** Anova relación Escala EVA al alta con la Media de Edad



**Gráfico 15.-** Relación Escala EVA a alta con la Media de Edad

En la gráfica destaca que al alta las medias de edad más jóvenes presentan más dolor.

### 5.3.- RELACION DE LOS VALORES DE ESCALA EVA 12 H CON LA MEDIA DE EDAD

Se aplica la ANOVA de un factor

#### Descriptivos

EDAD

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
,00	10	44,0000	18,17813	5,74843	30,9961	57,0039	22,00	69,00
1,00	25	49,4000	18,38704	3,67741	41,8102	56,9898	18,00	79,00
2,00	41	46,3659	16,99376	2,65398	41,0020	51,7297	18,00	74,00
3,00	17	52,9412	16,86887	4,09130	44,2680	61,6143	18,00	71,00
4,00	1	25,0000	.	.	.	.	25,00	25,00
5,00	6	42,3333	15,44884	6,30696	26,1208	58,5459	26,00	66,00
Total	100	47,5500	17,35568	1,73557	44,1063	50,9937	18,00	79,00

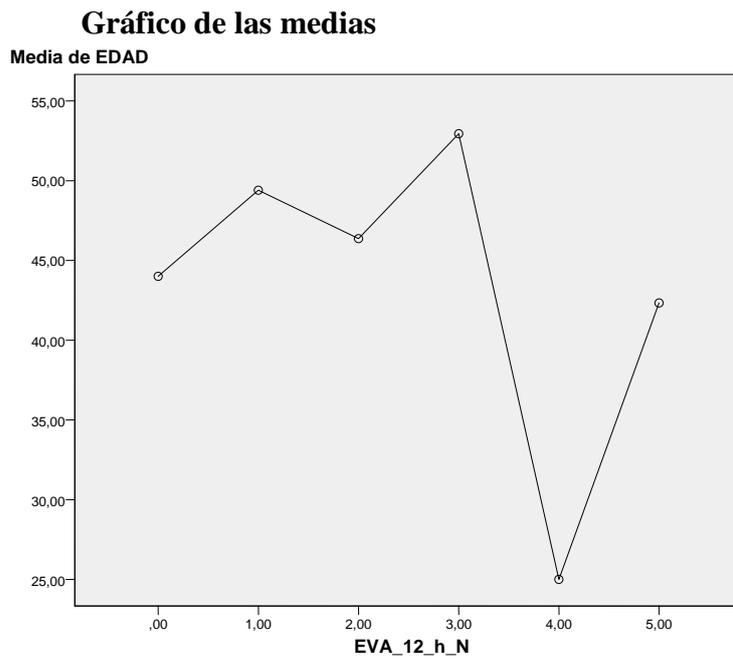
**Tabla 63.-** Relación Escala EVA a las 12 h con la Media de Edad

#### ANOVA

EDAD

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1434,963	5	286,993	,950	,452
Intra-grupos	28385,787	94	301,976		
Total	29820,750	99			

**Tabla 64.-** Anova Escala EVA a las 12 h con la Media de Edad



**Gráfica 16.-** Relación Escala EVA a las 12 h con la Media de Edad

En la gráfica destaca como las medias de edad más jóvenes a las 12 horas presentan más dolor, aunque es un poco más irregular.

**5.4.- RELACION DE LA EDAD CON LOS VALORES DE ESCALA EVA A LAS 24 HORAS.**

Se aplica la ANOVA de un factor

**Descriptivos**

EDAD

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
,00	11	46,0000	18,47701	5,57103	33,5870	58,4130	22,00	69,00
1,00	26	51,8846	19,01016	3,72820	44,2062	59,5630	18,00	79,00
2,00	43	46,1860	16,54756	2,52348	41,0935	51,2786	18,00	72,00
3,00	14	50,4286	17,00549	4,54491	40,6099	60,2473	18,00	68,00
4,00	2	35,0000	,00000	,00000	35,0000	35,0000	35,00	35,00
5,00	2	39,5000	16,26346	11,50000	-106,6214	185,6214	28,00	51,00
Total	98	47,9184	17,32507	1,75010	44,4449	51,3918	18,00	79,00

**Tabla 65.-** Relación Escala EVA a las 24 horas con la Media de Edad

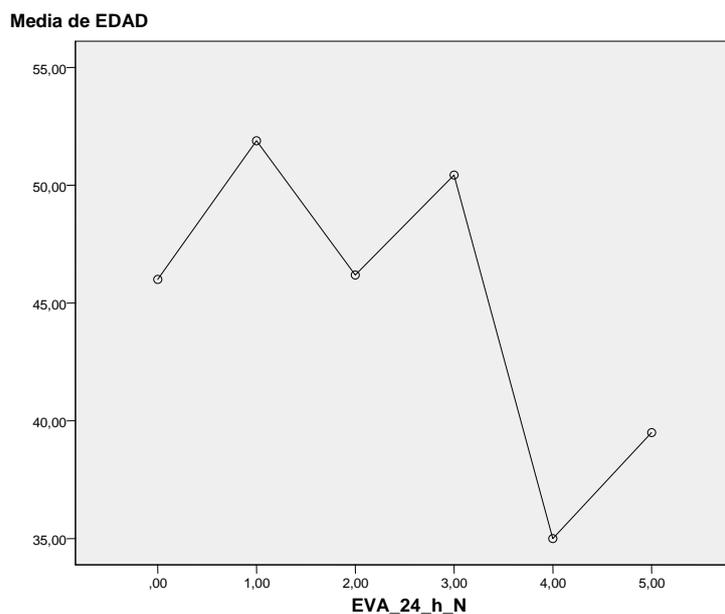
**ANOVA**

EDAD

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1142,253	5	228,451	,751	,587
Intra-grupos	27973,094	92	304,055		
Total	29115,347	97			

**Tabla 66.-** Anova Escala EVA a las 24 horas con la Media de Edad

## Gráfico de las medias



### Gráfica.- Relación Escala EVA a las 24 horas con la Media de Edad

En la gráfica destaca como las medias de edad más jóvenes a las 24 horas presentan más dolor.

### 5.5.- RELACION DE LOS VALORES DE ESCALA EVA A 36 h CON LA MEDIA DE EDAD.

Se aplica la ANOVA de un factor

#### Descriptivos

EDAD								
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
,00	21	46,5238	16,84820	3,67658	38,8546	54,1930	22,00	73,00
1,00	38	48,2105	19,73220	3,20099	41,7247	54,6963	18,00	79,00
2,00	26	50,5769	13,99192	2,74404	44,9255	56,2284	20,00	72,00
3,00	10	45,7000	19,18362	6,06639	31,9769	59,4231	18,00	68,00
Total	95	48,2211	17,43021	1,78830	44,6703	51,7718	18,00	79,00

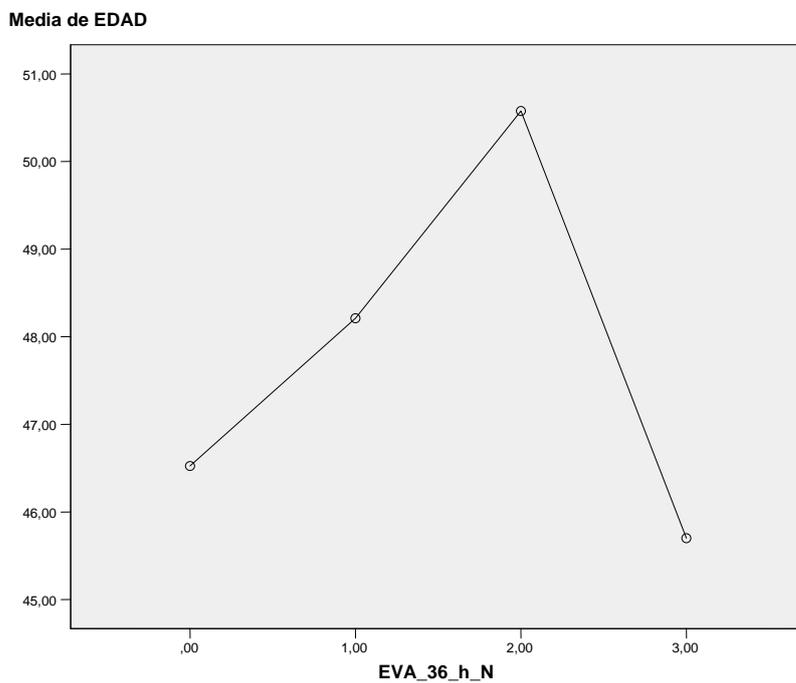
**Tabla 67.-** Relación Escala EVA a las 36 h con la Media de Edad

## ANOVA

EDAD					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	268,358	3	89,453	,288	,834
Intra-grupos	28290,000	91	310,879		
Total	28558,358	94			

**Tabla 68.-** Anova Escala EVA a las 36 h con la Media de Edad

### Gráfico de las medias



**Gráfico 18.-** Relación Escala EVA a las 36 horas con la Media de Edad

En la gráfica destaca como las medias de edad tiene una relación a las 36 horas un poco más irregular.

## 6.- EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRAMADOL/ PARACETAMOL Y VARIABILIDAD GENÉTICA

### 6.1.-RELACIÓN LAS VARIABLES GEN CYP2D6 Y LA PRESENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS: MAREO, NAUSEAS, VOMITOS.

**Tabla de contingencia CYP2D6 \* NAUSEAS\_OTROS**

			NAUSEAS_OTROS		Total
			,00	1,00	
CYP2D6	AA	Recuento	57	7	64
		% de CYP2D6	89,1%	10,9%	100,0%
		% del total	57,0%	7,0%	64,0%
	GA	Recuento	29	1	30
		% de CYP2D6	96,7%	3,3%	100,0%
		% del total	29,0%	1,0%	30,0%
	GG	Recuento	6	0	6
		% de CYP2D6	100,0%	,0%	100,0%
		% del total	6,0%	,0%	6,0%
Total	Recuento	92	8	100	
	% de CYP2D6	92,0%	8,0%	100,0%	
	% del total	92,0%	8,0%	100,0%	

**Tabla 69 .-** Proporción de pacientes que presentan la variable del Gen CY2D6 y que presentan efectos secundarios.

En la tabla de contingencia no se observan diferencia entre las variantes del Gen CYP2D6. En la variante GG no hay ningún paciente que presente náuseas u otros efectos secundarios, aunque solo la presentan 6 pacientes.

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,160 <sup>a</sup>	2	,340
Razón de verosimilitudes	2,799	2	,247
N de casos válidos	100		

a. 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,48.

**Tabla 70.-** Prueba de Chi-cuadrado que valora las variantes del Gen CY2D6 con la presencia de efectos secundarios.

No existen diferencias significativamente estadísticas entre la presencia de las variantes del Gen CYP2D6 y la presencia de efectos secundarios. Aunque, sí se aprecia una mayor frecuencia de efectos adversos en la variante AA del gen CYP2D6, frente a las otras dos variantes de este gen.

No se puede calcular el estadístico de Estimación del riesgo, solo se calcula para tablas de 2x2.

**6.2.- RELACIÓN VARIABLES DEL GEN GSTM Y LA PRESENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS: MAREO, NAUSEAS/VÓMITOS.**

**Tabla de contingencia**

			NAUSEAS_OTROS		Total
			,00	1,00	
GSTM	no	Recuento	45	5	50
		% de GSTM	90,0%	10,0%	100,0%
		% del total	45,0%	5,0%	50,0%
	si	Recuento	47	3	50
		% de GSTM	94,0%	6,0%	100,0%
		% del total	47,0%	3,0%	50,0%
Total	Recuento	92	8	100	
	% de GSTM	92,0%	8,0%	100,0%	
	% del total	92,0%	8,0%	100,0%	

**Tabla 71.-** Proporción de pacientes que presentan o no el gen GSTM y que presentan efectos secundarios.

En la tabla de contingencia no se observan diferencia entre presentar o no el gen GSTM.

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,543 <sup>b</sup>	1	,461		
Corrección por continuidad	,136	1	,712		
Razón de verosimilitudes	,549	1	,459		
Estadístico exacto de Fisher				,715	,357
N de casos válidos	100				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,00.

**Tabla 72.-** Prueba de Chi-cuadrado que valora el presentar o no el Gen GSTM con la presencia de efectos secundarios.

No existen diferencias significativamente estadísticas entre presentar el gen GSTM o no y la presencia de efectos secundarios. Aunque la presencia de la variante del gen GSTM tiene menor riesgo de presentar efectos secundarios, sin significación estadística. (frecuencia de efectos adversos en los que no presentan gen GSTM 10% y en los que SÍ presentan el gen 6%).

### Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para GSTM (no / si )	,574	,130	2,545
Para la cohorte NAUSEAS_OTROS = ,00	,957	,853	1,075
Para la cohorte NAUSEAS_OTROS = 1,00	1,667	,421	6,603
N de casos válidos	100		

**Tabla 73.-** Estimación del riesgo de presentar el gen GSTM y presentar o no efectos secundarios.

La razón de ventajas es el riesgo (0,574), al ser menor de 1 se deduce que el riesgo es menor en los que presentan el gen, aunque no es estadísticamente significativo ya que el intervalo de confianza (0,130 – 2,545) incluye el 1, que sería el valor nulo .

### 6.3.- RELACIÓN VARIABLES DEL GEN GSTT Y LA PRESENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS: MAREO, NAUSEAS Y VÓMITOS.

#### Tabla de contingencia

			NAUSEAS_OTROS		Total
			,00	1,00	
GSTT no	Recuento	27	2	29	
	% de GSTT	93,1%	6,9%	100,0%	
	% del total	27,0%	2,0%	29,0%	
si	Recuento	65	6	71	
	% de GSTT	91,5%	8,5%	100,0%	
	% del total	65,0%	6,0%	71,0%	
Total	Recuento	92	8	100	
	% de GSTT	92,0%	8,0%	100,0%	
	% del total	92,0%	8,0%	100,0%	

**Tabla 74 .-** Proporción de pacientes que presentan la variante del gen GSTT y que presentan efectos secundarios.

En la tabla de contingencia no se observan diferencia entre presentar o no el gen GSTT.

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,068 <sup>b</sup>	1	,795		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,069	1	,792		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,577
N de casos válidos	100				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,32.

**Tabla 75.-** Prueba de Chi-cuadrado que valora la presencia o no del gen GSTT con la presencia de efectos secundarios.

No existen diferencias significativamente estadísticas entre presentar el gen GSTT o no y la presencia de efectos secundarios, aunque sí se observa una mayor frecuencia de efectos secundarios en los que presentan el gen (8,5%), respecto a los que no lo presentan (6,9%).

**Estimación de riesgo**

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para GSTT (no / si )	1,246	,236	6,567
Para la cohorte NAUSEAS_OTROS = ,00	1,017	,900	1,149
Para la cohorte NAUSEAS_OTROS = 1,00	,816	,175	3,810
N de casos válidos	100		

**Tabla 76.-** Estimación del riesgo de presentar el gen GSTT o no y presentar efectos secundarios.

La presencia de la variante del gen GSTT tiene mayor riesgo de presentar efectos secundarios (razón de ventajas 1,246; mayor de 1); pero no es estadísticamente significativo al incluir el valor 1 el intervalo de confianza (0,236 – 6,567).

6.4.-RELACIÓN VARIANTES DEL GEN GSTP Y LA PRESENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS: MAREO, NAUSEAS Y VÓMITOS.

**Tabla de contingencia**

			NAUSEAS_OTROS		Total
			,00	1,00	
GSTP	lle/lle	Recuento	38	5	43
		% de GSTP	88,4%	11,6%	100,0%
		% del total	38,0%	5,0%	43,0%
	lle/val	Recuento	40	2	42
		% de GSTP	95,2%	4,8%	100,0%
		% del total	40,0%	2,0%	42,0%
	val/val	Recuento	14	1	15
		% de GSTP	93,3%	6,7%	100,0%
		% del total	14,0%	1,0%	15,0%
Total	Recuento	92	8	100	
	% de GSTP	92,0%	8,0%	100,0%	
	% del total	92,0%	8,0%	100,0%	

**Tabla 77.-** Proporción de pacientes que presentan la variante del gen GSTP y que presentan efectos secundarios.

En la tabla de contingencia no se observan diferencia entre las variantes del gen GSTP.

En todas las variantes algún paciente presenta algunos de los efectos secundarios.

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,404 <sup>a</sup>	2	,496
Razón de verosimilitudes	1,412	2	,494
N de casos válidos	100		

a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es 1,20.

**Tabla 78.-** Prueba de Chi-cuadrado que valora la variante del gen GSTP con la presencia de efectos secundarios.

No existen diferencias significativamente estadísticas entre las variantes del gen GSTP y la presencia de efectos secundarios, aunque se observa una mayor frecuencia de efectos secundarios en la variante lle/lle (11,6%), respecto a las otras dos variantes lle/val (4,8%) y val/val (6,7%).

No se puede calcular el estadístico de Estimación del riesgo, solo se calcula para tablas de 2x2.

**6.5- RELACIÓN VARIABLES GSTT CON LA PRESENCIA DEL GEN CYP2B6 Y LA PRESENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS: MAREO, NAUSEAS Y VÓMITOS.**

**Tabla de contingencia**

			NAUSEAS_OTROS		Total
			,00	1,00	
CYP2B6	CC	Recuento	81	7	88
		% de CYP2B6	92,0%	8,0%	100,0%
		% del total	81,0%	7,0%	88,0%
	CT	Recuento	11	0	11
		% de CYP2B6	100,0%	,0%	100,0%
		% del total	11,0%	,0%	11,0%
	TT	Recuento	0	1	1
		% de CYP2B6	,0%	100,0%	100,0%
		% del total	,0%	1,0%	1,0%
Total	Recuento	92	8	100	
	% de CYP2B6	92,0%	8,0%	100,0%	
	% del total	92,0%	8,0%	100,0%	

**Tabla 79.-** Proporción de pacientes que presentan la variante del gen CYP2B6 y que presentan efectos secundarios.

En la tabla de contingencia se observa como la variante CT del gen GYP2B6, no presenta efectos secundarios, aunque son un porcentaje bajo de pacientes.

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,457 <sup>a</sup>	2	,002
Razón de verosimilitudes	6,886	2	,032
N de casos válidos	100		

a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,08.

**Tabla 80.-** Prueba de Chi-cuadrado que valora la variante del gen CY2B6 con la presencia de efectos secundarios.

La prueba de Chi- cuadrado que relaciona la presencia de las variables del gen CY2B6 con algunos de los efectos secundarios, presenta diferencias estadísticamente significativas, siendo más frecuente la presencia de efectos secundarios en la variante CC del gen (8%). (La variante TT no es valorable al haber un único paciente en este grupo).

No se puede calcular el estadístico de Estimación del riesgo, solo se calcula para tablas de 2x2.



# DISCUSIÓN

La Cirugía Mayor Ambulatoria es un proceso quirúrgico donde todo se encamina a que el paciente pueda realizar los cuidados en su propio domicilio, desde el momento que el paciente es visto en la consulta del cirujano y tiene un proceso que es susceptible de ser intervenido por este régimen. Tanto el preoperatorio, el intraoperatorio como el postoperatorio se realiza para que el paciente presente los menores sufrimientos y las menores complicaciones. Dando el mismo nivel de seguridad, efectividad y eficiencia que se proporciona al paciente que permanece ingresado.

Una parte fundamental de este proceso es que el paciente presente el mínimo dolor postoperatorio en su domicilio. Rawal et al 2001, refiere que entre el 20-40 % de los pacientes presentan dolor moderado a severo en su domicilio en las primeras 24-48 tras ser intervenido.

El grado de satisfacción del paciente en Cirugía Mayor Ambulatoria guarda relación directa con el control del dolor postoperatorio.

Aunque el control del dolor postoperatorio ideal se debe realizar de manera multimodal, Mc Hugh et al 2002, el método más empleado es la analgesia vía oral, mediante la combinación de varios tipos de analgésicos habitualmente paracetamol, AINES y derivados opiáceos.

Esto genera la creación fármacos que presenten la combinación de dos ó más analgésicos en el mismo comprimido para que el efecto analgésico sea mayor y/ o más duradero, así como la facilidad de cumplimentación del tratamiento por parte del paciente sea mayor. Esto permite además disminuir las dosis de los fármacos y así también disminuir sus posibles efectos adversos. De esto surge el fármaco que combina tramadol 325 mg y paracetamol 37,5 mg.

Esta combinación presenta el efecto rápido del paracetamol, inicio de acción a los 15 minutos, con el efecto prolongado del tramadol, vida media de 6 horas. También ejerce su efecto analgésico en distintas zonas de SNC, el tramadol activando receptores  $\mu$  e inhibiendo la recaptación de noradrenalina y serotonina, mientras que el paracetamol inhibe la biosíntesis de prostaglandinas, McClellan et al 2003.

Por estas características realizamos el estudio de control del dolor postoperatorio en Cirugía Mayor Ambulatoria con este fármaco.

En nuestro estudio se incluyeron 100 pacientes, ya que en nuestro hospital se intervienen cerca de 1000 pacientes en Cirugía Mayor Ambulatoria entre cirugía general y traumatología. Así mismo todos los estudios genéticos que tratan del tramadol y del paracetamol han incluido menos de 100 individuos en su estudio, Kim et al (24 pacientes), Stamer et al (18 pacientes), etc.

En cuanto a la efectividad del tratamiento se incluyeron patologías catalogadas de dolor postoperatorio moderado a severo, Mac Graft et al 2004, de los resultados alrededor del 75 % de los pacientes presentaron un bueno o muy buen control del dolor postoperatorio, menos de un 5 % refirieron un mal control del dolor, en concreto 4 pacientes. Seis de estos pacientes presentaron una EVA mayor de 5, precisando tomar la dosis máxima permitida, de dos comprimidos cada 6 horas. De estos 4 pacientes refirieron seguir presentando mal control del dolor y precisaron AINES.

En cuanto a los efectos secundarios, todos aparecieron entre las 12 y 24 horas del tratamiento, los más frecuentes fueron las náuseas y vómitos que apareció en seis pacientes. El más grave fue en dos casos de mareo a los que se le suspendieron el tratamiento, con desaparición posterior de la clínica. Estas cifras son acordes con los estudios donde refiere que alrededor de un 5 % de los pacientes presentan efectos adversos, Choi CB et al 2007.

Se ha realizado estudio de las variaciones un sólo nucleótido (SNP) de los genes CY2D6, GSTP y CY2B6; las deleciones de los genes GSTM y GSTT. Todos estos genes influyen en el metabolismo del tramadol o del paracetamol o de ambos como hemos visto previamente.

El gen CY2D6 influye en la FASE I del metabolismo del tramadol y del paracetamol, pudiendo haber metabolizadores lentos, intermedios, rápidos y ultrarápidos. Pudiendo generar escasa analgesia tras administrar tramadol (metabolizadores lento) por la escasa metabolización a O-desmethyltramadol, metabolito activo, Shimada et al, 1997, Sistonen et al 2007. Los metabolizadores rápidos pueden generar toxicidad hepática por producir a partir del metabolismo del paracetamol NAPQI, que es tóxico a nivel hepático, en grandes cantidades. Los genes derivados del GST actúan en la FASE II del metabolismo de los fármacos, mediante glucuronidación. Estos se encargan de generar

las enzimas que metabolizan el NAPQI, evitando su toxicidad. El CYPB6 es un gen minoritario en la metabolización de los fármacos en el hígado, entre un 3-12%.

En nuestro estudio, el sexo del paciente no parece influir en las variantes de los genes CY2D6, GSTP, GSTT. El no presentar el gen GSTM es más frecuente en hombres y el presentarlo es más frecuente en mujeres, aunque no se objetivan diferencias estadísticamente significativas. La variedad CC del gen CY2B6 es más frecuente en hombres, mientras que la variedad CT es más frecuente en mujeres.

Tampoco parece existir relación de las variantes de los genes, con la edad de los pacientes. Pero si existe relación aunque no significativa entre la edad y el grado de dolor en los distintos momentos recogidos, siendo mayor en pacientes más jóvenes.

En cuanto al gen CYP2 D6, parece que existe mayor probabilidad de presentar dolor cuando el paciente presenta la variante AA, sobre todo existe una relación estadísticamente significativa a las 24 horas.

Las variantes del gen GSTP con respecto al dolor presentado por los pacientes del estudio, existe relación estadísticamente significativa a las 36 horas, presentando mayor dolor a pacientes con la variante val/val.

La presencia o ausencia del gen GSTM con respecto al dolor, no encontramos relación estadísticamente significativa. Aunque al aplicar la Odds Ratio existe la probabilidad de que tener el gen tenga un efecto protector con respecto al riesgo de presentar dolor.

La presencia o ausencia del gen GSTT no presenta relación significativamente estadística con tener mayor grado de dolor. Aunque al aplicar la Odds Ratio, es más probable tener dolor en los que presentan el gen.

Aunque no existe relación significativamente estadística entre las variantes del gen CY2B6 y el presentar dolor. Al aplicar la Odds Ratio la variable CC del gen CYP2 B6 presenta mayor probabilidad de presentar dolor.

Con respecto a la relación de los efectos secundarios y las variantes genéticas: El gen CY2D6 se presentan mayor proporción de efecto adversos aquellos pacientes que presentan la variante AA en nuestro estudio, aunque no es estadísticamente significativo el resultado. Los pacientes que presentan el gen GSTM parece disminuir el riesgo de presentar efectos secundarios, justo al revés que los que presentan el GSTT, aunque en

ninguno de los dos casos la relación es estadísticamente significativa. La variante CC del gen CY2B6 es la que con más frecuencia presenta efectos secundarios, si presentando diferencias estadísticamente significativas.

## CONCLUSIONES

- 1.- La combinación tramadol 37,5 mg/Paracetamol 325 mg produce un buen nivel de analgesia en pacientes intervenidos en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria que provocan un dolor moderado-severo.
- 2.- Los pacientes más jóvenes en tratamiento con tramadol/paracetamol para el dolor postoperatorio presentan más tendencia a presentar más dolor que los más mayores.
- 3.- Determinadas variantes del gen CY2D6 y del GSTP determinan por actuar sobre las enzimas que metabolizan estos fármacos a que el paciente en tratamiento con tramadol/ paracetamol presente más dolor.



# ANEXO 1

## **HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### VARIABILIDAD GENÉTICA Y SUSCEPTIBILIDAD AL DOLOR POSTOPERATORIO EN CIRUGÍA MAYOR AMBULATORIA TRAS EL EMPLEO DE TRAMADOL-PARACETAMOL (ZALDIAR®)

Se le propone la participación en un estudio dirigido por el Dr. Miguel Vte. Sánchez Hernández, que se llevará a cabo en 200 pacientes que al igual que usted, van a ser sometidos a una intervención quirúrgica por motivos no relacionados con el estudio.

#### 1. OBJETIVO

El control del dolor después de la intervención con analgésicos por vía oral es uno de los objetivos primordiales en la Cirugía Mayor Ambulatoria.

El ZALDIAR es un fármaco que combina dos analgésicos tramadol y paracetamol lo que aumenta y potencia su efecto contra el dolor. Así mismo disminuyen la posibilidad de efectos adversos que requerirían la utilización de un solo fármaco para el control del dolor postoperatorio pues precisarían dosis muy elevadas. El ZALDIAR es un fármaco ampliamente utilizado para todo tipo de patologías que generan dolor como lumbalgias, artrosis, etc.

Con ese trabajo pretendemos saber cual es su grado de control del dolor después de la intervención, así como su grado de satisfacción de analgesia con la utilización de ZALDIAR.

Además le realizamos un estudio del metabolismo de su hígado, mediante una extracción sanguínea en la que controlamos los genes que participan en este metabolismo.

#### 2. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio comenzará el día que sea intervenido en la Unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria finalizará a la semana tras la intervención, donde el anestesiólogo le hará la última llamada de control.

Una vez haya llegado a la unidad el anestesiólogo le explicará las condiciones del estudio. Si usted accede a participar en el estudio, se le pedirá que firme un formulario de consentimiento y se le asignará un número para codificar sus datos, de tal forma que nadie tendrá acceso directo a sus datos.

Después de la intervención, a lo largo de su estancia en la unidad el personal le irá realizando una serie de preguntas que usted tendrá que ir respondiendo, son muy sencillas y concisas, relacionadas con el dolor postoperatorio. Así mismo como a usted se le ha explicado previamente desde el servicio se le realizan varias llamadas a su domicilio para conocer su situación en estos momentos mediante unas preguntas también muy sencillas, y poder resolver sus dudas.

Aprovechando con la canalización de la vía para la realización de intervención, se le realizará una extracción de una mínima cantidad de sangre para realizar la determinación genética del estudio.

### 3. EFECTOS SECUNDARIOS

Son poco frecuentes dada las bajas dosis de ambos fármacos. Los posibles son náuseas, vómitos, somnolencia.

### 4. INCOMODIDADES DEL ESTUDIO

Si usted decide participar en el estudio, no se someterá a ninguna otra medida terapéutica o diagnóstica de las que habitualmente se practican en este tipo de intervenciones quirúrgicas, salvo la realización de un análisis de sangre y una serie de preguntas para medir su dolor.

### 5. BENEFICIOS

El beneficio de su participación en el estudio consistirá en un mejor conocimiento del tratamiento del dolor postoperatorio. La información obtenida puede ser de gran interés para identificar en un futura que pacientes tendrán mejor alivio del dolor con los analgésicos y cuales lo harán peor y requerirán mayor cantidad de los mismos.

### 6. RETIRADA DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Si usted decide colaborar, en cualquier momento y por cualquier motivo podrá abandonar el estudio sin necesidad de justificación ninguna. Sólo deberá comunicar su decisión al anestesiólogo que le atiende, sin que ello afecte a su relación futura ni a los cuidados recibidos.

Si usted no nota un alivio suficiente del dolor, se le podrán administrar los medicamentos adicionales que precise para tratarlo.

El médico puede retirarle del estudio en cualquier momento si lo considera oportuno para su salud.

### 7. PREGUNTAS Y PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS

Todas las preguntas relativas al estudio, puede dirigirlas al anestesiólogo en el momento que usted considere oportuno.

### 8. CONFIDENCIALIDAD

En todo momento se respetará su anonimato y confidencialidad. Los datos médicos recogidos en este estudio podrán ser publicados por el investigador en alguna revista médica, con el fin de dar a conocer la información científica obtenida, aunque nunca utilizará su nombre ni señas que puedan identificarle. Respecto a sus datos personales, estos serán tratados conforme a lo especificado en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter personal. Salvo que sea requerido por ley, únicamente su médico o colaboradores, el Comité Ético de investigación clínica y el Ministerio de Sanidad y Consumo (Agencia Española del Medicamento), podrán acceder a su identidad, siempre de forma completamente profesional y con la ayuda del médico investigador.

Aunque decida no participar en el estudio, deseamos agradecerle su interés.

## ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO
--------------------------------------

**TÍTULO DEL ESTUDIO:**

**VARIABILIDAD GENÉTICA Y SUSCEPTIBILIDAD AL DOLOR  
POSTOPERATORIO EN CMA TRAS EL EMPLEO DE TRAMADOL-  
PARACETAMOL**

Yo, .....

(Nombre y apellidos del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información tanto oral como escrita sobre el estudio por el investigador principal, Don Miguel Vte. Sánchez Hernández.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- cuando quiera
- sin tener que dar explicaciones
- sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

.....

.....

Fecha: .....

Ejemplar para el paciente



## ANEXO 3

De: Servicio de Anestesiología y Reanimación

A: Comité de ensayos clínicos.

Estimados señores:

Les enviamos esta carta para poner en su conocimiento que Don Miguel Vicente Sánchez Hernández perteneciente al Servicio de Anestesiología y Reanimación va a iniciar un trabajo de investigación dirigido por el Prof. Clemente Muriel Villoria en relación con la tesis doctoral que lleva el Título “Estudio de variabilidad genética y susceptibilidad al dolor postoperatorio en pacientes de cirugía mayor ambulatoria tras el empleo de la combinación tramadol (37,5 mg)- paracetamol (325mg)”.

El objetivo del estudio es determinar si la eficacia de la combinación tramadol-paracetamol está influenciada por las variaciones genéticas individuales. Para ello se realizará a cada paciente una extracción de 5 cc de sangre previa a la cirugía para posteriormente determinar las variaciones en los genes metabolizadores del tramadol y el acetaminofen (CYP2D6,CYP3A4,CYP1A1,CYP2E1,GSTM,GSTT,GSTP). Así mismo se realizará un control del dolor postoperatorio intrahospitalario y posteriormente domiciliario mediante llamada telefónica, a las 12, 24, 36 horas de la intervención, así como a la semana, mediante escala analógico visual y grado de satisfacción.

Previo a la inclusión del paciente en el estudio se informará al paciente de forma oral y escrita de todo lo referente al estudio y se solicitará su conformidad por escrito. Para aclarar cualquier duda les adjuntamos copia por escrito de los siguientes documentos:

- Consentimiento informado (copia para el enfermo)
- Consentimiento informado (copia para el investigador)
- Protocolo de tesis.

Esperamos que tras haber analizado la documentación presentada nos concedan su conformidad para la realización de dicho estudio. Así mismo quedamos a su entera disposición para aclarar cualquier duda en relación al mismo.

Atentamente:

Miguel Vte Sánchez Hernández

Clemente Muriel Villoria



# BIBLIOGRAFIA

- 1.- Heinz G, Gustavo G. 3000 Años de la Historia de la Medicina. 1986.
- 2.- Nicoll, J.H. 1909. The surgery of infance. Br Med J, 2:753-4.
- 3.- Farquharson, E.L. 1955. Early ambulation with special reference to herniorraphy as an outpatient procedure. Lancet, 1:517-19.
- 4.- Cohen, D.D.; Dillon, J.B. 1966. Anesthesia for outpatient surgery. JAMA, 26:1114-16.
- 5.- Ford, J.L.; Reed, W.A. 1969. The surgicenter: an innovation in the delivery and costof medical care. Arizona Medicine. 26:801-4.
- 6.- Velez, A; Pardo, G. Investigación de modelos de atención encirugía: programa "Sistema de Cirugía Simplificada" *Educ. Méd. Salud*, Vol. 18, No. 3 (1984)
- 7.- Davis, J.E. Major Ambulatory Surgery. 1986. Publisher: Lippincott Williams & Wilkins. ISBN10: 0683023411.
- 8.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Cirugía Mayor Ambulatoria. Guía de Organización y Funcionamiento. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 1992
- 9.- Rivera, J; Giner, M. Cirugia Mayor Ambulatoria: Estudio piloto. Cir. Esp. 1988.
- 10.- Comisión para la elaboración de pautas y recomendaciones para el desarrollo de la Cirugia Mayor Ambulatoria. Soc. Cat. De Cirugía 1992.
- 11.- Warfield C. A history of pain relief. Hosp Pract, 1988;7: 121.
- 12.- Pregler JL; Kapur PA. The development of ambulatory anesthesiaand future challenges. Anesthesiol. Clin. North America 2003; 21 (2): 207-28.
- 13.- Macario A; Weinger M; Truong P; Lee M. Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel expert anesthesiologist. Anesth Analg 1999; 88 (5): 1085-91.
- 14.- McHugh GA; Thoms GM. The management of pain following day-case surgery. Anesth Analg 2002; 95 (3): 627-34.

- 15.- Pavlin DJ; Chen C; Penaloza DA; Polissar NL; Bukley FP. Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002; 95 (3): 627-34.
- 16.- Mattila K; Toivonen J; Janhunen L; Rosenberg PH; Hynynen M: Postdischarge symptoms after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2005; 102 (6): 1643-50.
- 17.- Beauregard L; Pomp A; Choiniere M. Severity and impact of pain after day-surgery. *Can J Anaesth* 1998; 45 (4): 304-11.
- 18.- Rawal N; Haylander J; Nydahl PA; Olofsson I; Gupta A. Suevey of postoperative analgesia following ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41 (8): 1017-22.
- 19.- Chung F; Ritchie E; Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1997; 85(4): 808-6.
- 20.- McGrath B; Elgendy H; Chung F; Kamming D; Curti B. Thirty percent of patients have moderate to severe pain 24 hr after ambulatory surgery: survey of 5.703 patients. *Can J Anaesth* 2004; 51 (4): 886-91.
- 21.-International Association of the Study of Pain. IASP pain terminology: pain [online]. Available from URL: <http://www.iasp-pain.org> [Accessed 2010 Jun 2]
- 22.-Langford RM. Pain management today: what have we learned? *Clin Rheumatol* 2006; 25Suppl. 1: S2–8.
- 23.-Varrassi G, Müller-Schwefe G, Pergolizzi J, et al. Pharmacological treatment of chronic pain: the need for CHANGE. *Curr Med Res Opin* 2010 May; 26(5): 1231–45
- 24.- Raffa R. Pharmacological aspects of successful long-term analgesia. *Clin Rheumatol* 2006; 25Suppl. 1: S9–15
- 25.- McClellan K, Scott LJ. Tramadol/paracetamol. *Drugs* 2003; 63(11): 1079–86; discussion 1087-8
- 26.- Mattia C, Coluzzi F, Sarzi Puttini P, et al. Paracetamol/tramadol association: the easy solution for mild-moderate pain. *Minerva Med* 2008 Aug; 99(4): 369–90

- 27.-Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60(1): 139–76
- 28.- Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther* 2006 Jan; 79(1): 9–19
- 29.- Anderson BJ. Paracetamol (acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 2008 Oct; 18(10): 915–21
- 30.- Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 2005; 12(1): 46–55
- 31.- Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(13): 879–923
- 32.- Grünenthal Ltd. Tramacet (tramadol/paracetamol) 37.5 mg/325 mg film-coated tablets [online]. Available from URL: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/22196/SPC/Tramacet+37.5+mg++325+mg+film-coated+tablets/> [Accessed 2010 May 24]
- 34.- Raffa RB, Friderichs E, Reiman W, et al. Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an ‘atypical’ opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(1): 275–85
- 35.-Stamer UM, Stuber F. Pharmacogenomics and perioperative medicine: implications for modern clinical practice [letter]. *Can J Anaesth* 2009 Jun; 56(6): 467–8; author reply 468
- 36.- Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, et al. Antinociceptive mechanism of action of paracetamol [in French]. *Drugs* 2003; 63 Spec Issue no. 2: 1–4
- 37.- Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. *Life Sci* 1996; 58(2): PL23–8
- 38.- Filitz J, Ihmsen H, Gunther W, et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain* 2008 Jun; 136(3): 262–70

- 39.- Pickering G, Estrade M, Dubray C. Comparative trial of tramadol/paracetamol and codeine/paracetamol combination tablets on the vigilance of healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 2005 Dec; 19(6): 707–11
- 40.- Desmeules J, Rollason V, Piguet V, et al. Clinical pharmacology and rationale of analgesic combinations. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2003; 28: 7–11
- 41.- Grünenthal Ltd. Tramacet (tramadol/paracetamol) 37.5/325 mg effervescent tablets [online]. Available from URL: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/22691/SPC/Tramacet+37.5+mg+325+mg+effervescent+tablets/> [Accessed 2010 Jul 16]
- 42.- Grünenthal. Public assessment report (scientific discussion): Zaldiar or Ixprim (tramadol/paracetamol) 37.5mg/325mg effervescent tablets (FR/H/211-212/02/DC). Levallois-Perret: Grünenthal, 2008
- 43.- Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996 Dec; 60(6): 636–44
- 44.- Fricke JRJ, Karim R, Jordan D, et al. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin Ther* 2002 Jun; 24(6): 953–68
- 45.- Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther* 2002 Feb; 24(2): 282–97
- 46.- Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, et al. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet®) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004 Jan; 31(1): 150–6
- 47.- Bourne MH, Rosenthal NR, Xiang J, et al. Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain [published erratum appears in *Am J Orthop* 2006 Sep; 35 (9): 410]. *Am J Orthop* 2005 Dec; 34(12): 592–7

- 48.- Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg* 2004 Apr; 187(4): 521–7
- 49.- Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003 Apr; 25(4): 1123–41
- 50.- Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, et al. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004 Dec; 31(12): 2454–63
- 51.- Bennett RM, Kamin M, Karim R, et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003 May; 114(7): 537–45
- 52.- Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2007 Jan; 23(1): 147–61
- 53.- Hewitt DJ, Todd KH, Xiang J, et al. Tramadol/acetaminophen or hydrocodone/acetaminophen for the treatment of ankle sprain: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007 Apr; 49(4): 468–80
- 54.- Perrot S, Krause D, Crozes P, et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325mg/37.5mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clin Ther* 2006 Oct; 28(10): 1592–606
- 55.- Lee EY, Lee EB, Park BJ, et al. Tramadol 37.5-mg/acetaminophen 325-mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2006 Dec; 28(12): 2052–60

- 56.- Fricke JRJ, Hewitt DJ, Jordan DM, et al. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain* 2004 Jun; 109(3): 250–7
- 57.- Cha BY, Ko KS, Kim DS, et al. Comparison of the analgesic efficacy and safety between tramadol/acetaminophen combination tablet (Ultracet) and gabapentin for the treatment of painful diabetic neuropathy: multicenter, randomized, open comparative study [abstract no. O-0218]}. 20th World Diabetes Congress; 2009 Oct 18–22; Montreal (QC)
- 58.- Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 2002 Feb; 23(2): 121–30
- 59.- Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001 Sep; 23(9): 1429–45
- 60.- Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache* 2005 Nov 31; 45(10): 1317–27
- 61.- Rawal N, Langford R, on behalf of the ZAL-06 Study Group. Paracetamol and tramadol combination tablets (Zaldair®) for the treatment of pain in day-care hand surgery patients: a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy study [abstract]. 3rd World Congress World Institute of Pain; 2004 Sep 21–25; Barcelona
- 62.- Jung YS, Kim DK, Kim MK, et al. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. *Clin Ther* 2004 Jul; 26(7): 1037–45
- 63.- Serrie A, Ganry H, Creuzé A, et al. Données épidémiologiques d'efficacité et de tolérance de l'association fixe paracétamol (325 mg) tramadol (37,5 mg) (Zaldiar®): dans le traitement des douleurs modérées à intenses, en pratique de ville (étude ELZA). *Rhumatos* 2008 Sep; Book 3, Vol 5(40): 1–12

- 64.-Serrie A, Jouve E, Creuze A, et al. Efficacy and safety of paracetamol (325 mg)-tramadol (37.5mg) combination (PTC) in elderly patients: a PMS in general practice [abstract no. 616]. *Eur J Pain* 2009; 13Suppl. 1: S179
- 65.- Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog* 2001; 48(3): 79–81
- 66.- Alwine LK on behalf of the TRAMAP-ANAG-006 Study Group. Long-term (2-year) analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen tablets [abstract no. POS-301 plus poster]. *Annual European Congress of Rheumatology*; 2000 Jun 20-24; Nice
- 67.- Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu SC, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc* 2004 Mar; 52(3): 374–80
- 68.- Janssen Korea Ltd. A study on the safety and effectiveness of tramadol 37.5 mg/acetaminophen 325 mg versus gabapentin in diabetic neuropathic pain [ClinicalTrials.gov identifier NCT00634543]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: <http://clinicaltrials.gov> [Accessed 2010 May 19]
- 69.- Tavassoli N, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, et al. Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmaco-vigilance system with three step 2 analgesic drugs: dextro-propoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol). *Br J Clin Pharmacol* 2009 Sep; 68(3): 422–6
- 70.- Choi CB, Song JS, Kang YM, et al. A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, add-on study of the effects of titration on tolerability of tramadol/acetaminophen combination tablet in Korean adults with knee osteoarthritis pain. *Clin Ther* 2007 Jul; 29(7): 1381–9
- 71.- European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends withdrawal of dextropropoxyphene-containing medicines [media release]. 25 Jun 2009 [online]. Available from URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pr/40106209en.pdf>

72.- World Health Organization. WHO normative guidelines on pain management: report of a Delphi Study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by WHO [online]. Available from URL:[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/delphi\\_study\\_pain\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/delphi_study_pain_guidelines.pdf) [Accessed 2010 Jun 2]

73.- European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. Postoperative pain management — good clinical practice: general recommendations and principles for successful pain management [online]. Available from URL: <http://www.esraeurope.org/PostoperativePainManagement.pdf> [Accessed 2010 Jun 2]

74.- Van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al. on behalf of the COST B13 Working Group on guidelines for the management of acute low back pain in primary care. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006 Mar; 15Suppl. 2: S169–91

75.- Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol* 2006; 25Suppl. 1: S22–9

76.- Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology (Oxford)* 2006 Sep; 45(9): 1167–9

77.- Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology (Oxford)* 2009 Apr; 48(4): 436–9

78.- Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008 Apr; 67(4): 536–41

79.- Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009 Sep; 16(9): 968–81

- 80.- European Association of Urology. Guidelines on pain management [online]. Available from URL: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Pain%20Management%202010.pdf> [Accessed 2010 Jun 2]
- 81.- Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C on behalf of the COST B13 Working Group on guidelines for chronic low back pain. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006 Mar; 15Suppl 2: S192–300
- 82.- Jost L, Roila F, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2009 May; 20Suppl. 4: iv170–3
- 83.- World Health Organization. WHO's pain ladder [online]. Available from URL: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/index.html> [Accessed 2010 Jun 4]
- 84.- Schug SA. The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. *Ther Clin Risk Manage* 2007; 3(5): 717–23
- 85.- Trescot AM, Datta S, Lee M, et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008 Mar; 11(2 Suppl.): S133–53
- 86.- Flake ZA, Scalley RD, Bailey AG. Practical selection of antiemetics. *Am Fam Physician* 2004 Mar 1; 69(5): 1169–74
- 87.- National Institute for Health and Clinical Excellence. Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings [online]. Available from URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12948/47949/47949.pdf> [Accessed 2010 Jun 3]
- 88.- Myles PS, Power I. Clinical update: postoperative analgesia. *Lancet* 2007 Mar 10; 369(9564): 810–2
- 89.- Schug SA. Combination analgesia in 2005 — a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. *Clin Rheumatol* 2006; 25Suppl. 1: s16–21
- 90.-Raffa RB, Clark-Vetri R, Tallarida RJ, et al. Combination strategies for pain management. *Expert Opin Pharmacother* 2003 Oct; 4(10): 1697–708

- 91.-Meyer U. Genotype or phenotype: the definition of a pharmacogenetic polymorphism. *Pharmacogenetics* 1991; 1: 66-67.
- 92.- Duan J, Wainwright M, Comeron J, Sai-tou N, Sanders A, Gelernter J, Gejman P. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 205-216.
- 93.- Betticher D, Thatcher N, Altermatt H, Hoban P, Ryder W, Heighway J. Alternative splicing produces a novel cyclin D1 transcript. *Oncogene* 1995; 11: 1005-1011.
- 94.- Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25 (5): 402–409.
- 95.- King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med* 2011; 25 (5): 454–470.
- 96.- Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006; 32 (4): 304–315.
97. Riley J, Ross JR, Rutter D et al. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer* 2006; 14 (1): 56–64.
- 98.- Matthes HW, Maldonado R, Simonin F et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature* 1996; 383 (6603): 819–823.
- 99.- Ross JR, Riley J, Quigley C, Welsh KI. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioid switching in cancer patients. *Oncologist* 2006; 11 (7): 765–773.

- 100.- DeLander GE, Mosberg HI, Porreca F. Involvement of adenosine inantinociception produced by spinal or supraspinal receptor-selectiveopioid agonists: dissociation from gastrointestinal effects in mice. *JPharmacol Exp Ther* 1992; 263 (3): 1097–1104.
- 101.- Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al. Strategies to manage the adverseeffects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001;19 (9): 2542–2554.
- 102.- Mark J. + $\kappa$ Opioid receptors and analgesia. *Trends Pharmacol Sci* 1990;11 (2): 70–76.
- 103.- Binning AR, Przesmycki K, Sowinski P et al. A randomised controlledtrial on the efficacy and side-effect profile (nausea/vomiting/sedation) ofmorphine-6-glucuronide versus morphine for post-operative pain reliefafter major abdominal surgery. *Eur J Pain* 2011; 15 (4): 402–408.
- 104.- Leandro-Garcia LJ, Leskela S, Montero-Conde C et al. Determinationof CYP2D6 gene copy number by multiplex polymerase chain reactionanalysis. *Anal Biochem* 2009; 389 (1): 74–76.
- 105.- Lotsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29 (5Suppl): S10–S24.
- 106.- Sindrup SH, Brosen K, Bjerring P et al. Codeine increases pain thresholds to copper vapor laser stimuli in extensive but not poormetabolizers of sparteine. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48 (6): 686–693.
- 107.- Persson K, Sjostrom S, Sigurdardottir I, Molnar V, Hammarlund-Udenaes M, Rane A. Patient-controlled analgesia (PCA) with codeinefor postoperative pain relief in ten extensive metabolisers and one poormetaboliser of dextromethorphan. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39 (2):182–186.

- 108.- Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007; 7 (4): 257–265.
16. Madadi P, Koren G, Cairns J et al. Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician* 2007; 53 (1): 33–35.
- 109.- Samer CF, Daali Y, Wagner M et al. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol* 2010; 160 (4): 919–930.
- 110.- Stamer UM, Lehnen K, Hothker F et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 105 (1–2): 231–238.
- 111.- Thompson CM, Wojno H, Greiner E, May EL, Rice KC, Selley DE. Activation of G-proteins by morphine and codeine congeners: insights to the relevance of O- and N-demethylated metabolites at mu- and delta-opioid receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308 (2): 547–554.
- 112.- Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64 (6): 603–611.
- 113.- Samer CF, Daali Y, Wagner M et al. The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *Br J Pharmacol* 2010; 160 (4): 907–918.
- 114.- Gronlund J, Saari TI, Hagelberg NM, Neuvonen PJ, Olkkola KT, Laine K. Exposure to oral oxycodone is increased by concomitant inhibition of CYP2D6 and 3A4 pathways, but not by inhibition of CYP2D6 alone. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70 (1): 78–87.

- 115.- Andreassen TN, Eftedal I, Klepstad P et al. Do CYP2D6 genotypes reflect oxycodone requirements for cancer patients treated for cancer pain? A cross-sectional multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68 (1): 55–64.
- 116.- Kim E, Choi CB, Kang C, Bae SC. Adverse events in analgesic treatment with tramadol associated with CYP2D6 extensive-metaboliser and OPRM1 high-expression variants. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (10): 1889–1890.
- 117.- Zhang W, Yuan JJ, Kan QC et al. Influence of CYP3A5\*3 polymorphism and interaction between CYP3A5\*3 and CYP3A4\*1G polymorphisms on post-operative fentanyl analgesia in Chinese patients undergoing gynaecological surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28 (4):245–250.
- 118.- Zhang W, Chang YZ, Kan QC et al. CYP3A4\*1G genetic polymorphism influences CYP3A activity and response to fentanyl in Chinese gynecologic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66 (1): 61–66.
- 119.- Burchell B, Coughtrie MW. UDP-glucuronosyltransferases. *Pharmacol Ther* 1989; 43 (2): 261–289.
- 120.- Innocenti F, Liu W, Fackenthal D et al. Single nucleotide polymorphism discovery and functional assessment of variation in the UDP-glucuronosyltransferase 2B7 gene. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18(8): 683–697.
- 121.- Duguay Y, Baar C, Skorpen F, Guillemette C. A novel functional polymorphism in the uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 promoter with significant impact on promoter activity. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75 (3): 223–233.
- 122.- Andersen G, Christrup L, Sjogren P. Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment: an update. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25 (1): 74–91.

- 123.- Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp PharmacolPhysiol* 2000; 27 (7): 524–528.
- 124.- Sawyer MB, Innocenti F, Das S et al. A pharmacogenetic study of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 in patients receiving morphine [ast]. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73 (6): 566–574.
- 125.- Rutter D. The pharmacogenetics of morphine metabolism. London, UK: University of London, 2008.
- 126.- Campa D, Gioia A, Tomei A, Poli P, Barale R. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83 (4): 559–566.
- 127.- Lotsch J, von Hentig N, Freynhagen R et al. Cross-sectional analysis of the influence of currently known pharmacogenetic modulators on opioid therapy in outpatient pain centers. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19 (6): 429–436.
- 128.- Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L et al. The antinociceptive effect and adverse drug reactions of oxycodone in human experimental pain in relation to genetic variations in the OPRM1 and ABCB1 genes. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24 (4): 517–524.
- 129.- Coulbault L, Beaussier M, Verstuyft C et al. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79 (4): 316–324.
- 130.- Ross JR, Riley J, Taegetmeyer AB et al. Genetic variation and response to morphine in cancer patients: catechol-O-methyltransferase and multidrug resistance-1 gene polymorphisms are associated with central side effects. *Cancer* 2008; 112 (6): 1390–1403.

- 131.- Green H, Soderkvist P, Rosenberg P, Horvath G, Peterson C. mdr-1 single nucleotide polymorphisms in ovarian cancer tissue: G2677T/A correlates with response to paclitaxel chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (3 Pt 1): 854–859.
- 132.- Tanabe M, Ieiri I, Nagata N et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297 (3):1137–1143.
- 133.- Meng F, Xie GX, Thompson RC et al. Cloning and pharmacological characterization of a rat kappa opioid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90 (21): 9954–9958.
- 134.- Wang JB, Imai Y, Eppler CM, Gregor P, Spivak CE, Uhl GR. Mu opioid receptor: cDNA cloning and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90 (21): 10230–10234.
- 135.- Dietis N, Rowbotham DJ, Lambert DG. Opioid receptor subtypes: factor artifact? *Br J Anaesth* 2011; 107 (1): 8–18.
- 136.- Jordan BA, Trapaidze N, Gomes I, Nivarthi R, Devi LA. Oligomerization of opioid receptors with beta 2-adrenergic receptors: a role in trafficking and mitogen-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98 (1): 343–348.
- 137.- Gomes I, Jordan BA, Gupta A, Trapaidze N, Nagy V, Devi LA. Heterodimerization of mu and delta opioid receptors: a role in opiate synergy. *J Neurosci* 2000; 20 (22): RC110.
- 138.- Jordan BA, Devi LA. G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function. *Nature* 1999; 399 (6737): 697–700.
- 139.- Sia AT, Lim Y, Lim EC et al. A118G single nucleotide polymorphism of human mu-opioid receptor gene influences pain perception and patient-controlled intravenous morphine consumption after intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology* 2008; 109 (3):520–526.

- 140.- Chou WY, Yang LC, Lu HF et al. Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50 (7): 787–792.
- 141.- Chou WY, Wang CH, Liu PH, Liu CC, Tseng CC, Jawan B. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 2006; 105 (2): 334–337.
- 142.- Janicki PK, Schuler G, Francis D et al. A genetic association study of the functional A118G polymorphism of the human mu-opioid receptor gene in patients with acute and chronic pain. *Anesth Analg* 2006; 103(4): 1011–1017.
- 143.- Klepstad P, Rakvag 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): 1232–1239.
- 144.- Walter C, Lotsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment. *Pain* 2009; 146 (3): 270–275.
53. Klepstad P, Fladvad T, Skorpen F et al. Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: a European genetic association study of 2294 cancer pain patients. *Pain* 2011; 152 (5): 1139–1145.
- 145.- Kolesnikov Y, Gabovits B, Levin A, Voiko E, Veske A. Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesth Analg* 2011; 112 (2): 448–453.
- 146.- Zhang W, Yuan JJ, Kan QC, Zhang LR, Chang YZ, Wang ZY. Study of the OPRM1 A118G genetic polymorphism associated with postoperative nausea and vomiting induced by fentanyl intravenous analgesia. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77 (1): 33–39.

- 147.- Quelle FW, Shimoda K, Thierfelder W et al. Cloning of murine Stat6 and human Stat6, Stat proteins that are tyrosine phosphorylated in responses to IL-4 and IL-3 but are not required for mitogenesis. *MolCell Biol* 1995; 15 (6): 3336–3343.
- 148.- Kraus J, Borner C, Giannini E et al. Regulation of mu-opioid receptor gene transcription by interleukin-4 and influence of an allelic variation within a STAT6 transcription factor binding site. *J Biol Chem* 2001; 276 (47): 43901–43908.
- 149.- Ross JR, Rutter D, Welsh K et al. Clinical response to morphine in cancer patients and genetic variation in candidate genes. *Pharmacogenomics J* 2005; 5 (5): 324–336.
- 150.- Steele AD, Szabo I, Bednar F, Rogers TJ. Interactions between opioid and chemokine receptors: heterologous desensitization. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13 (3): 209–222.
- 151.- Zhang Y, Xiong W, Lin X, Ma X, Yu LC. Receptor trafficking induced by mu-opioid-receptor phosphorylation. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33 (8): 1192–1197.
- 152.- Zaki PA, Keith DE Jr, Brine GA, Carroll FI, Evans CJ. Ligand-induced changes in surface mu-opioid receptor number: relationship to G protein activation? *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292 (3): 1127–1134.
153. Bohn LM, Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, Peppel K, Caron MG, Lin FT. Enhanced morphine analgesia in mice lacking beta-arrestin2. *Science* 1999; 286 (5449): 2495–2498.
- 154.- Bohn LM, Gainetdinov RR, Lin FT, Lefkowitz RJ, Caron MG. Mu-opioid receptor desensitization by beta-arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence. *Nature* 2000; 408 (6813): 720–723.
- 155.- Jiang B, Shi Y, Li H, Kang L, Ma L. Decreased morphine analgesia in rat overexpressing beta-arrestin 2 at periaqueductal gray. *Neurosci Lett* 2006; 400 (1–2): 150–153.

- 156.- Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003; 299 (5610): 1240–1243.
- 157.- Rakvag TT, Klepstad P, Baar C et al. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain* 2005; 116 (1–2):73–78.
- 158.- Laugsand EA, Fladvad T, Skorpen F et al. Clinical and genetic factors associated with nausea and vomiting in cancer patients receiving opioids. *Eur J Cancer* 2011; 47 (11): 1682–1691.
- 159.- Truong DD. Tolcapone: review of its pharmacology and use as adjunctive therapy in patients with Parkinson's disease. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 109–113.
- 160.- Junger H, Sorkin LS. Nociceptive and inflammatory effects of subcutaneous TNFalpha. *Pain* 2000; 85 (1–2): 145–151.
- 161.- Vale ML, Marques JB, Moreira CA et al. Antinociceptive effects of interleukin-4, -10, and -13 on the writhing response in mice and zymosan -induced knee joint incapacitation in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304 (1): 102–108.
- 162.- Uceyler N, Rogausch JP, Toyka KV, Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology* 2007; 69 (1): 42–49.
- 163.- Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (6): 753–760.
- 164.- Uceyler N, Eberle T, Rolke R, Birklein F, Sommer C. Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome. *Pain* 2007; 132 (1–2): 195–205.

- 165.- Watkins LR, Hutchinson MR, Ledeboer A, Wieseler-Frank J, Milligan ED, Maier SF. Norman Cousins Lecture. Glia as the “bad guys”: implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. *Brain Behav Immun* 2007; 21 (2): 131–146.
- 166.- Hutchinson MR, Coats BD, Lewis SS et al. Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia. *Brain Behav Immun* 2008; 22 (8): 1178–1189.
- 167.- Reyes-Gibby CC, Spitz M, Wu X et al. Cytokine genes and pain severity in lung cancer: exploring the influence of TNF-alpha-308G/A and IL6-174G/C and IL8-251T/A. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (12): 2745–2751.
- 168.- Reyes-Gibby CC, El OB, Spitz MR et al. The influence of tumor necrosis factor-alpha -308G/A and IL-6 -174G/C on pain and analgesia response in lung cancer patients receiving supportive care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (11): 3262–3267.
- 169.- Bayley JP, Ottenhoff TH, Verweij CL. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes Immun* 2004; 5 (5): 315–329.
- 170.- Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, Tannock IF. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8 (11): 887–899.
- 171.- Grutters JC, Sato H, Pantelidis P et al. Increased frequency of the uncommon tumor necrosis factor -857T allele in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (8): 1119–1124.
- 172.- Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94 (7): 3195–3199.

- 173.- Teuffel O, Ethier MC, Beyene J, Sung L. Association between tumor necrosis factor-alpha promoter-308 A/G polymorphism and susceptibility to sepsis and sepsis mortality: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38 (1): 276–282.
- 174.- Fan W, Maoqing W, Wangyang C et al. Relationship between the polymorphism of tumor necrosis factor-alpha-308G>A and susceptibility to inflammatory bowel diseases and colorectal cancer: a meta-analysis. *Eur J Hum Genet* 2011; 19 (4): 432–437.
- 175.- De Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, Booij LH, De Deyne CS, Heylen RJ. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesth Analg* 2003; 96 (4): 1096–1103.
- 176.- Bianchi M, Maggi R, Pimpinelli F et al. Presence of a reduced opioid response in interleukin-6 knock out mice. *Eur J Neurosci* 1999; 11 (5): 1501–1507.
- 177.- Reyes-Gibby CC, Shete S, Yennurajalingam S et al. Genetic and nongenetic covariates of pain severity in patients with adenocarcinoma of the pancreas: assessing the influence of cytokine genes. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38 (6): 894–902.
- 178.- Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011; 25 (5): 504–515.
- 179.- Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvag T et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain* 2007; 130 (1–2): 25–30.
- 180.- Arendt-Nielsen L, Olesen AE, Staahl C et al. Analgesic efficacy of peripheral kappa-opioid receptor agonist CR665 compared to oxycodone in a multi-modal, multi-tissue experimental human pain model: selective effect on visceral pain. *Anesthesiology* 2009; 111 (3): 616–624.
- 181.- Zondervan KT, Cardon LR. The complex interplay among factors that influence allelic association. *Nat Rev Genet* 2004; 5 (2): 89–100.

- 182.- Belfer I, Wu T, Kingman A, Krishnaraju RK, Goldman D, MaxMB. Candidate gene studies of human pain mechanisms: methods for optimizing choice of polymorphisms and sample size. *Anesthesiology* 2004; 100 (6): 1562–1572.
- 183.- Cordell HJ. Detecting gene-gene interactions that underlie human diseases. *Nat Rev Genet* 2009; 10 (6): 392–404.
- 184.- Pedersen RS, Damkier P, Brosen K. Tramadol as a new probe for cytochrome P450 2D6 phenotyping: a population study. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77 (6): 458–467.
- 185.- Fujita K, Ando Y, Yamamoto W et al. Association of UGT2B7 and ABCB1 genotypes with morphine-induced adverse drug reactions in Japanese patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65(2): 251–258.
- 186.- Landau R, Kern C, Columb MO, Smiley RM, Blouin JL. Genetic variability of the mu-opioid receptor influences intrathecal fentanyl analgesia requirements in laboring women. *Pain* 2008; 139 (1): 5–14.
- 187.- James, L. P., Mayeux, P. R., Hinson, J. A. (2003). Acetaminophen induced hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos* 31:1499–1506.
- 188.- Prescott, L. F. (1983). Paracetamol overdose: pharmacological considerations and clinical management. *Drugs* 25:290–314.
- 189.- Josephy, D. P. (2005). The molecular toxicology of acetaminophen. *Drug Metab Rev* 37:581–594.
- 190.- Larson, AM, Polson, J, Fontana, RJ, Davern, TJ, Lalani, E, Hynan, LS, et al., and the Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 42:1364–1372.
- 191.- Nelson, S. D., Forte, A. J., Dahlin, D. C. (1980). Lack of evidence for N-hydroxyacetaminophen as a reactive metabolite of acetaminophen in vitro. *Biochem Pharmacol* 29:1617–1620.

- 192.-Hinson, J. A., Pohl, L. R., Gillette, J. R. (1979). N-hydroxyacetaminophen: a microsomal metabolite of N-hydroxyphenacetin but apparently not of acetaminophen. *Life Sci* 24:2133–2138.
- 193.-Hinson, J. A., Roberts, D. W., James, L. P. (2010). Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol* 196:369–405.
- 194.-Meredith, T. J., Prescott, L. F., Vale, J. A. (1986). Editorial: why do patients still die from paracetamol poisoning. *Br Med J* 293:345–346.
- 195.-Jalan, R., Williams, R., Bernuau, J. (2006). Paracetamol: are therapeutic doses entirely safe? *Lancet* 368:2195–2196.
- 196.-Watkins, P. B., Kaplowitz, N., Slattery, J. T., Colonese, C. R., Colucci, S. V., Stewart, P. W., et al. (2006). Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized, controlled trial. *JAMA* 296:87–93.
- 197.-Harrill, A. H., Watkins, P. B., Su, S., Ross, P. K., Harbourt, D. E., Stylianou, I. M., et al. (2009). Mouse population-guided resequencing reveals that variants in CD44 contribute to acetaminophen-induced liver injury in humans. *Genome Res* 19:1507–1515.
- 198.-Critchley, J. A. J. H., Critchley, L. A. H. P., Anderson, J., Tomlinson, B. (2005). Differences in the single-oral-dose pharmacokinetics and urinary excretion of paracetamol and its conjugates between Hong Kong Chinese and Caucasian subjects. *J Clin Pharm Ther* 30:179–184.
- 199.-Yin, O. Q., Tomlinson, B., Chow, A. H., Chow, M. S. (2001). Pharmacokinetics of acetaminophen in Hong Kong Chinese subjects. *Int J Pharm* 222:305–308.
- 200.-Jones, A. (2002). Over-the-counter analgesics: a toxicology perspective. *Am J Ther* 9:245–257.

- 201.-Tankaniltert, J., Morales, N. P., Howard, T. A., Fucharoen, P., Ware, R. E., Fucharoen, S., et al. (2007). Effects of combined UDPglucuronosyltransferase (UGT) 1A1\*28 and 1A6\*2 on paracetamol pharmacokinetics in beta-thalassemia/HbE. *Pharmacology* 79:97–103.
- 202.-Adjei, A. A., Gaedigk, A., Simon, S. D., Weinshilboum, R. M., Leeder, J. S. (2008). Interindividual variability in acetaminophen sulfation by human fetal liver: implications for pharmacogenetic investigations of drug-induced birth defects. *Birth Defects Res (Part A)* 82:155–165.
- 203.- Patel, M., Tang, B. K., Kalow, W. (1992). Variability of acetaminophen metabolism in Caucasians and Orientals. *Pharmacogenetics* 2:38–45.
- 204.-Prescott, L. F., Critchley, J. A. J. H. (1983). The treatment of acetaminophen poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 23:87–101.
- 205.-Nelson, S. D., Bruschi, S. A. (2007). Mechanisms of acetaminophen induced liver disease. In: Kaplowitz N., Deleve, L. D. (Eds.), *druginduced liver disease*, second ed. (pp 287–326. New York: Informa Healthcare.
- 206.- Dahlin, D. C., Miwa, G. T., Lu, A. Y., Nelson, S. D. (1984). *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine: a cytochrome P-450-mediated oxidationproduct of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81:1327–1331.
- 207.-Lohmann, W., Karst, U. (2008). Biomimetic modeling of oxidative drugmetabolism. Strategies, advantages, and limitations. *Anal BioanalChem* 391:79–96.
- 208.- Hinson, J. A., Roberts, D. W., Benson, R. W., Dalhoff, K., Loft, S., Poulsen, H. E. (1990). Mechanism of paracetamol toxicity. *Lancet* 335:732–732.
- 209.--Borne, R. F. (1995). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In:Foye, W. O., Lemke, T. L., Williams, D. A., (Eds.), *Principles of medicinal chemistry*, fourth edition (pp 544–545). Baltimore, Maryland, USA: Williams & Wilkins.

- 210.-Högestätt, E. D., Jonsson, B. A., Ermund, A., Andersson, D. A., Bjork, H., Alexander, J. P., et al. (2005). Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acetylphenolamine, AM404, via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 280:31405–31412.
- 211.-Mallet, C., Daulhac, L., Bonnefont, J., Ledent, C., Etienne, M., Chapuy, E., et al. (2008). Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain* 139:190–200.
- 212.-Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., Leone, S. (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 12(3–4):250–275.
- 213.-De Morais, S. M., Wells, P. G. (1988). Deficiency in bilirubin UDP-glucuronyl transferase as a genetic determinant of acetaminophen toxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 247:323–331.
- 214.-De Morais, S. M., Chow, S. Y., Wells, P. G. (1992a). Biotransformation and toxicity of acetaminophen in congenic RHA rats with or without a hereditary deficiency in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase. *Toxicol Appl Pharmacol* 117:81–87.
- 215.-Zaher, H, Buters, JT, Ward, JM, Bruno, MK, Lucas, AM, Stern, ST, et al. (1998). Protection against acetaminophen toxicity in CYP1A2 and CYP2E1 double-null mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 152: 193–199.
- 216.-Critchley, J. A. J. H., Nimmo, G. R., Gregson, C. A., Woolhouse, N. M., Precott, L. F. (1986). Intersubject and ethnic differences in paracetamol metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 22:649–657.
- 217.- Tukey, R. H., Strassburg, C. P. (2000). Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 40:581–616.
- 218.-Rauchschwalbe, S. K., Zühlendorf, M. T., Wensing, G., Kuhlmann, J. (2004). Glucuronidation of acetaminophen is independent of UGT1A1 promoter genotype. *Int J Clin Pharmacol Ther* 42:73–77.

- 219.-Bridger, S., Henderson, K., Glucksman, E., Ellis, A. J., Henry, J. A., Williams, R. (1998). Deaths from low-dose paracetamol poisoning. *BMJ* 316:1724–1725.
- 220.-De Morais, S. M., Uetrecht, J. P., Wells, P. G. (1992b). Decreased glucuronidation and increased bioactivation of acetaminophen in Gilbert's syndrome. *Gastroenterology* 102:577–586.
- 221.-Peters, W. H., Te Morsche, R. H., Roelofs, H. M. (2003). Combined polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and 1A6: implications for patients with Gilbert's syndrome. *J Hepatol* 38:3–8.
- 222.-Lampe, J. W., Bigler, J., Horner, N. K., Potter, J. D. (1999). UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A1\*28 and UGT1A6\*2) polymorphisms in Caucasians and Asians: relationships to serum bilirubin concentrations. *Pharmacogenetics* 9:341–349.
- 223.-Saeki, M., Saito, Y., Jinno, H., Sai, K., Kaniwa, N., Ozawa, S., et al. (2005). Genetic polymorphisms of UGT1A6 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet* 20:85–90.
- 224.-Ciotti, M., Marrone, A., Potter, C., Owens, I. S. (1997). Genetic polymorphism in the human UGT1A6 (planar phenol) UDP-glucuronosyltransferase: pharmacological implications. *Pharmacogenetics* 7:485–495.
- 225.-Court, M. H., Duan, S. X., Moltke, L. L. V., Greenblatt, D. J., Patten, C. J., Miners, J. O., et al. (2001). Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes: identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms. *J Pharmacol Exp Ther* 299:998–1006.
- 226.-Girard, H., Villeneuve, L., Court, M. H., Fortier, L. C., Caron, P., mHao, Q., et al. (2006). The novel UGT1A9 intronic I399 polymorphism appears as a predictor of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin glucuronidation levels in the liver. *Drug Metab Dispos* 34:1220–1228.
- 227.-Xue, Y, Sun, D, Daly, A, Yang, F, Zhou, X, Zhao, M, et al. (2008). Adaptive evolution of UGT2B17 copy-number variation. *Am J Hum Genet* 83:337–346.
- 228.-Weinshilboum, R. M., Adjei, A. A. (2005). Sulfate conjugation: pharmacogenetics

and pharmacogenomics. In: Pacifici, G. M., Coughtrie, M. W. H. (Eds.), Human cytosolic sulfotransferases (pp 61–78). Boca Raton, Florida, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group.

229.-Reiter, C., Weinshilboum, R. M. (1982). Platelet phenol sulfotransferase activity: correlation with sulfate conjugation of acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther* 32:612–621.

230.-Jones, A. L., Hagen, M., Coughtrie, M. W., Roberts, R. C., Glatt, H. (1995). Human platelet phenol sulfotransferases: cDNA cloning, stable expression in V79 cells, and identification of a novel allelic variant of the phenol-sulfating form. *Biochem Biophys Res Commun* 208:855–862.

231.- Henderson, C. J., Wolf, C. R., Kitteringham, N., Powell, H., Otto, D., Park, B. K. (2000). Increased resistance to acetaminophen hepatotoxicity in mice lacking glutathione S-transferase pi. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:12741–12745.

232.-Raftogianis, R. B., Wood, T. C., Weinshilboum, R. M. (1999). Human phenol sulfotransferases *SULT1A2* and *SULT1A1*: genetic polymorphisms, allozyme properties, and human liver genotype-phenotype correlations. *Biochem Pharmacol* 58:605–616.

233.-Glatt, H. (2000). Sulfotransferases in the bioactivation of xenobiotics. *Chem Biol Interact* 129:141–170.

234.-Nagar, S., Walther, S., Blanchard, R. L. (2006). Sulfotransferase (*SULT*)1A1 polymorphic variants \*1, \*2, and \*3 are associated with altered enzymatic activity, cellular phenotype, and protein degradation. *Mol Pharmacol* 69:2084–2092.

235.-Carlini, E. J., Raftogianis, R. B., Wood, T. C., Jin, F., Zheng, W., Rebbeck, T. R., et al. (2001). Sulfation pharmacogenetics: *SULT1A1* and *SULT1A2* allele frequencies in Caucasian, Chinese, and African-American subjects. *Pharmacogenetics*. 2001; 11:57–68.

- 236.-Hebbring, SJ, Adjei, AA, Baer, JL, Jenkins, GD, Zhang, JP, Cunningham, JM, et al. (2007). Human SULT1A1 gene: copy number differences and functional implications. *Hum Mol Genet* 16:463–470.
- 237.- Thomae, B. A., Rifki, O. F., Theobald, M. A., Eckloff, B. W., Wieben, E. D., Weinshilboum, R. M. (2003). Human catecholamine sulfotransferase(SULT1A3) pharmacogenetics: functional genetic polymorphism. *J Neurochem* 87:809–819.
- 238.-Hildebrandt, M. A., Salavaggione, O. E., Martin, Y. N., Flynn, H. C., Jalal, S., Wieben, E. D., et al. (2004). Human SULT1A3 pharmacogenetics: gene duplication and functional genomic studies. *Biochem Biophys Res Commun* 321:870–878.
- 239.-Mitchell, J. R., Jollow, D. J., Potter, W. Z., Gillette, J. R., Brodie, B. B. (1973). Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther* 187:211–217.
- 240.-Hinson, J. A. (1980). Biochemical toxicology of acetaminophen. *Rev Biochem Toxicol* 2:103–129.
- 241.-Heard, K. J. (2008). Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *NEJM* 359:285–292.
- 242.-Raucy, J. L., Lasker, J. M., Lieber, C. S., Black, M. (1989). Acetaminophen-activation by human liver cytochromes P450IIE1 and P450IA2. *Arch Biochem Biophys* 271:270–283.
- 243.-Patten, C. J., Thomas, P. E., Guy, R. L., Lee, M. L., Gonzalez, F. J., Guengerich, F. P., et al. (1993). Cytochrome P450 enzymes involved in acetaminophen activation by rat and human liver microsomes and their kinetics. *Chem Res Toxicol* 16:511–518.
- 244.-Gonzalez, F. J. (2007). CYP2E1. *Drug Metab Dispos* 35:1–8.
- 245.-Molinoff, P. B., Ruddon, R. W. (Eds.). (1997). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ninth ed. New York: McGraw-Hill.

- 246.-Lee, S. S. T., Buters, J. T. M., Pineau, T., Fernandez-Salguero, P.,Gonzalez, F. J. (1996). Role of CYP2E1 in the hepatotoxicity of acetaminophen. *J Biol Chem* 271:12063–12067.
- 247.-Tonge, R. B., Kelly, E. J., Bruschi, S. A., Kalhorn, T., Eaton, D. L., Nebert, D. W., et al. (1998). Role of CYP1A2 in the hepatotoxicity of acetaminophen: investigation using Cyp1a2 null mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 153:102–108.
- 248.-Hayashi, S., Watanabe, J., Kawajiri, K. (1991). Genetic polymorphisms in the 5'-Xanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P450IIE1 gene. *J Biochem* 110:559–565.
- 249.-Haufroid, V., Buchet, J. P., Gardinal, S., Lison, D. (2002). Cytochrome P4502E1 phenotyping and the measurement of the chlorzoxazone metabolic ratio: assessment of its usefulness in workers exposed to styrene. *Int Arch Occup Environ Health* 75:453–458.
- 250.-Kato, S., Shields, P. G., Caporaso, N. E., Hoover, R. N., Trump, B. F., Sugimura, H., et al. (1992). Cytochrome P4502E1 genetic polymorphisms, racial variation, and lung cancer risk. *Cancer Res* 52:6712–6715.
- 251.- Oyama, T., Kawamoto, T., Mizoue, T., Sugio, K., Kodama, Y., Mitsudomi, T., et al. (1997). Cytochrome P4502E1 polymorphisms as a risk factor for lung cancer: in relation to p53 gene mutation. *Anticancer Res* 17:583–588.
- 252.-Wang, S. L., Lee, H., Chen, K. W., Tsai, K. J., Chen, C. Y., Lin, P. (1999). Cytochrome P4502E1 genetic polymorphisms and lung cancer in a Taiwanese population. *Lung Cancer* 26:27–34.
- 253.- Garte, S., Gaspari, L., Alexandrie, A. K., Ambrosone, C., Autrup, H., Autrup, J. L., et al. (2001). Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:1239–1248.

- 254.-Wu, X., Shi, H., Jiang, H., Kemp, B., Hong, W. K., Delclos, G. L., et al.(1997). Associations between cytochrome P4502E1 genotype,mutagen sensitivity, cigarette smoking, and susceptibility to lungcancer. *Carcinogenesis* 18:967–973.
- 255.-Persson, I., Johansson, I., Lou, Y. C., Yue, Q. Y., Duan, L. S.,Bertilsson, L., et al. (1999). Genetic polymorphism of xenobioticmetabolizing enzymes among Chinese lung cancer patients. *IntJ Cancer* 81:325–329.
- 256.-Chen, C. L., Liu, Q., Relling, M. V. (1996). Simultaneous characterizationof glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphismsby polymerase chain reaction in American whites and blacks.*Pharmacogenetics* 6:187–191.
- 257.-Chen, W., Koenigs, L. L., Thompson, S. J., Peter, R. M., Rettie, A. E.,Trager, W. F., et al. (1998). Oxidation of acetaminophen to its toxicquinone imine and nontoxic catechol metabolites by baculovirus-expressed and purified human cytochromes P450 2E1 and2A6. *Chem Res Toxicol* 11:295–301.
- 258.-Thummel, K. E., Lee, C. A., Kunze, K. L., Nelson, S. D., Slattery,J. T. (1993). Oxidation of acetaminophen to *N*-acetyl-pbenzoquinoneimine by human CYP3A4. *Biochem Pharmacol*45:1563–1569.
- 259.-Manyike, P. T., Kharasch, E. D., Kalthorn, T. F., Slattery, J. T. (2000). Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther* 67:275–282.
- 260.-Laine, J. E., Auriola, S., Pasanen, M., Juvonen, R. O. (2009).Acetaminophen bioactivation by human cytochrome P450enzymes and animal microsomes. *Xenobiotica* 39:11–21.
- 261.-Zhou, L., Erickson, R. R., Hardwick, J. P., Park, S. S., Wrighton, S. A.,Holtzman, J. L. (1997). Catalysis of the cysteine conjugation andprotein binding of acetaminophen by microsomes from a humanlymphoblast line transfected with the cDNAs of various forms ofhuman cytochrome P450. *J Pharmacol Exp Ther* 281:785–790.

- 262.-Dong, H., Haining, R. L., Thummel, K. E., Rettie, A. E., Nelson, S. D.(2000). Involvement of human cytochrome P450 2D6 in the bioactivation of acetaminophen. *Drug Metab Dispos* 28:1397–1400.
- 263.-Rumack, B. H., Peterson, R. G. (1978). Acetaminophen overdose: incidence, diagnosis, and management in 416 patients. *Pediatrics* 62:898–903.
- 264.-Bradford, L. D. (2002). CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans, and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002; 3(2):229–243.
- 265.-Furman, K. D., Grimm, D. R., Mueller, T. (2004). Impact of CYP2D6 intermediate metabolizer alleles on single-dose desipramine pharmacokinetics. *Pharmacogenetics* 14:279–284.
266. -Sachse, C., Brockmüller, J., Bauer, S., Roots, I. (1997). Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 60:284–295
- 267.-Coles, B., Wilson, I., Wardman, P., Hinson, J. A., Nelson, S. D., Ketterer, B. (1988). The spontaneous and enzymatic reaction of *N*-acetyl-*p*-benzoquinonimine with glutathione: a stopped-flow kinetic study. *Arch Biochem Biophys* 264:253–260.
- 268.-Mitchell, J. R., Thorgeirsson, S. S., Potter, W. Z., Jollow, D. J., Keiser, H. (1974). Acetaminophen-induced hepatic injury: protective role of glutathione in man and rationale for therapy. *Clin Pharmacol Ther* 16:676–684.
- 269.-Eaton, D. L., Bammler, T. K. (1999). Concise review of the glutathione *S*-transferases and their significance to toxicology. *Toxicol Sci* 49:156–164.
- 270.-Kitteringham, N. R., Powell, H., Jenkins, R. E., Hamlett, J., Lovatt, C., Elsbey, R., et al. (2003). Protein expression profiling of glutathione *S*-transferase pi null mice as a strategy to identify potential markers of resistance to paracetamol-induced toxicity in the liver. *Proteomics* 3:191–207.

- 271.-Harries, L. W., Stubbins, M. J., Forman, D., Howard, G. C. W., Wolf, C. R. (1997). Identification of genetic polymorphism at the glutathione *S*-transferase P locus and association with susceptibility to bladder, testicular, and prostate cancer. *Carcinogenesis* 18:641–644.
- 272.-Cho, G. J., Lee, S. Y., Ki, C. H., Kim, J. W.. (2005). GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms in the Korean population. *J Kor Med Sci* 20:1089–1092
- 273.-Seidgard, J., Vorachek, W. R., Pero, R. W., Pearson, W. R. (1988). Hereditary differences in the expression of the human glutathione *S*-transferase activity on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85:7293–7297.
- 274.-Bailey, L. R., Roodi, N., Verrier, C. S., Yee, C. J., Dupont, W. D., Parl, F. F. (1998). Breast cancer risk and CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms: evidence of a lack of association in Caucasians and African Americans. *Cancer Res* 58:65–70.
- 275.-Roth, M. J., Dawsey, S. M., Wang, G. Q., Tangrea, J. A., Zhou, B., Ratnasinghe, D., et al. (2000). Association between GSTM1\*0 and squamous dysplasia of the esophagus in the high-risk region of Linxian, China. *Cancer Lett* 156:73–81.
- 273.-Naoe, T., Takeyama, K., Yokozawa, T., Kiyoi, H., Seto, M., Uike, N., et al. (2000). Analysis of genetic polymorphism in NQO1, GSTM1, GSTT1, and CYP3A4 in 469 Japanese patients with therapy-related leukemic/myelodysplastic syndrome and de novo acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 6:4091–4095.
- 276.-Strange, R. C., Fryer, A. A. (1999). The glutathione *S*-transferases: influence of polymorphism on cancer susceptibility. *IARC Sci Publ* 148:231–249.
- 277.-Pickering, G., Estève, V., Loriot, M. A., Eschalier, A., Dubray, C. (2008). Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clin Pharmacol Ther* 84:47–51.

- 278.-Pickering, G., Lorient, M. A., Libert, F., Eschaliere, A., Beaune, P., Dubray, C. (2006). Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 79:371–378.
- 279.-Sipe, J. C., Chiang, K., Gerber, A. L., Beutler, E., Cravatt, B. F. (2002). A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:8394–8399.
- 280.-Chiang, K., Gerber, A. L., Sipe, J. C., Cravatt, B. F. (2004). Reduced cellular expression and activity of the P129T mutant of human fatty acid, amide hydrolase: evidence for a link between defects in the endocannabinoid system and problem drug use. *Hum Mol Genet* 13:1–7.
- 281.-Flanagan, Jonathan M, Gerber, Alexandra L, Cadet, Jean Lud, Beutler, Ernest, Sipe, Jack C. (2006). The fatty acid amide, hydrolase 385 A/A (P129T), variant: haplotype analysis of an ancient missense mutation and validation of risk for drug addiction. *Hum Genet* 120:581–588.
- 282.- Chandrasekharan, NV, Dai, H, Roos, KLT, Evanson, NK, Tomsik, J, Elton, TS, et al. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:13926–13931.
- 283.-Kis, B., Snipes, J. A., Busija, D. W. (2005). Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther* 315:1–7.
- 284.-Hinz, B., Cheremina, O., Brune, K. (2008). Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J* 22:383–390.
- 285.- Fischer, V., West, P. R., Nelson, S. D., Harvison, P. J., Mason, R. P. (1985). Formation of 4-aminophenoxy free radical from the acetaminophen metabolite *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine. *J Biol Chem* 260:11446–11450.

- 286.-Mugford, C. A., Tarloff, J. B. (1997). The contribution of oxidation and deacetylation to acetaminophen nephrotoxicity in female Sprague-Dawley rats. *Toxicol Lett* 93:15–22.
- 287.-Newton, J. F., Bailie, M. B., Hook, J. B. (1983). Acetaminophen nephrotoxicity in the rat. Renal metabolic activation in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 70:433–444.
- 288.-Newton, J. F., Kuo, C. H., De Shone, G. M., Hoeffle, D. F., Bernstein, J., Hook, J. B. (1985). The role of p-aminophenol in acetaminophen-induced nephrotoxicity: effect of bis(p-nitrophenyl) phosphate on acetaminophen and paminophenol nephrotoxicity and metabolism in Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 81:416–430.
- 289.-Watanabe, A., Fukami, T., Takahashi, S., Kobayashi, Y., Nakagawa, N., Nakajima, M., et al. (2010). Arylacetamide deacetylase is a determinant enzyme for the difference in hydrolase activities of phenacetin and acetaminophen. *Drug Metab Dispos* 38:1532–1537.
- 290.- Sommers, D. K., van Staden, D. A., Moncrieff, J., Schoeman, H. S. (1985). Paracetamol metabolism in African villagers. *Human Toxicol* 4:385–389.
- 291.-Zhu, HJ, Patrick, KS, Yuan, HJ, Wang, JS, Donovan, JL, Devane, CL, et al. (2008). Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *Am J Hum Genet* 82:1241–1248.
- 292.-Nicholls, A. W., Caddick, S. C., Wilson, I. D., Farrant, R. D., Lindon, J. C., Nicholson, J. K. (1995). High-resolution NMR spectroscopic studies on the metabolism and futile deacetylation of 4-hydroxyacetanilide in the rat. *Biochem Pharmacol* 49:1154–1164.
- 293.-Nicholls, A. W., Farrant, R. D., Shockcor, J. P., Unger, S. E., Wilson, I. D., Lindon, J. C., et al. (1997). NMR and HPLC-NMR spectroscopic studies of futile deacetylation in paracetamol metabolites in rat and man. *J Pharmaceut Biomed Anal* 15:901–910.

294.- -Mottino, A. D., Catania, V. A. (2008). Hepatic drug transporters and nuclear receptors: regulation by therapeutic agents. *World J Gastroenterol* 14:7068–7074.

295.- -Aleksunes, L. M., Campion, S. N., Goedken, M. J., Manautou, J. E. (2008). Acquired resistance to acetaminophen hepatotoxicity is associated with induction of multidrug resistance-associated protein 4 (Mrp4) in proliferating hepatocytes. *Toxicol Sci* 104:261–273.

296.- -Manautou, JE, Hoivik, DJ, Tveit, A, De Waart, DR, Zelcer, N, Goedken, M, et al. (2005). Altered disposition of acetaminophen in mice with a disruption of the Mrp3 gene. *Hepatology* 42:1091–1098.

297.- Lee, H. S., Ti, T. Y., Koh, Y. K., Prescott, L. F. (1992). Paracetamol elimination in Chinese and Indians in Singapore. *Eur J Clin Pharmacol* 43:81–84.

