

MÁSTER UNIVERSITARIO EN BIOTECNOLOGÍA Y BIOINGENIERÍA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

CURSO 2019-20



TRABAJO FIN DE MÁSTER

Deprescripción en pacientes con dependencia
inducida a opioides: efectividad a largo plazo y
validación de marcadores genéticos

MÓNICA ESCORIAL GARCÍA

Tutora académica: Prof. Dra. Ana María Peiró Peiró

Co-tutor: Dr. Javier Muriel Serrano

Hospital General Universitario de Alicante

Julio 2020

Dña. Ana María Peiró Peiró, Doctora y Profesora Titular del área de Farmacología del Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

CERTIFICA:

Que el presente trabajo titulado: **“Deprescripción en pacientes con dependencia inducida a opioides: efectividad a largo plazo y validación de marcadores genéticos”** y que constituye la Memoria del Trabajo Fin de Máster en Biotecnología y Bioingeniería presentada por **Dña. Mónica Escorial García**, ha sido realizado bajo su supervisión en la Unidad de Investigación y la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Alicante junto con el Instituto de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo todos los requisitos necesarios.

Y para que así conste, se expide y firma el presente certificado en Alicante a 1 de julio de 2020.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Peiró', with a period at the end.

Fdo.: Prof. Ana María Peiró Peiró

“Nada ocurre en vano, pero todo por una razón y por necesidad” – Steven Weinberg

Al grupo “Neurofarmacología aplicada al dolor y diversidad funcional” por toda su ilusión en compartir sus conocimientos.

A mi tutora, de ella he aprendido el dolor de los que viven invisibles.

A Javi, por su paciencia infinita y motivación por hacer de este trabajo algo grande.

A Jordi, por su apoyo estadístico y emocional.

A mis compañeros Cristian y Samuel, por la compañía que me han brindado a lo largo del curso.

A mi familia y amigos por mostrarme la luz en los momentos de oscuridad.

A Andrés, por confiar en mí y motivarme cada día.



RESUMEN

Introducción: Los pacientes con dolor crónico no oncológico (DCNO) que desarrollan dependencia iatrogénica a opioides de prescripción (DOP), en la Unidad del Dolor (UDO), se someten de forma ambulatoria a un plan terapéutico individualizado (PTI) desde hace más de 5 años. Este programa contó con un 70% de pacientes respondedores a corto plazo. Asimismo, el genotipo *OPRM1* influyó en la efectividad y seguridad de la respuesta analgésica, sugiriéndose una posible influencia del sexo. Sin embargo, se desconoce la persistencia de estos resultados de efectividad y seguridad del PTI a largo plazo.

Objetivos: Caracterizar los patrones de respuesta al PTI a largo plazo (≥ 24 meses) en pacientes con DOP, analizando las posibles asociaciones con las variantes genéticas involucradas en la respuesta farmacológica de los analgésicos opioides.

Metodología: Estudio observacional, transversal, en pacientes con DOP que fueron sometidos al PTI y caracterizados como respondedores (sí/no). Se registraron sus variables sociodemográficas (edad, sexo), clínicas (intensidad y alivio del dolor, calidad de vida, funcionalidad, eventos adversos (EA) y sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM)), así como farmacológicas (prescripción de opioides (sí/no), dosis equivalente diaria de morfina (DDEM), tipo de medicación analgésica o concomitante, entre otros). A su vez, se realizó un estudio farmacogenético de las variantes del gen *OPRM1* (rs1799971, A118G) y fenotipo *CYP2D6*; y se analizaron si existían diferencias según el sexo del paciente.

Resultados: La respuesta a largo plazo se mantuvo en el 51% de los pacientes incluidos, persistiendo un descenso en la prescripción de opioides (24%, p -valor <0.001) desde la visita final del PTI. Esta disminución fue mayor en las mujeres, que lograron reducir su DDEM un 57% más que los hombres. Todo ello sin cambios significativos en la situación clínica, con un 34% con dolor leve (29 ± 33 mm) y un 16% dado de alta. De los pacientes que siguen acudiendo a la UDO, se observó un incremento en el número de EA (2, p -valor <0.001) pero con un menor número de RAM (8%, p -valor=0.049), sobre todo en los hombres. El genotipo *OPRM1*- AG se asoció a un mayor uso de tramadol (29%, p -valor=0.017) y mayores sospechas RAM (12%, p -valor=0.036), a largo plazo. Por otro lado, el fenotipo *CYP2D6* metabolizador ultrarrápido (MU) mostró una mayor DDEM (123 ± 172 mg/día, p -valor <0.001), y, el lento (ML) una peor calidad de vida (32 ± 8 mm, p -valor=0.040).

Conclusiones: Se observa que el PTI mantiene su efectividad a largo plazo en la mitad de los casos con un menor uso de opioides, especialmente en las mujeres. Asimismo, el genotipo AG del gen *OPRM1* y el fenotipo *CYP2D6* influyeron, sobre todo, en el perfil de seguridad y dosis total de opioides en pacientes con DCNO y DOP.

Palabras clave: DCNO, opioides, dependencia, PTI, *OPRM1*, *CYP2D6*



ABSTRACT

Introduction: Patients with chronic non-cancer pain (CNCP) with iatrogenic induced opioid dependence (IOD) in the Pain Unit (PU) are subjected to an individual therapeutic protocol (ITP) more than 5 years ago. This program counted with an average of 70% of responders in the short-term. Additionally, the *OPRM1* genotype influenced the effectiveness and safety of the analgesic response, suggesting a possible influence of sex. However, the long-term effectiveness and safety of ITP is still unknown.

Objectives: To characterize the patterns of response to ITP in the long-term (≥ 24 months) in patients with IOD, analyzing possible associations with the genetic variants involved in the pharmacological response of opioid analgesics.

Methodology: Observational, cross-sectional study in patients with IOD who went through the ITP and were characterized as responders (yes/no). Sociodemographic data (age, sex) as well as clinical (pain intensity and relief, quality of life, functionality, adverse events (AEs) and suspected adverse drug reactions (ADRs)) and pharmacological data (opioid prescription (yes/no), equivalent daily dose of morphine (DDEM), type of analgesic or concomitant medication, among others) were collected. Likewise, a pharmacogenetic study of the variants of the *OPRM1* gene (rs1799971, A118G) and *CYP2D6* phenotype was performed; and also sex differences were analyzed.

Results: The long-term response persisted in the 51% of the included patients, with a decrease in the opioid prescription (24%, p -value <0.001) since the final visit of ITP. This reduction was greater in women, who reduced their DDEM by 57% more than men. This was achieved without significant changes in the clinical situation, where 34% have mild pain (29 ± 33 mm) and 16% are discharged from the hospital. Among patients who continue in the PU, there was an increase in the number of AEs (2, p -value <0.001) but a lower number of reported ADRs (8%, p -value=0.049), especially in men. The *OPRM1-AG* genotype was associated with a larger use of tramadol (29%, p -value=0.017) and suspicions of ADRs (12%, p -value=0.036), in the long-term. On the other hand, *CYP2D6* ultra-fast metabolizers (UM) phenotype showed a higher DDEM (123 ± 172 mg/day, p -value <0.001), and the poor phenotype (PM) was associated with a worse quality of life (32 ± 8 mm, p -value=0.040).

Conclusions: The ITP maintains its effectiveness in the long-term in half of the cases with a lower opioid consumption, especially in women. Likewise, the *OPRM1-AG* genotype and the *CYP2D6* phenotype influenced the safety profile and the total dose of opioids in patients with CNCP and IOD.

Key words: CNCP, opioids, dependence, ITP, *OPRM1*, *CYP2D6*



ABREVIATURAS

| | |
|----------|---|
| Amy | Amígdala |
| AMPC | Adenosín monofosfato cíclico |
| AS | Índice de actividad (en inglés “Activity Score”) |
| ATV | Área tegmental ventral |
| CDC | Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (en inglés “Centers for Disease Control and Prevention”) |
| COMT | Catecol O-metiltransferasa |
| CYP2D6 | Enzima del citocromo P450 |
| DA | Dopamina |
| DCNO | Dolor crónico no oncológico |
| DDEM | Dosis diaria total de opioides en equivalentes de morfina (mg/día) |
| DOP | Dependencia iatrogénica a opioides de prescripción |
| DRD2 | Receptor de dopamina D2 (en inglés D2 Dopamine Receptor) |
| DSM-V | Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5º edición (en inglés “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition”) |
| EA | Eventos adversos |
| EEAG | Escala de Evaluación de Actividad Global |
| EVA | Escala Visual Analógica |
| EVA EQ50 | Calidad de vida |
| FDA | Agencia de Medicamentos y Alimentación de Estados Unidos (en inglés “U.S. Food and Drugs Administration”) |
| FRET | Transferencia energética de fluorescencia por resonancia (en inglés “Fluorescence resonance energy transfer”) |
| GABA | Ácido γ -aminobutírico |
| GCH1 | GTP ciclohidrolasa 1 |
| GPCRs | Receptores acoplados a proteínas G (en inglés “G protein-coupled receptors”) |
| HGUA | Hospital General Universitario de Alicante |
| HP | Hipotálamo |
| IASP | Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (en inglés “International Association for the Study of Pain”) |
| LONG R | Respondedor a largo plazo |
| LONG NR | No Respondedor a largo plazo |
| MC1R | Receptor de la melanocortina 1 (en inglés “Melanocotin receptor 1”) |
| ME | Metabolizador extensivo |



| | |
|---------|--|
| ML | Metabolizador lento |
| MU | Metabolizador ultrarrápido |
| NA | No disponible (en inglés “Not Available”) |
| NAc | Núcleo accumbens |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| OPRD1 | Receptor opioide δ 1 (en inglés “Opioid Receptor δ 1”) |
| OPRM1 | Receptor opioide μ 1 (en inglés “Opioid Receptor μ 1”) |
| OPRK1 | Receptor opioide κ 1 (en inglés “Opioid Receptor κ 1”) |
| ORL-1 | Receptor opioide de la nociceptina |
| PBS | Tampón fosfato salino (en inglés “phosphate buffered saline”) |
| PCR | Reacción en Cadena de la Polimerasa (en inglés “Polymerase Chain Reaction”) |
| PFC | Córtex prefrontal (en inglés “Prefrontal Cortex”) |
| PKA | Proteína quinasa A |
| PTI | Plan terapéutico individualizado |
| RAM | Reacciones adversas de medicamentos |
| SLCO1A2 | Portador de soluto orgánico, familia transportadora de aniones, miembro 1A2 (en inglés “Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1A2”) |
| SNC | Sistema nervioso central |
| SNP | Sistema nervioso periférico |
| SNPs | Polimorfismos de un solo nucleótido (en inglés “Single Nucleotide Polymorphism”) |
| TD | Transdérmico |
| UDO | Unidad de Dolor |
| UGT2B7 | UDP-glucuroniltransferasa-2B7 |
| VB | Visita Basal |
| VF | Visita Final |
| VF-R | Visita Final de los respondedores |
| VLONG | Visita a Largo Plazo |
| VLONG-R | Visita a Largo Plazo de los respondedores |



ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. Introducción..... | 1 |
| 1.1. Dolor crónico no oncológico | 1 |
| 1.2. Fármacos analgésicos opioides | 2 |
| 1.3. Dependencia iatrogénica a opioides de prescripción..... | 4 |
| 1.3.1. Bases biológicas de la dependencia | 5 |
| 1.3.2. Bases biológicas de la tolerancia | 5 |
| 1.4. Plan terapéutico individualizado: deprescripción de opioides | 6 |
| 1.5. Farmacogenética aplicada a la dependencia iatrogénica a opioides de prescripción..... | 8 |
| 1.5.1. Gen receptor opioide μ (<i>OPRM1</i>)..... | 9 |
| 1.5.2. Gen de la enzima CYP2D6 | 10 |
| 1.6. Investigación con perspectiva de género en el manejo del dolor crónico no oncológico | 11 |
| 2. Hipótesis y objetivos | 13 |
| 2.1. Hipótesis..... | 13 |
| 2.2. Objetivos | 13 |
| 2.2.1. Objetivo principal | 13 |
| 2.2.2. Objetivos secundarios | 13 |
| 3. Materiales y métodos..... | 14 |
| 3.1. Diseño del estudio..... | 14 |
| 3.1.1. Criterios de selección | 14 |
| 3.1.2. Variables analizadas..... | 14 |
| A. Variables Descriptivas..... | 15 |
| B. Variables Farmacológicas..... | 15 |
| C. Variables de Efectividad | 15 |
| D. Variables de Seguridad..... | 15 |
| E. Variables Genéticas | 16 |
| 3.2. Tamaño muestral | 19 |
| 3.3. Análisis estadístico..... | 20 |
| 3.4. Aspectos éticos | 20 |
| 3.5. Cronograma de trabajo | 21 |
| 4. Resultados | 22 |



| | |
|---|-----------|
| 4.1. Diagrama de flujo | 22 |
| 4.2. Análisis global de la población a estudio..... | 23 |
| 4.2.1. Análisis descriptivo y farmacológico..... | 23 |
| 4.2.2. Análisis de efectividad | 25 |
| 4.2.3. Análisis de seguridad..... | 26 |
| 4.3. Análisis de la población según el perfil genético..... | 28 |
| 4.3.1. Distribuciones genotípicas y alélicas..... | 28 |
| 4.3.2. Influencia genética en las variables descriptivas y farmacológicas | 29 |
| 4.3.3. Influencia genética en las variables de efectividad..... | 33 |
| 4.3.4. Influencia genética en las variables de seguridad | 35 |
| 5. Discusión | 40 |
| 6. Limitaciones y líneas futuras..... | 44 |
| 7. Conclusiones..... | 45 |
| 8. Bibliografía..... | 46 |
| 9. Anexo..... | 51 |



1- INTRODUCCIÓN

1.1. Dolor crónico no oncológico

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define al dolor como *“una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño real o potencial en un tejido, o descrito en términos de dicho daño”* (IASP 2017). Es, por tanto, una experiencia compleja que en el caso de durar más de tres/seis meses o más del tiempo esperado en la resolución de la enfermedad y no ser derivado de un proceso tumoral se denomina dolor crónico no oncológico (DCNO).

Se estima que esta patología tiene una prevalencia del 17% en la población española, mientras que a nivel europeo es del 19%, siendo la causa más frecuente el dolor lumbar (61% de los casos) (Berrocoso, Arriba, y Baraza 2018). A pesar de esto, menos de un 10% de los sujetos son atendidos en unidades especializadas y el 40% no recibe un tratamiento analgésico. Aunque más de la mitad sí lo hacen, el 64% de estos pacientes no llega a controlar bien su dolor (Ballina, Carmona, y Laffon 2002; Hutchinson et al. 2007).

Atendiendo a la fisiopatología, el dolor puede ser (López María et al. 2014):

- Nociceptivo: aparece por la estimulación de los nociceptores a raíz de una lesión tisular producida por cirugía, traumatismo, inflamación o cáncer. En base al origen se divide en: somático (la lesión es musculoesquelética) y visceral (la lesión está en las vísceras).
- Neuropático: se caracteriza por una actividad anormal de las vías de transmisión sensoriales como consecuencia de una plasticidad neuronal inadaptada que implica sensibilización periférica o central del sistema nociceptivo. De esta manera, en estos casos no existe la relación causal entre la lesión tisular y el dolor.

Cuando el dolor persiste en el tiempo pierde su función de protección y empieza a desarrollarse un proceso complejo donde interactúan factores biológicos, psicológicos y socioculturales. Entre sus consecuencias están: limitaciones en las actividades diarias, alteraciones del sueño, problemas psicológicos y consecuencias socio-laborales y familiares. Estas personas pasan más tiempo sentadas, lo que se vuelve un círculo vicioso, ya que una menor actividad diaria se asocia a una mayor persistencia y severidad del dolor, con el desarrollo de otras comorbilidades como la obesidad y la diabetes y con un mayor uso de los servicios sanitarios. De hecho, el coste medio de una persona con dolor crónico es 2.6 veces mayor que el de una persona sin dolor crónico, siendo este coste en total del 2.5% del PIB español en 2016 (Aguilar et al. 2019).

Por otro lado, se ha demostrado que entre el 50-88% de estos pacientes presentan una actividad anormal cerebral durante el sueño. Esto supone que estén fatigados durante el día, reflejándose a su vez en la actividad diaria. Asimismo, en el 75% de los casos los pacientes sufren algún tipo de enfermedad mental. Los trastornos más frecuentes (30-40%) incluyen la ansiedad y la depresión, siendo más significativos en las mujeres. De esta manera, estos sujetos suelen presentar mayores índices de aislamiento social y dificultades en el trabajo. De hecho, el 21% de los pacientes europeos con dolor crónico tienen la incapacidad laboral (Cáceres-Matos et al. 2020; Dahlhamer et al. 2018).

1.2. Fármacos analgésicos opioides

En 1986, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso la escalera analgésica para el tratamiento del dolor oncológico que, posteriormente, se amplió al DCNO y a otros tipos. Dicha escalera está compuesta por tres peldaños consecutivos (Figura 1). En el primer escalón, se sitúan los antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos no opioides (paracetamol, metamizol, entre otros) para el tratamiento del dolor leve; en el segundo escalón, los opioides débiles como la codeína o el tramadol para el dolor moderado; y, en el tercer escalón, los opioides potentes como la morfina y el fentanilo para el dolor intenso. Así, esta escalera admite en cualquier nivel el uso de fármacos coadyuvantes para mejorar la comorbilidad (Romero, Gálvez, y Ruiz 2008).

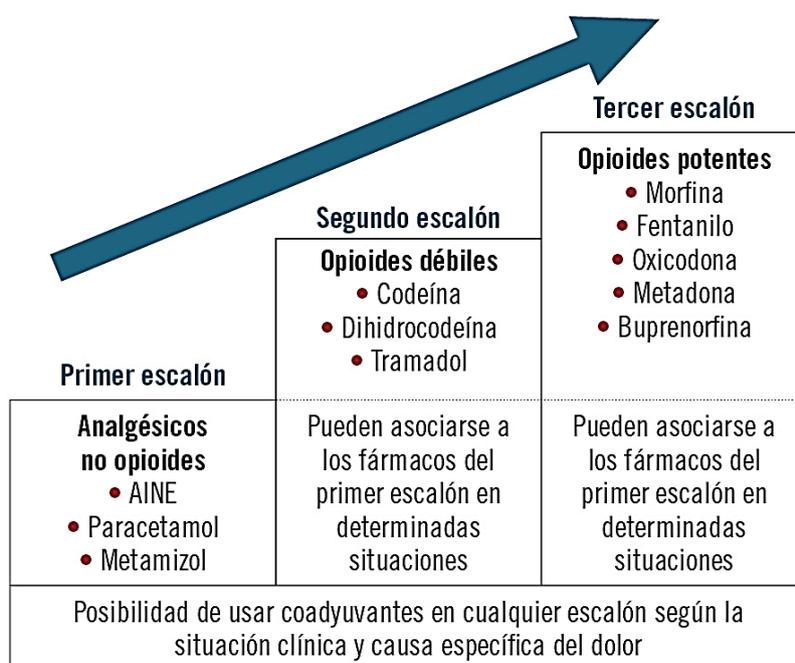


Figura 1. Escalera Analgésica de la OMS (Adaptado de 1986) (Moreno y Sánchez 2019).

Los analgésicos opioides constituyen un grupo de fármacos con un gran interés clínico debido a su utilidad en el tratamiento del dolor. Los opioides generan analgesia a

través de su unión a los receptores opioides, que se encuentran tanto en el sistema nervioso central (SNC), principalmente en la materia gris periacueductal y a lo largo de la médula espinal, como en el sistema nervioso periférico (SNP), a nivel de los plexos mientéricos digestivos y articulaciones. Existen cuatro subtipos distintos de receptores opioides en humanos: *mu* (μ), *delta* (δ), *kappa* (κ) y nociceptina (ORL-1), todos pertenecientes a la familia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos funcionales asociados a los principales tipos de receptores opioides. Adaptado de (Rang et al., 2016).

| | μ | δ | κ | ORL-1 |
|-------------------------------------|-------|----------|----------|-------|
| Analgesia | +++ | ++ | ++ | ++ |
| Depresión respiratoria | +++ | ++ | - | - |
| Constricción pupilar | ++ | - | + | - |
| Motilidad gastrointestinal reducida | ++ | ++ | + | - |
| Euforia | +++ | - | - | - |
| Disforia y alucinaciones | - | - | +++ | - |
| Sedación | ++ | - | ++ | - |
| Catatonía | - | - | - | ++ |
| Dependencia | +++ | - | - | - |

El metabolismo endógeno de los opioides se encarga de regular el dolor (inhibiendo la respuesta al estímulo doloroso), las funciones gastrointestinales, endocrinas, autonómicas, del aprendizaje y memoria. Los opioides alcanzan su lugar de acción en el SNC cruzando la barrera hematoencefálica a través de transportadores como la glicoproteína-P, codificada por el gen *ABCB1*. Una vez la han atravesado, se unen al receptor opioide y lo activan. La activación se traduce en una inhibición de la transmisión del dolor a través de una cascada de señalización que incluye la apertura de los canales de potasio y el cierre de los canales de calcio dependientes de voltaje, hiperpolarizando la membrana neuronal y disminuyendo la liberación de neurotransmisores. Asimismo, interaccionan con otros sistemas como el catecolaminérgico, donde la catecol-O-metiltransferasa, regulada por el gen *COMT*, desempeña un papel fundamental en su metabolismo. Los opioides se metabolizan en el hígado principalmente por enzimas del citocromo P450, como la CYP3A4/CYP2D6, o por conjugación, a través de las UDP-glucuronosiltransferasas (González Mesa 2015).

Los opioides exógenos según su afinidad sobre los receptores opioides se dividen en: agonistas puros, agonistas parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas. Los agonistas puros incluyen la morfina, el tramadol, el fentanilo o el tapentadol, entre otros. Son los más utilizados en la clínica porque son los que presentan mayor eficacia analgésica, ya que actúan fundamentalmente sobre los receptores μ . Por otro lado, los agonistas parciales



como la buprenorfina tienen una gran afinidad por los receptores μ , pero actúan como antagonistas sobre los receptores κ . Los agonistas-antagonistas como la pentazocina o el butorfanol actúan como agonistas parciales sobre los receptores κ y como antagonistas sobre los receptores μ . Por último, los antagonistas, tienen afinidad por los receptores opioides pero carecen de actividad como la naloxona o naltrexona (Pergolizzi et al. 2017).

1.3. Dependencia iatrogénica a opioides de prescripción (DOP)

A pesar de la alta eficacia analgésica, la administración continuada de opioides puede generar cuadros de dependencia. La quinta edición del Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) define al término dependencia como *“un estado de adaptación que se manifiesta para cada tipo de fármaco por un síndrome de abstinencia específico que se puede producir por un cese abrupto, reducción rápida de la dosis, disminución de los niveles del fármaco en sangre y/o la administración de un antagonista”*; siendo el síndrome de abstinencia *“la presencia de un síndrome que aparece después del cese o la disminución del consumo al cabo de algunas semanas de uso regular”* (American Psychiatric Association 2016).

El desarrollo de la dependencia a opioides tiene un origen multifactorial en el que influyen: las propiedades farmacológicas de los opioides (efecto en el circuito de recompensa mesolímbico), factores psicosociales y ambientales (violencia intrafamiliar, estrés, ansiedad, entre otros) y factores individuales (enfermedad, variantes genéticas – afectan entre un 40-60%). En EEUU la tasa global de conductas aberrantes desencadenadas por el consumo de opioides es del 12% y del 0.59% en aquellos pacientes que no tenían antecedentes de dependencia. Trabajos actuales realizados en pacientes con DCNO tratados con opioides han mostrado que la prevalencia de dependencia iatrogénica a opioides de prescripción (DOP) en estos sujetos es del 12%-15% (Acuña 2019). Por este motivo, la identificación previa de pacientes con “alto riesgo” de desarrollar DOP es importante para que el médico pueda anticiparse a la aparición de dependencia cuando inicia un tratamiento con opioides (Muriel et al., 2018).

La OMS ha informado que en el mundo hay cerca de 15 millones de personas con dependencia a los opioides. Tan sólo en EEUU murieron 67000 por sobredosis de drogas en el año 2018, siendo el 70% de los casos por abuso de opioides (CDC 2020). En este contexto, existe una crisis sanitaria pública debido al elevado coste de los gastos de los servicios de urgencias y cuidados hospitalarios. A pesar de que esta situación no se está replicando en Europa, sí ha generado una gran alarma social (Muriel et al., 2018; Schuchat et al., 2017).

1.3.1. Bases biológicas de la dependencia

La dependencia se basa en el efecto que ejercen los opioides sobre el sistema de recompensa mesolímbico. Este sistema se encarga de dirigir el comportamiento hacia acciones que generan placer e influye en la memoria y el aprendizaje. Se extiende desde el área tegmental ventral (ATV) hasta el núcleo accumbens (NAc). Cuando los opioides activan a sus receptores inhiben a las neuronas GABAérgicas en el ATV y desinhiben a las neuronas dopaminérgicas en el NAc lo que favorece un aumento en la liberación de dopamina, generando sensación de placer y reforzando el sistema de recompensa.

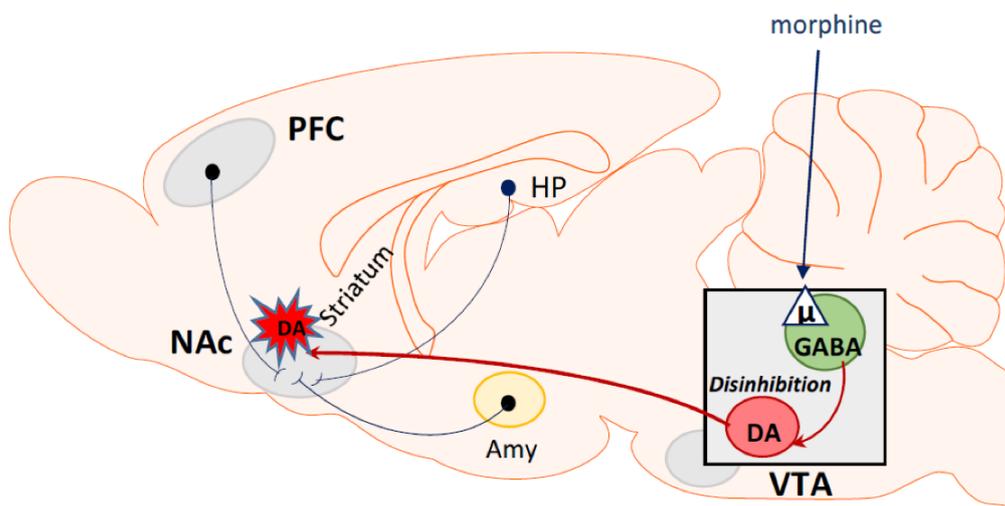


Figura 2. Mecanismos de dependencia inducida por la morfina. La dependencia está asociada a la estimulación de los receptores opioides en el ATV, disminuyendo la liberación de GABA y desinhibando a las neuronas dopaminérgicas en el NAc. En la imagen: PFC (córtex prefrontal); NAc (núcleo accumbens); HP (hipotálamo); Amy (amígdala); VTA (área tegmental ventral); GABA (ácido γ -aminobutírico); DA (dopamina) (Listos et al. 2019).

1.3.2. Bases biológicas de la tolerancia

La base molecular de la tolerancia, referida a *“una disminución en la intensidad de la respuesta que obliga a aumentar la dosis o su administración a intervalos menores”*, está fundamentada en el hecho de que los opioides inhiben a las neuronas GABAérgicas disminuyendo las concentraciones del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y de la proteína quinasa A (PKA). Sin embargo, cuando se administran de forma continuada, se producen cambios en la expresión génica que dan lugar a una sobreexpresión del factor de transcripción CREB, el cual incrementa la expresión (*upregulation*) del AMPC. Esto se traduce en un aumento de los niveles de AMPC, agravando la intensidad del dolor (hiperalgesia) y generando los síntomas típicos del síndrome de abstinencia (Álvarez y Farré 2005). Asimismo, el uso de opioides a largo plazo favorece la desensibilización y disminución del número de receptores en la membrana por la internalización a través de la β -arrestina, lo que explicaría la falta de respuesta a los opioides (Mercadante et al., 2019).

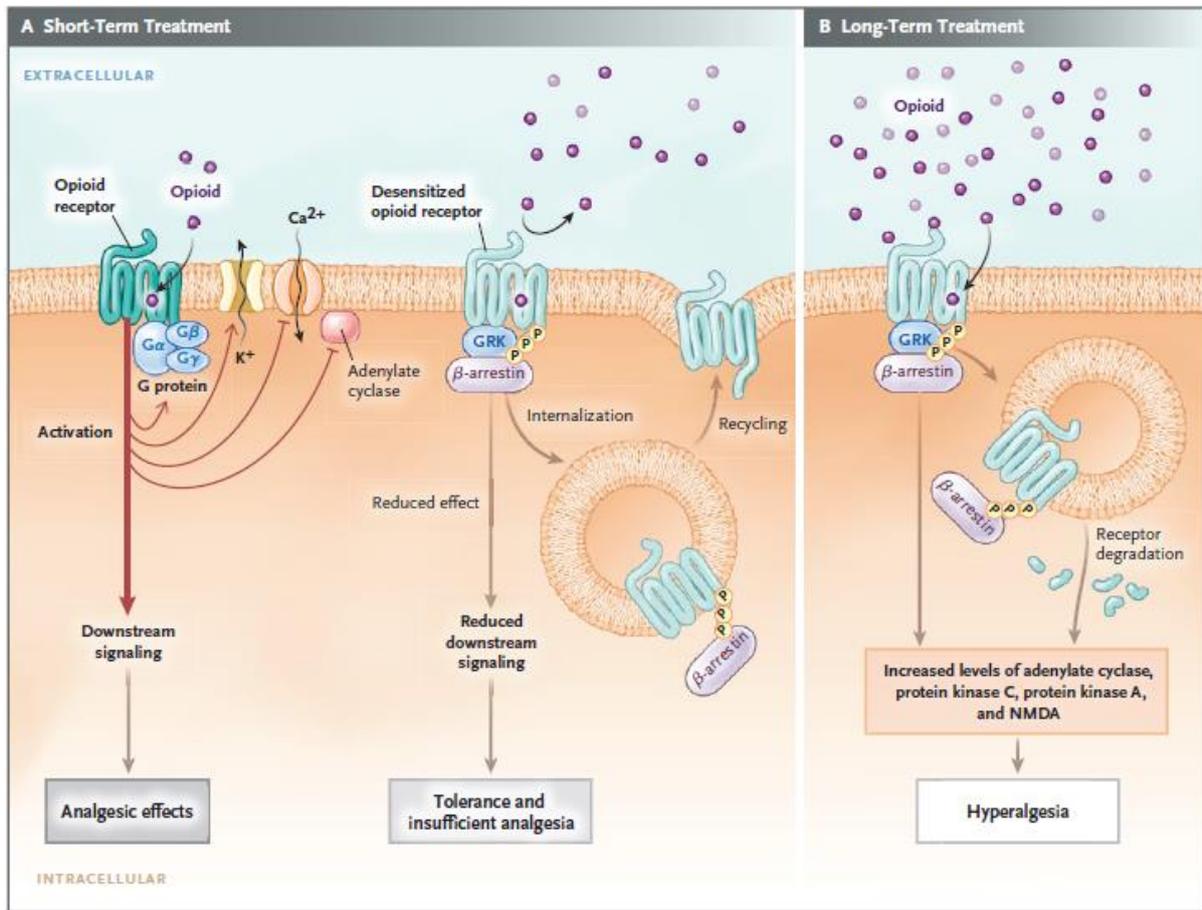


Figura 3. Señalización de opioides en un tratamiento a corto plazo (A) y a largo plazo (B). La tolerancia está explicada por el uso de opioides a largo plazo: cuando existe una estimulación continua se produce la *upregulation* de las vías de señalización, además, la continua fosforilación de los receptores activan a la β-arrestina que internaliza a los receptores, disminuyendo la respuesta a opioides (Jeevendra, Mao, y Bittner 2019).

1.4. Plan terapéutico individualizado: deprescripción de opioides

Los tratamientos de deshabituación son procesos terapéuticos que tienen como fin conseguir la abstinencia del consumo del fármaco, a partir de su interrupción brusca o gradual. Para ello, se utilizan un conjunto de medidas farmacológicas (tipo de opioide, su farmacocinética y farmacodinamia), psicológicas, sociales e higiénico-dietéticas que alivien la sintomatología derivada de la abstinencia (DGPNSD 2011). El plan terapéutico individualizado (PTI) se utiliza en la clínica cuando se quiere retirar un fármaco a partir de la combinación con los fármacos coadyuvantes programados (Tomás Sofía, Delicado Ángel, Gilabert María Sales 2011). En la Unidad de Dolor (UDO) del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) se realiza de forma rutinaria ante cualquier paciente que presenta dependencia iatrogénica a opioides. Esta deprescripción se diseñó en el año 2013, en un estudio denominado **DESOPi**, que evaluaba la efectividad del PTI en el proceso de



deprescripción en pacientes con DOP y que contó con una respuesta favorable del 70% en los pacientes a corto plazo (Muriel et al. 2018).

El problema que existe en los centros sanitarios públicos es que las intervenciones implementadas fuera del ámbito de la salud mental están dirigidas a personas altamente motivadas y organizadas, suelen ser demasiado breves, y carecen de la intensidad o especialización necesaria para lograr que esta población realice el proceso de deshabitación sin presentar un síndrome de abstinencia. La experiencia clínica acerca de la efectividad de un programa de deshabitación a opioides por DOP en pacientes con DCNO, aun siendo muy limitada, sugiere que los pacientes con un perfil de vulnerabilidad se podrían beneficiar de un tratamiento intensivo multimodal para su plan de deshabitación (Merikangas y McClair 2012). Por tanto, el PTI debe ser multidimensional, personalizado y consensuado y como objetivo debe incluir reducir la intensidad del dolor, garantizar el uso correcto de los medicamentos y mejorar los hábitos de vida saludables y actividad física (Guerra de Hoyos et al. 2014).

En aquellos pacientes que han sido previamente tratados con otros opioides el sistema de dosificación es el siguiente: primero, ajustar el tratamiento farmacológico según las necesidades analgésicas de las 24 horas previas; segundo, utilizar la tabla de conversión para establecer las dosis equianalgésicas y diseñar el PTI para el descenso del opioide previo en cada consulta médica; y tercero, establecer la medicación de rescate. En el PTI de la UDO del HGUA se suele utilizar de forma rutinaria la buprenorfina de formulación transdérmica (TD) y el tramadol como los fármacos de rotación.

La buprenorfina aporta una analgesia similar a la morfina, alcanzando con dosis menores su efecto máximo. La formulación transdérmica supera los problemas que plantea la farmacocinética de los opioides orales (corta duración del efecto, escasa biodisponibilidad, entre otros), favoreciendo la liberación continua a velocidad constante (evita picos de concentración) en la circulación sistémica, logrando una analgesia eficaz a largo plazo y reduciendo los eventos adversos (Chavoustie et al. 2017). Así, el uso de la piel como vía de administración sistémica del fármaco evita el metabolismo hepático de primer paso y mejora la tolerabilidad gastrointestinal. Además, la alta afinidad de la molécula por los receptores μ hace que tenga un efecto similar a los agonistas puros, pero con menor riesgo de desarrollar dependencia, lo que la hace ideal para la rotación de opioides. De esta manera, la buprenorfina en forma de parches TD tiene un mejor perfil de seguridad, favorece el cumplimiento del paciente y reduce los riesgos asociados al formato en comprimidos sublinguales. Las concentraciones son de 35, 52.5 y 70 $\mu\text{g/hora}$ con una dosificación cada 72 h (Tornero et al. 2012).



En el caso del tramadol, el mecanismo de analgesia se debe a su acción dual: por un lado, activa al receptor opioide μ y, por otro, bloquea la recaptación de serotonina y noradrenalina. Las formulaciones más utilizadas son las que se encuentran en combinación con el paracetamol, habitualmente en concentraciones de 37.5/325 mg de tramadol/paracetamol. Las dosis más habituales son de 50-100 mg/6-8 horas o 50-200 mg/12h en las formulaciones de liberación sostenida que se administran cada 24 h (Lofwall et al. 2013).

Cuando se consigue que con la dosis más baja se maximicen los beneficios y se minimicen los eventos adversos se acepta el mantenimiento. El mantenimiento favorece la eliminación y reducción del uso ilícito de opioides con sus efectos negativos. Este incluye un periodo largo, que depende del paciente y de los objetivos del clínico. Además, suele ir acompañado de una monitorización por unidades psicológicas (Chavoustie et al. 2017).

Debido al alto coste en la atención médica, la pérdida de productividad, el tratamiento de la adicción y de intervención de la justicia penal, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de EEUU (CDC) desarrolló una guía para la prescripción de opioides que incluyen recomendaciones como: la preferencia de los analgésicos corrientes para el tratamiento del dolor crónico, la restricción en la prescripción de analgésicos opioides aplicado solo para los casos en los que los beneficios sobre el dolor y la funcionalidad sean superiores a los riesgos asociados, establecer objetivos de tratamiento con los pacientes y considerar previamente la posibilidad de retirarlos si los beneficios no superan a los riesgos, prescribir la dosis mínima eficaz, reevaluar cuidadosamente beneficios y riesgos si están pensando superar la dosis de 50 mg/día de morfina o equivalentes y evitar la prescripción y el consumo simultáneo de otros opioides o de benzodiazepinas, siempre que sea posible. También sugirieron la necesidad de registrar los datos de prescripción en un programa electrónico que advierta de posibles dosis o combinaciones de riesgo, y, para las personas que hayan desarrollado adicción a opioides, ofrecer y facilitar el acceso al PTI (CDC 2019).

1.5. Farmacogenética aplicada a la DOP

La farmacogenética es el uso de la información genética para identificar el tratamiento óptimo. Cada vez existen más evidencias y recursos que aportan guías de la información farmacogenética actual con el fin de ayudar a los clínicos en su selección del tratamiento farmacológico. Estos recursos incluyen los aportados por la Agencia de Medicamentos y Alimentación de EEUU (FDA), la cual ha informado acerca de 200 medicamentos con su evidencia farmacogenética obtenida de *Pharmacogenomics KnowledgeBase*. Sin embargo, su implementación en la rutina clínica todavía tiene muchas limitaciones: falta de información farmacogenética, falta de experiencia de los clínicos y falta



de sistemas electrónicos sanitarios que registren la información y faciliten al clínico la toma de decisiones (Smith, Weitzel, y Cavallari 2016).

En los tratamientos con opioides, se ha visto una alta variabilidad interindividual en la respuesta, ya que entre el 10-30% de los pacientes no responden al tratamiento debido a una falta de eficacia o a la presencia de eventos adversos. Se ha demostrado que estas variaciones genéticas en genes clave pueden participar de manera importante en la interacción, distribución y/o eliminación de los fármacos opioides (Branford, Droney, y Ross 2012; Muriel et al. 2018).

Los genes más estudiados en el ámbito del dolor son los que codifican para los receptores opioides (*OPRM1*, *OPRD1* y *OPRK1*), transportadores de membrana (*ABCB1*, *SLCO1A2*), moléculas implicadas en la transmisión del impulso nervioso doloroso (*COMT*, *GCH1*, *MC1R*, *DRD2*) y enzimas encargadas del metabolismo de los opioides (*CYP2D6* y *UGT2B7*). Sin embargo, en el presente trabajo nos centraremos en los genes *OPRM1* y *CYP2D6* (Branford et al. 2012).

1.5.1. Gen receptor opioide μ (*OPRM1*)

El gen del receptor opioide μ (*OPRM1*) se localiza en el cromosoma 6 y está formado por 4 exones y 3 intrones. Se han descrito más de 250 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el gen *OPRM1*. El polimorfismo A118G (rs1799971) es el más estudiado debido a las asociaciones clínicas que se han encontrado con la respuesta a los opioides. Está localizado en el exón 1 y da lugar a un cambio de aminoácidos, de asparragina a ácido aspártico, en la posición 118, que corresponde con el sitio de N-glicosilación extracelular del receptor. Se ha visto que el alelo G está correlacionado con una menor expresión del receptor en la membrana. Este hecho se ha explicado con el cambio de aminoácido, el cual se cree que elimina el sitio extracelular de glicosilación interfiriendo en el ensamblaje del receptor (Yoshida et al. 2018).

En numerosos trabajos se ha descrito que los pacientes con el genotipo AA requieren menores dosis diarias de opioides que los del alelo G. Asimismo, se han observado asociaciones entre el genotipo y el uso de opioides. Aquellos pacientes que tienen el alelo G requieren mayores cantidades de opioides para mantener el mismo nivel de analgesia que aquellos con el genotipo AA (Muriel et al. 2018). Esto se ha visto en pacientes con dolor agudo post-operatorio y DCNO, donde tenían peor respuesta analgésica a la morfina aquellos sujetos con el alelo G (Yu et al. 2019).

Asimismo, algunos estudios asocian la presencia del alelo G con el riesgo de desarrollar dependencia en poblaciones asiáticas. Estas diferencias no se encontraron en poblaciones afroamericanas, caucásicas o hispanas. Esto se puede explicar por la diferencia



de prevalencia de este alelo en las poblaciones, siendo muy prevalente en las poblaciones asiáticas (30-40%) mientras que en la población europea tan sólo del 16% (Burns et al. 2019).

1.5.2. Gen de la enzima CYP2D6

La enzima CYP2D6 forma parte de la superfamilia del citocromo P450. Está formada por 497 aminoácidos y se localiza en el retículo endoplasmático del hígado, cerebro, pared intestinal, entre otros. Participa en el 25% del metabolismo de los fármacos utilizados en la clínica, incluyendo a los fármacos analgésicos opioides.

El gen que codifica esta enzima se localiza en el cromosoma 22 y está formado por 8 intrones y 9 exones. Este gen es altamente polimórfico, existiendo más de 100 variantes alélicas descritas. Estas variantes pueden ser como consecuencia de SNPs, inserciones o deleciones de bases nitrogenadas, o deleción completa del gen. Asimismo, también se han descrito variaciones en el número de copias. Se ha visto que estas variantes genéticas pueden contribuir a las diferencias de respuesta en el tratamiento con fármacos que son sustratos de esta enzima (Cáceres-Matos et al. 2020).

En 2007, Gaedigk *et al.* estandarizaron un método que permitía hacer una estimación del fenotipo metabólico del CYP2D6 y otras enzimas CYP. Para ello, asignaba un valor numérico (*Activity Score*, AS) a cada alelo del CYP2D6 en función de su actividad metabólica. Aquellos alelos que codificaban para proteínas sin actividad recibían el valor de 0; los alelos que daban lugar a proteínas con actividad reducida tenían un valor de 0,5; aquellos alelos que codificaban para una enzima con actividad normal recibían el valor de 1; y, por último, la duplicación/multiplicación de alelos se valoraba con 2 o más, dependiendo del número de multiplicaciones del alelo. Al final, se obtenía el valor total por cada genotipo CYP2D6 (Gaedigk et al. 2007).

Con este método se distinguen tres fenotipos diferentes: los metabolizadores lentos (ML), que se caracterizan por tener una actividad nula sobre los sustratos; los metabolizadores extensivos (ME), con una actividad enzimática normal; y los metabolizadores ultrarrápidos (MU), con una capacidad enzimática incrementada. Existe una distribución diferente de los fenotipos en base a los grupos étnicos: mientras que en la población caucásica los metabolizadores lentos tienen una prevalencia del 5-10% y del 1-2% si son ultrarrápidos (en la zona del mediterráneo entre el 7-10%), en la población africana se observa lo contrario (Naranjo et al. 2016; Solhaug y Molden 2017).

Existen fármacos opioides (codeína, tramadol, hidrocodona y oxicodona, entre otros) que se administran en forma de profármacos y que requieren de su bioactivación vía hepática por parte de la enzima CYP2D6. Esto hace que en aquellos sujetos que tienen una



actividad metabólica nula (ML) la concentración de metabolitos activos esté reducida y, por tanto, tengan una peor respuesta analgésica (falta de efectividad). Por el contrario, los sujetos con una actividad enzimática acelerada, obtienen concentraciones muy altas de los metabolitos activos, con el consiguiente riesgo de sufrir eventos adversos (Smith et al. 2016).

1.6. Investigación con perspectiva de género en el manejo del DCNO

Estudios recientes demuestran la importante influencia de las hormonas femeninas sobre la respuesta ante el estrés y el dolor. Los estrógenos se han asociado a una mayor sensibilidad al dolor. Esto puede explicarse por su efecto inflamatorio, que puede potenciar la sensibilización central y periférica (Fillingim 2017). Sin poder confirmar que existan diferencias entre sexos en cuanto a la respuesta a los fármacos opioides, en base a la evidencia actual, éstas podrían estar asociadas a un comprendido de factores fisiológicos, genéticos y hormonales. Globalmente, se ha sugerido una mayor efectividad analgésica de los fármacos opioides en mujeres y, a su vez, una mayor vulnerabilidad en cuanto a seguridad, refiriendo alrededor de un 30% más de eventos adversos respecto a los hombres (Fillingim y Gear 2004). En cambio, en el caso particular de vulnerabilidad a desarrollar DOP, en EEUU se ha observado que hasta un 59% de quienes la presentan son hombres (William S. y Li-Tzy 2019).

También se ha descrito que las mujeres presentan mayor actividad enzimática del citocromo P450, incluida la participación de factores inmunológicos (diferencias en la activación celular inmune, producción de citoquinas, entre otros), genéticos y epigenéticos. La literatura muestra que los estereotipos de género pueden guiar las decisiones entre los profesionales y los pacientes. De esta forma, se ha visto que los profesionales sanitarios atribuyen factores psicológicos más fácilmente a mujeres que a hombres, mostrando mayor tendencia a prescribir fármacos antidepresivos, ansiolíticos y somníferos a las mujeres. Según los datos de la Encuesta Nacional de Salud de España de 2017, un 7.4% de los hombres y un 13.9% de las mujeres afirmaron haber consumido fármacos tranquilizantes, relajantes y/o pastillas para dormir recetados. Existen evidencias que relacionan la mayor prescripción analgésica en mujeres con una mayor sensibilidad y menor tolerancia al dolor, con mayores necesidades de reportarlo. Sin embargo, también se ha descrito que los profesionales sanitarios tienden a prescribir a mujeres más que a hombres con los mismos síntomas (Ruiz-Cantero et al. 2020). Además, y más allá de las posibles implicaciones del sexo o el género de las personas con DCNO, sus investigaciones han demostrado que existen también diferencias individuales en la respuesta a este tipo de sensaciones (Planelles et al. 2020).



En resumen, la dependencia a opioides es una afección crónica multifactorial que supone un desafío en las sociedades occidentales debido a sus efectos perjudiciales tanto a nivel del individuo como de la sociedad. Los pacientes que desarrollan DOP requieren de estrategias de intervención de múltiples niveles para abordar los elementos biológicos, sociales y psicológicos de este problema. Comprender los mecanismos básicos detrás de un trastorno complejo y multifactorial nos puede ayudar a identificar estrategias de gestión para prevenir y tratar casos de trastornos relacionados con opioides. Tal como se ha visto, ya se han descrito múltiples variantes genéticas que se han asociado con un perfil de respuesta a los fármacos opioides y vulnerabilidad para desarrollar dependencia, presentándose como una herramienta valiosa en la práctica clínica habitual en el campo del dolor.



2- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

Los pacientes con DCNO experimentan problemas concomitantes derivados de su tratamiento con analgésicos opioides, siendo uno de los más graves el desarrollo de dependencia a opioides de prescripción. Por este motivo, en el año 2013, se inició en nuestra UDO un estudio denominado **DESOPI**, que evaluaba la efectividad del procedimiento habitual de deshabitación, el PTI, en el proceso de deprescripción en pacientes con DOP y que cuenta con una respuesta favorable del 70% en los pacientes a corto plazo.

El presente trabajo pretende comprobar si los pacientes que respondieron al PTI en el estudio **DESOPI** continúan siendo respondedores tras un periodo ≥ 24 meses. A su vez, se quiere analizar si las variantes genéticas influyen sobre la respuesta a largo plazo.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo principal

El objetivo principal de este proyecto es caracterizar los patrones de respuesta al PTI a largo plazo (≥ 24 meses) en los pacientes con DOP incluidos previamente en el estudio **DESOPI**. A su vez, analizar las variantes genéticas *OPRM1* y *CYP2D6* como posibles marcadores predictores de la respuesta a largo plazo.

2.2.2. Objetivos secundarios

- Describir las características demográficas a largo plazo de los pacientes incluidos en el estudio **DESOPI**.
- Analizar las variables farmacológicas para evaluar la medicación y dosis que requiere el paciente para el control de la enfermedad a largo plazo.
- Determinar la efectividad y seguridad a largo plazo cuantificando las variables clínicas (intensidad y alivio del dolor, calidad de vida y funcionalidad) y los eventos adversos (número y tipo) de los pacientes.
- Realizar un estudio farmacogenético donde se correlacionen los polimorfismos de los genes *OPRM1* y *CYP2D6* con la respuesta al PTI a largo plazo. Estos genotipos se correlacionarán a su vez con cada una de las variables descritas anteriormente.
- Analizar los datos según el sexo del paciente para poder describir potenciales diferencias en las variables recogidas en el estudio **DESOPI**.

3- MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, transversal, que analiza los patrones de respuesta al PTI a largo plazo (≥ 24 meses) en pacientes con DOP. La población del estudio está formada por los pacientes que fueron incluidos en el trabajo **DESOPI** (código APP-DES-2013-01), donde, en su momento, los pacientes incluidos cumplieron con los criterios de selección y otorgaron el consentimiento informado correspondiente para participar en el estudio.

3.1.1. Criterios de selección

Para la realización del estudio, se definieron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con edad superior a 18 años.
- Pacientes con DCNO y DOP que se sometieron hace ≥ 24 meses al procedimiento habitual según PTI de deshabitación de opioides por dependencia iatrogénica.
- Pacientes que otorgaron el consentimiento informado para su participación voluntaria en el estudio **DESOPI**.

Por otro lado, los pacientes fueron excluidos si cumplían los siguientes criterios:

- Pacientes con DCNO y DOP que se sometieron hace < 24 meses al procedimiento habitual según PTI de deshabitación de opioides por dependencia iatrogénica.

Se trata de pacientes reclutados entre los años 2013-2018, que firmaron su consentimiento informado para su participación voluntaria en el estudio **DESOPI**.

3.1.2. Variables analizadas

El trabajo actual denominado **DESOPI LONG** (código PI2019/092) ha consistido en la revisión del historial clínico (a través del servicio de gestión de salud valenciano ABUCASIS) de aquellos pacientes que fueron incluidos en el estudio **DESOPI** con el fin de recoger variables de tipo farmacológicas (prescripción de opioides (sí/no), dosis media diaria de opioides, tipo de medicación, entre otros), relacionadas con su DOP (conductas de mal uso, abuso o dependencia) y de frecuentación sanitaria. Por otro lado, a aquellos pacientes que se mantienen yendo a la UDO se les hizo consulta telefónica, donde se les recogieron variables clínicas de rutina (intensidad del dolor y alivio, calidad de vida, funcionalidad y eventos adversos, entre otros). Asimismo, se registró la información genética de cada paciente y se correlacionó con su perfil de respuesta y sus variables farmacológicas/clínicas.



A) Variables Descriptivas

Se recogieron los datos demográficos (edad y sexo) y el perfil genético (silvestre, heterocigoto, mutante) y fenotípico (metabolizador lento, extensivo y ultrarrápido) de los pacientes.

B) Variables Farmacológicas

Se le hizo un seguimiento farmacológico al paciente donde se registró toda su medicación opioide y coadyuvantes (neuromoduladores, antidepresivos, analgésicos simples y ansiolíticos). Asimismo, se calculó la dosis diaria de opioides expresada en mg equivalente de morfina. A partir de esta información, se analizó el grado de cumplimiento del PTI a largo plazo, donde se entendió como respondedor a largo plazo a aquel que:

- No consumía opioides.
- Consumía opioides de manera controlada a base de buprenorfina y/o tramadol con una dosis diaria equivalente de morfina (DDEM) menor de 50 mg/día.
- No consumía opioides de liberación rápida.

C) Variables de Efectividad

Para evaluar la situación clínica de cada paciente se utilizaron una serie de escalas validadas y cuestionarios que se pasaron a través de consulta telefónica a aquellos pacientes que seguían yendo a la UDO. Estas escalas están recomendadas por la Sociedad Española del Dolor y nos permiten evaluar la intensidad del dolor y el alivio, utilizando la Escala Visual Analógica (EVA). Cada escala consiste en una línea horizontal que va desde 0 (sin dolor/sin alivio) hasta 100 mm (máximo dolor/máximo alivio). El paciente debe seleccionar en el momento de la consulta la intensidad del dolor/alivio que siente con el tratamiento, respectivamente. El dolor es clasificado como leve (<40), moderado (40 – <70) e intenso (>70). Asimismo, se valora la calidad de vida (EVA EQ50) mediante la escala *Euroqol visual analogue scale* (EQ-VAS). Es una escala vertical que va desde 0 (el peor estado de salud imaginable) hasta 100 mm (el mejor estado de salud imaginable), donde el paciente señala el estado de salud actual en la consulta. Además, se evalúa la actividad psicológica, social y laboral, excluyendo alteraciones de la actividad debidas a limitaciones físicas o ambientales, con la Escala de Evaluación de Actividad Global (EEAG). Esta escala permite evaluar la actividad global del paciente, a partir de una puntuación del 0 al 100, donde a mayor puntuación, mejor nivel de actividad y de vida.

D) Variables de Seguridad

En los cuestionarios también se recogieron los eventos adversos (EA) más frecuentes relacionados con el uso de opioides a los que se referían los pacientes a través



de una lista cerrada. Estos EA eran: somnolencia, mareo, náuseas, vómitos, estreñimiento, picor, impotencia y disminución del deseo sexual, cambio de peso, cefalea, enrojecimiento, piel seca, boca seca, edema, depresión, insomnio, nerviosismo y falta de apetito. Asimismo, se registraron las reacciones adversas de medicamentos (RAM) notificadas a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios durante el seguimiento a largo plazo y se estudiaron los casos de *éxitus* con el PTI.

E) Variables Genéticas

E.1.) Recogida de la muestra de saliva

Las muestras de los pacientes fueron recogidas en tubos Falcon de capacidad de 25 ml que llevaban 6 ml de PBS (tampón fosfato salino). El paciente debía aportar aproximadamente 2 ml de saliva. Una vez se recogía la muestra, se donaba al Biobanco del Dpto. de Salud Alicante-Hospital General donde se almacenaba a 80°C en el congelador hasta su análisis genético. Para el estudio **DESOPI LONG** se solicitó al Biobanco las muestras de los pacientes que tenían pendiente el estudio farmacogenético. El estudio **DESOPI** incluyó a 88 pacientes de los que se hizo el genotipado de *OPRM1* y *CYP2D6*. Desde entonces, para el proyecto **DESOPI LONG**, se ha realizado el análisis de genotipado de 20 nuevas muestras entre *OPRM1* y *CYP2D6*.

E.2.) Extracción de ADN

Para el análisis farmacogenético, se necesitó la previa extracción del ADN a partir de las muestras de saliva donadas por los pacientes. Se utilizó el kit de extracción E.N.Z.A. Forensic DNA kit (Omega bio-tek) siguiendo las instrucciones del fabricante. Antes del genotipado de las muestras, se cuantificó la concentración de ADN a 260 nm con el espectrofotómetro NanoDrop 1000 (Thermo Scientific) y se evaluó su pureza respecto a la cantidad de proteínas y a la de solventes orgánicos con las ratios 260/280 y 260/230 nm, respectivamente. Una vez extraído, se almacenaba el ADN aislado en congeladores de -20°C hasta el momento de su genotipado.

E.3.) Genotipado de las muestras

Una vez extraído el ADN, se llevó a cabo el genotipado de los genes *OPRM1* (rs1799971 A118G) y *CYP2D6* (*2, *3, *4, *6, *10, *17, *29, *35 y *41) utilizando el sistema Real Time PCR Rotor Gene Q (Qiagen), a través del uso de sondas específicas TaqMan MGB® (Applied Biosystems). Esta técnica requirió de una cadena molde de ADN, la enzima ADN polimerasa, primers específicos, dNTPs (desoxinuclueósidos trifosfato) y un tampón de reacción, además de sondas marcadas con dos fluorocromos VIC (amarillo) y FAM (verde), que permitían detectar los alelos específicos mediante fluorescencia. El mix de PCR

consistía en 10 µl por muestra que incluía 5 µl de PCR Mastermix, 0.5 µl de sonda TaqMan MGB® y 4 µl de ADN de la muestra.

Para aportar fiabilidad, todas las muestras se analizaron por duplicado y se utilizaron controles negativos para cada alelo específico en una placa de 72 pocillos. Asimismo, las condiciones de amplificación fueron las siguientes:

- Tramo de pre-PCR: 60 °C; 30 segundos.
- Desnaturalización inicial; 95 °C; 10 minutos.
- Desnaturalización: 95 °C; 15 segundos.
- Anillamiento y elongación: 60 °C; 1 minuto.
- Elongación final: 72 °C; 30 segundos.

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) a tiempo real permite que la amplificación del ADN y la detección de los alelos específicos se produzcan simultáneamente. Esta característica es posible gracias a la transferencia de energía fluorescente mediante resonancia (FRET) entre dos fluorocromos: el donador (emite fluorescencia) y el aceptor (absorbe la fluorescencia emitida por el donador). La acción de la 5' exonucleasa de la ADN polimerasa libera a los fluorocromos y se produce la emisión de fluorescencia por parte del donador que es detectada por el sensor (Figura 4).

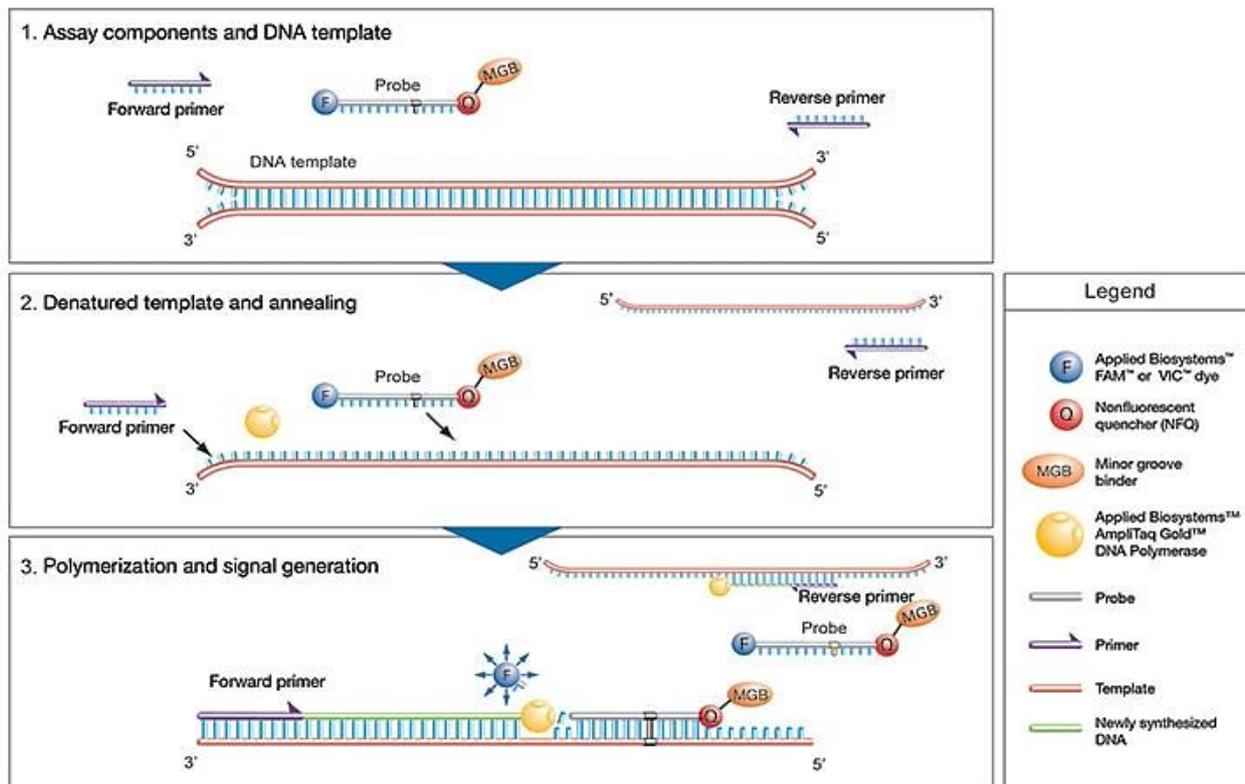


Figura 4. Etapas de la PCR a tiempo real empleando las sondas TaqMan MGB® (Applied Biosystems). Imagen extraída de <https://www.thermofisher.com>.

E.3.1.) Variaciones en el número de copias del gen CYP2D6

Se estudió la variación del número de copias del gen *CYP2D6* utilizando el sistema Applied Biosystems® 7500 Real-Time PCR System, el cual consiste en una PCR a tiempo real que permite detectar secuencias en el exón 9 del gen *CYP2D6*. En este caso, se utilizaba una referencia del número de copias (TaqMan® Copy Number Variation Reference) y una sonda de variación del número de copias (TaqMan® Copy Number Variation) del citocromo *CYP2D6* marcada con VIC y FAM.

Los ensayos se realizaron por triplicado en una placa de 96 pocillos, utilizando como controles muestras con número de copias conocidas (1, 2 y 3 copias). El mix de PCR consistía en 10 µl de PCR Mastermix, 1 µl de sonda, 4 µl de ADN muestra y 4 µl de agua destilada. Las condiciones de amplificación fueron las mismas que las anteriores.

E.3.2.) Delección del alelo 5 y duplicaciones del gen CYP2D6*

Se analizó la presencia del alelo 5* a partir de una PCR convencional (XL-PCR) utilizando el termociclador Veriti (Thermo Fisher) y posteriormente, realizando una electroforesis en gel de agarosa. Esta técnica utilizó diferentes condiciones de amplificación:

- Desnaturalización: 94 °C; 2 min.
- Anillamiento y elongación, 10 ciclos:
 1. 95 °C; 20 segundos.
 2. 68 °C; 4 min.
- Anillamiento y elongación, 20 ciclos:
 1. 95 °C; 20 segundos.
 2. 68 °C; 4 min.
- Elongación final: 68 °C; 7 min.

Asimismo, el mix de PCR consistía en 25 µl por muestra que incluía:

- 0.375 µl de mix de enzimas (5 U/ µl).
- 2.5 µl de buffer 3 (2.25 mM MgCl₂).
- 0.5 µl de dNTP mix (100 mmol/L).
- 0.1 µl de primer DPKup, DPKlow, 5´2D6*5 y 3´2D6*5 (para las delecciones), 2D6Dupl-F y R (para las duplicaciones).
- 17.225 µl de agua bidestilada.
- 4 µl de ADN de muestra (100 ng).

En cuanto a la preparación del gel de agarosa, se necesitó:

- Buffer TBE 1x.
- Syber Safe 10.000x.

- Buffer de carga (BlueJuice™ 10x)

Se pesaron 1.2 gramos de agarosa que se disolvieron en 150 ml de agua bidestilada. Posteriormente se calentó la mezcla en el microondas hasta que se disolvió la agarosa. Se dejó enfriar y se añadió 15 µl de Syber Safe, un colorante que permitía visualizar las bandas de ADN. Se añadió la disolución al molde de la cámara de electroforesis y se puso el peine para que se formasen los pocillos. Una vez que el gel se solidificaba, se añadía, tanto para el control del peso molecular de 100 pb como para las muestras, el buffer de carga BlueJuice™ 10x. Las muestras se colocaban en los pocillos y se dejaba correr aproximadamente una hora y media. El resultado final se observaba a través del transiluminador ultravioleta.

E.3.3.) Cálculo del Activity Score

Una vez llevado a cabo el genotipado del *CYP2D6* se procedió a calcular el Activity Score (índice de actividad, AS). Este valor nos permitía establecer el fenotipo metabolizador del paciente: lento, extensivo y ultrarrápido. Para determinar el AS se tuvo en cuenta las diferentes variantes alélicas presentes en la Tabla 2.

Tabla 2. Activity Score de los alelos de *CYP2D6* (Naranjo et al. 2016)

| Variantes Alélicas | Activity Score | Actividad enzimática |
|------------------------|----------------|----------------------|
| *3, *4, *4 x N, *5, *6 | 0 | Nula |
| *10, *17, *29, *41 | 0.5 | Reducida |
| *1, *2, *35 | 1 | Normal |
| *1xN, *2xN, *35xN | 2 | Aumentada |

E.3.4.) Fenotipo metabolizador

A partir del AS establecido se calculó el fenotipo metabolizador de cada paciente (Tabla 3).

Tabla 3. Fenotipo metabólico en base al AS (Gaedigk et al. 2007)

| Activity Score | Fenotipo Metabolizador |
|----------------|----------------------------|
| 0 | Metabolizador Lento |
| 0.5-2 | Metabolizador Extensivo |
| >2 | Metabolizador Ultrarrápido |

3.2. Tamaño muestral

El proyecto **DESOPi** se trató de un estudio exploratorio sin experiencias previas que nos orientasen sobre el tamaño de la muestra necesario. Nuestro propósito ha sido incluir el máximo número posible de participantes que hubieron otorgado su consentimiento para este



fin. Este estudio exploratorio ha permitido obtener información preliminar que puede ser base para futuros estudios diseñados específicamente para este fin. El análisis de los datos se realiza para un grupo de 119 pacientes que son los que han participado previamente en la línea de trabajo **DESOPI** y que cumplen con los criterios de este nuevo proyecto.

3.3. Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariante en la descripción de la muestra. Se llevaron a cabo los tests de normalidad en las variables cuantitativas. En el caso de que fueran paramétricas se realizaba el test t de Student; y si no lo eran, el test de Mann Whitney o Wilcoxon, para muestras pareadas. Cuando se comparaban múltiples medidas se utilizaba el análisis de la varianza (ANOVA). Las variables continuas con distribución normal fueron descritas a través de medias y desviaciones estándar y, las que no presentaron distribución normal, a través de su mediana y rango intercuartílico. Se calcularon las frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Se utilizó la prueba Chi Cuadrado para el análisis de datos categóricos o su variante, el test de Fisher para análisis 2x2. Se realizó un análisis por regresión lineal múltiple para analizar la variable principal respecto a las posibles covariables. Asimismo, se estudió la genética poblacional con el equilibrio de Hardy-Weinberg. Para los estudios de asociación genotípica significativa, se desarrollaron los modelos codominante, dominante, recesivo y sobredominante. Un $p\text{-valor} \leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software R versión 3.2.0 y GraphPad Prism 5.

3.4. Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki, las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en esta materia. Todos los pacientes incluidos en el estudio habían leído la hoja de información al paciente y firmado el consentimiento informado. Todos los datos de los pacientes se anonimizaron mediante la asignación de un doble código tanto a la muestra como al archivo de datos y sólo el personal debidamente autorizado tuvo acceso a los datos personales identificables. Siempre se han mantenido los niveles más altos de conducta profesional y confidencialidad, cumpliendo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Los estudios fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación Clínica con medicamentos (CEIm) del Dpto. de Salud Alicante- Hospital General.

3.5. Cronograma de trabajo

La estructura y organización del estudio se puede apreciar en el correspondiente cronograma de trabajo (Tabla 4).

- **DESOPI**. En la visita basal (**VB**), momento del inicio del PTI, se recogieron los datos y las muestras biológicas. Los resultados se compararon con la visita final (**VF**).
- **DESOPI LONG**. En el seguimiento a largo plazo (**VLONG**, 4 ± 1 años desde la finalización del PTI), se registró la medicación desde la base informatizada ABUCASIS y, a aquellos que seguían atendiendo a la UDO (**VLONG^{UDO}**), se les obtuvieron las variables clínicas. Además, se analizaron específicamente las variables en el grupo de respondedores (**VLONG-R**) que se compararon con los datos recogidos en la **VF-R**.

A partir de las muestras donadas al Biobanco del estudio **DESOPI**, se analizaron los polimorfismos del gen *OPRM1* y de *CYP2D6*. Una vez recogidas todas las variables, se procedió a su análisis estadístico e interpretación de los resultados, que se utilizaron para la comunicación en congresos y para la redacción de un artículo.

Tabla 4. Cronograma de trabajo durante el estudio donde ha participado la alumna del presente trabajo.

| | VB | Octubre | Noviembre | Diciembre | Enero | Febrero | Marzo | Abril | Mayo | Junio |
|---|----|---------|-----------|-----------|-------|---------|-------|-------|------|-------|
| Firma del consentimiento | X | | | | | | | | | |
| Obtención muestra biológica | X | | | | | | | | | |
| Alta en CEIM | | | | X | | | | | | |
| Control general | | | | | | | | | | |
| Datos sociodemográficos | | X | X | | | | | | | |
| Cuestionarios | | | | | | | | | | |
| EVA (intensidad y alivio) | | | | X | X | X | | | | |
| EVA EQ50 (calidad vida) | | | | X | X | X | | | | |
| Funcionalidad (EEAG) | | | | X | X | X | | | | |
| Eventos adversos | | | | X | X | X | | | | |
| Tratamiento analgésico | | | | | | | | | | |
| Tratamiento concomitantes | | X | X | | | | | | | |
| Análisis farmacogenético | | | | | | | | | | |
| Recogida saliva | X | | | | | | | | | |
| Extracción ADN | | X | X | X | X | X | | | | |
| Genotipado mediante q-PCR Real Time | | X | X | X | X | X | | | | |
| Análisis estadístico | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | X | X | X | |
| Comunicación | | | | | | | | | | |
| Interpretación resultados | | | | | | | | X | X | X |
| Redacción artículo - comunicaciones a congresos | | | | | | | | X | X | X |

4- RESULTADOS

4.1. Diagrama de flujo

Desde el año 2013 hasta el año 2018, 138 pacientes cumplían los criterios de inclusión. En el estudio **DESOPi** se incluyeron 119 pacientes (basal, **VB**), de los que 102 finalizaron el PTI (final, **VF**) siendo respondedores 75 sujetos. Un total de 17 pacientes no finalizaron el PTI siendo 2 *éxitus* (Figura 5-A). Durante el posterior seguimiento a largo plazo hubo 6 *éxitus* (**VLONG**, n=96). Las variables se compararon con **VF** de todos los sujetos (n=102) y sólo de los respondedores (**VF-R**, n=75/102 pacientes). Aquí la población se divide en:

- Acude a UDO o no acude: el registro de las variables clínicas de efectividad y seguridad se realizó entre diciembre 2019 hasta febrero 2020 (**VLONG^{UDO}**, n=64). Se produjo la pérdida de 7 pacientes por: no existir el número de teléfono (n=2), no contestar al teléfono (n=2) y edad avanzada (n=3). El resto no acuden a UDO (n=32) (Figura 5-B).
- Respondedora o no: Nuestra población objetivo la conforma los 75/102 pacientes que respondieron al PTI (74% estudio **DESOPi**). De esta población se distinguen dos grupos en base a su respuesta a largo plazo: respondedor (**LONG R**) y no respondedor (**LONG NR**) (Figura 5-C).

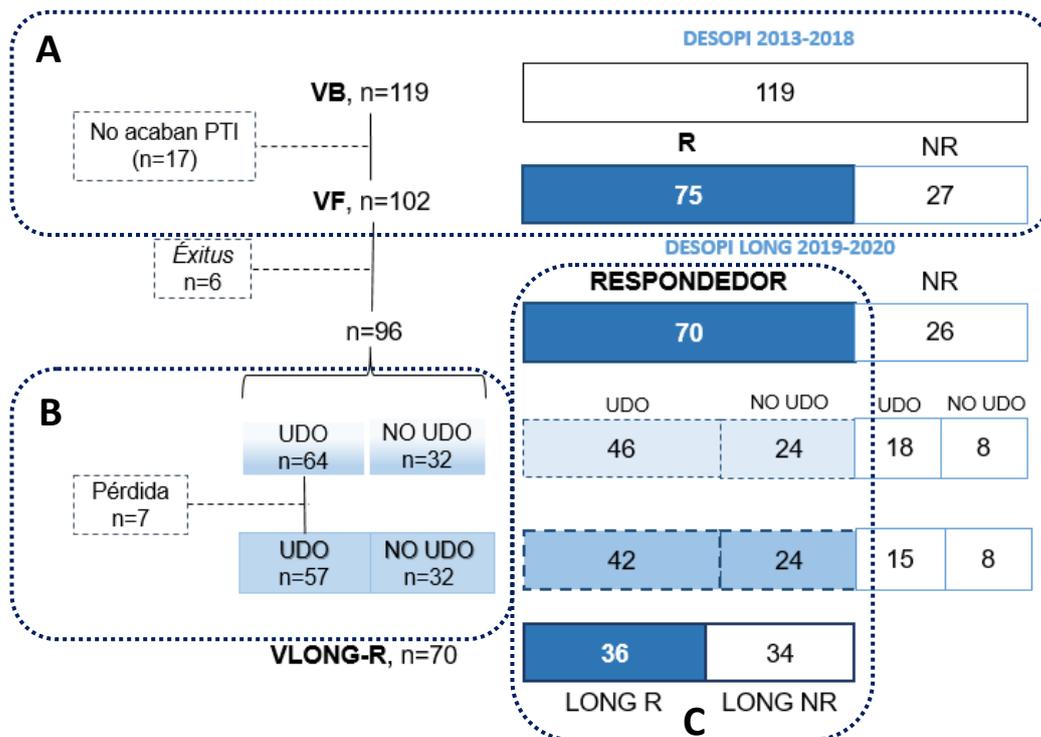


Figura 5. Diagrama de flujo de la muestra incluida: (A) estudio **DESOPi**, (B) acuden a la Unidad del Dolor; (C) pacientes respondedores en el estudio **DESOPi**.

VB: Visita Basal DESOPi, VF: Visita Final DESOPi; PTI: plan terapéutico individualizado; R: respondedor; NR: no respondedor; UDO: Unidad del Dolor; LONG: a largo plazo.

4.2. Análisis global de la población a estudio

4.2.1. Análisis descriptivo y farmacológico.

El número de pacientes en **VB** fue de 119 (edad 54 ± 13 años, 67% mujeres), finalizando en **VF** 102 pacientes (54 ± 12 años, 68% mujeres). En **VLONG** (n=111) se revisan los pacientes desde la **VB**. De estos, no asisten a UDO el 29% (n=32/111) divididos en:

- Respondedores: de los 24 pacientes respondedores que no acuden a UDO el 46% (n=11/24 pacientes) fueron dados de alta, extrapolándolo al grupo total de respondedores al PTI (n=11/70) suponen el 16% total de altas con una media de dolor leve (EVA 29 ± 33 mm),
- No respondedores: no hay altas y el 75% tiene dolor crónico más intenso con un incremento medio de 65 mm (*p*-valor<0.029) (Tabla 5).

Tabla 5. Estudio de los pacientes que no acuden a la UDO a largo plazo en **DESOPILONG**.

| No acude UDO (%) | RESPONDEDORES | |
|-----------------------------------|---------------|-----------------|
| | SI (n=24) | NO (n=8) |
| MOTIVO | | |
| Alta | 46 | 0** |
| Reincidente | 12 | - |
| Pérdida | 21 | 0 |
| Dolor crónico | 0 | 75 |
| Dolor seguido por otros servicios | 21 | 25 |
| Intensidad dolor (EVA, 0-100 mm) | 29 ± 33 | 94 ± 13* |

p*-valor<0.050 *p*-valor<0.001 entre respondedores y no respondedores; *p*-valor en negrita si es significativo.

En **VLONG** se mantiene la disminución significativa de un 23% de la prescripción de opioides (*p*-valor<0.001) y del 10% de los opioides rápidos (*p*-valor=0.034), manteniéndose la DDEM similar a la **VF** (101 ± 104 vs. 105 ± 132 mg/día, *p*-valor=0.154). Además, se aumenta en un 24% el uso de analgésicos simples (*p*-valor<0.001) y de coadyuvantes como neuromoduladores un 34% (*p*-valor<0.001), antidepresivos un 43% (*p*-valor<0.001) y ansiolíticos un 17% (*p*-valor=0.031) (Tabla 6).

Analizando sólo el grupo de respondedores (**VLONG-R**, n=70/96): el 51% se mantienen como respondedores a largo plazo y un 61% continua con opioides (DDEM de 87 ± 131 mg/día), el 57% con una DDEM <50 mg/día (11 ± 17 mg/día).

Si analizamos **VLONG-R** frente a **VF-R** (n=75/102 pacientes) se mantiene la misma tendencia de un menor uso de opioides (24%, *p*-valor<0.001) y de opioides rápidos (10%, *p*-valor=0.005) con un incremento de analgésicos simples (27%, *p*-valor<0.001),

neuromoduladores (29%, p -valor<0.001) y antidepresivos (31%, p -valor<0.001) (valores **VF-R** en Tabla 1 del Anexo).

Tabla 6. Análisis de las variables descriptivas y farmacológicas en **DESOPI** (visita basal (**VB**), final (**VF**), a largo plazo (**VLONG**)) y en el grupo de respondedores (**VLONG-R**).

| | DESOPI | | | RESPONDEDORES |
|---|---------------|---------------|--------------------|-------------------|
| | VB (n=119) | VF (n=102) | VLONG (n=111) | VLONG-R (n=70) |
| Sexo (% mujeres) | 67 | 68 | 67 | 74 |
| Edad (años) | 54 ± 13 | 54 ± 12 | 58 ± 12 | 57 ± 11 |
| Prescripción opioides (%) | 98 | 89 | 66** | 61## |
| Dosis equivalente de morfina diaria (DDEM, mg/día) | 154 ± 149 | 101 ± 104 | 105 ± 132** | 87 ± 131 |
| Analgésicos (%) | | | | |
| Analgésicos simples | 18 | 11 | 35** | 39## |
| Tramadol | 6 | 29 | 14** | 17## |
| Fentanilo | 32 | 12 | 18* | 16# |
| Oxicodona | 20 | 5 | 5** | 1 |
| Tapentadol | 20 | 6 | 7* | 6 |
| Buprenorfina | 17 | 29 | 18 | 19 |
| Morfina | 4 | 6 | 2 | 1 |
| Hidromorfona | 1 | 2 | 2 | 1 |
| Opioides rápidos | 8 | 13 | 3* | 1# |
| Neuromoduladores (%) | 23 | 33 | 67** | 60## |
| Antidepresivos (%) | 12 | 22 | 55** | 51## |
| Ansiolíticos (%) | 23 | 35 | 40* | 41 |

* p -valor<0.050 ** p -valor<0.001 entre las visitas VB, VF, VLONG y # p -valor<0.050 ## p -valor<0.001 en VLONG-R vs. VF-R (datos en anexo); p -valor en negrita si es significativo.

Análisis por sexo

En la Tabla 7 se pueden ver los resultados analizados por sexo en las tres visitas. De modo sistemático, en **VF** las mujeres recibieron significativamente menos analgésicos simples (11%, p -valor=0.031) y tapentadol (9%, p -valor=0.029) respecto a los hombres.

En **VLONG** persiste, en mujeres, el mayor uso de tramadol (14%, p -valor=0.002) y neuromoduladores (19%, p -valor= 0.009), sin opioides rápidos (p -valor=0.003) y menor uso de fentanilo (16%, p -valor=0.009), con respecto a los hombres. Además, entre las tres visitas las mujeres disminuyen su DDEM de modo significativamente mayor frente a los hombres, siendo esta un 57% inferior.

En **VLONG-R** se mantiene similar, las mujeres recibieron más tramadol (15%, p -valor=0.003), analgésicos simples (22%, p -valor<0.004) y antidepresivos (17%, p -valor=0.023) y menos fentanilo (23%, p -valor<0.001), en comparación a los hombres, siendo la DDEM un 48% inferior (vs. **VF-R**, Tabla 2 del Anexo).

Tabla 7. Análisis de las variables descriptivas y farmacológicas por sexo en **DESOPÍ** y en el grupo de respondedores.

| | DESOPÍ | | | | | | RESPONDEDORES | |
|---|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|-----------------|------------------|
| | VB | | VF | | VLONG | | VLONG-R | |
| | Mujer (n=80) | Hombre (n=39) | Mujer (n=69) | Hombre (n=33) | Mujer (n=76) | Hombre (n=35) | Mujer (n=52) | Hombre (n=18) |
| Edad (años) | 54 ± 13 | 53 ± 12 | 53 ± 11 | 55 ± 11 | 58 ± 13 | 57 ± 11 | 57 ± 12 | 59 ± 11 |
| Prescripción opioides (%) | 99 | 97 | 87 | 94 | 66** | 63** | 62# | 61## |
| Dosis equivalente de morfina diaria (DDEM, mg/día) | 155 ± 157 | 153 ± 135 | 110 ± 108 | 115 ± 96 | 87 ± 108** | 144 ± 170 | 68 ± 96 | 142 ± 193 |
| Analgésicos (%) | | | | | | | | |
| Analgésicos simples | 18 | 18 | 7* | 18 | 38** | 29 | 42##+ | 22 |
| Tramadol | 3* | 12 | 28 | 36 | 17*** | 3** | 21##+ | 6## |
| Fentanilo | 29 | 38 | 13 | 12 | 13** | 29** | 10** | 33## |
| Oxicodona | 18 | 15 | 6 | 6 | 7** | 0** | 2 | 0 |
| Tapentadol | 22 | 15 | 3* | 12 | 7** | 9 | 6 | 6 |
| Buprenorfina | 21 | 18 | 28 | 33 | 17 | 20* | 19 | 17 |
| Morfina | 5 | 0 | 7 | 3 | 3 | 0* | 3 | 0 |
| Hidromorfona | 1 | 0 | 3 | 0 | 3 | 0 | 2 | 0 |
| Opioides rápidos | 8 | 9 | 13 | 12 | 0** | 9 | 2# | 6 |
| Neuromoduladores (%) | 22 | 26 | 33 | 33 | 70*** | 51** | 63## | 50# |
| Antidepresivos (%) | 11 | 14 | 19 | 27 | 57** | 51** | 56##+ | 39# |
| Ansiolíticos (%) | 27* | 14 | 40 | 27 | 38* | 43** | 44 | 33# |

p*-valor<0.050 *p*-valor<0.001 entre las visitas VB, VF, VLONG^{UDO} y #*p*-valor<0.050 ##*p*-valor<0.001 en VLONG-R vs. VF-R intragrupo por sexo (mujeres y hombres, por separado).

+*p*-valor<0.050 y ***p*-valor<0.001 mujer vs. hombre. El *p*-valor en negrita en mujeres cuando es significativo.

4.2.2. Análisis de efectividad

En **VLONG^{UDO}** (n=57/111 pacientes) existe un incremento significativo de la intensidad del dolor a 70 ± 24 mm y del alivio a 51 ± 25 mm, observándose la misma tendencia en **VLONG-R^{UDO}** (n=42/70 pacientes) (Tabla 8). Sin embargo, incluyendo a los pacientes que no van a UDO (Tabla 5), la media del dolor se corrige en **VLONG^{UDO}** a 64 ± 31 mm (*p*-valor=0.080), siendo incluso menor en **VLONG-R^{UDO}** (59 ± 32 mm, *p*-valor=0.125), sin que haya cambios significativos (vs. **VF-R**, Tabla 3 del Anexo).

Tabla 8. Análisis de las variables de efectividad en **DESOPÍ** y en el grupo de respondedores.

| | DESOPÍ | | | RESPONDEDORES |
|---|---------------|--------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | VB (n=103) | VF (n=89) | VLONG ^{UDO} (n=57) | VLONG-R ^{UDO} (n=42) |
| Intensidad dolor (EVA, 0-100 mm) | 58 ± 27 | 56 ± 29 | 64 ± 31 | 59 ± 32 |
| Alivio dolor (EVA, 0-100 mm) | 35 ± 29 | 40 ± 29 | 51 ± 25** | 52 ± 25 |
| Calidad de vida (EVA EQ50, 0-100 mm) | 45 ± 24 | 44 ± 22 | 42 ± 23 | 46 ± 22 |
| Funcionalidad (EEAG, 0-100 puntos) | 71 ± 15 | 69 ± 16 | 67 ± 10 | 68 ± 10 |

Nota: En "Intensidad de dolor (EVA, 0-100 mm)" en VLONG^{UDO} y VLONG-R^{UDO} se incluyen las altas, cambiando el tamaño muestral a n=89 y n=66, respectivamente.

***p*-valor<0.001 entre las visitas VB, VF, VLONG^{UDO}; *p*-valor en negrita si es significativo.

Análisis por sexo

En **VLONG^{UDO}** las mujeres incrementan significativamente su dolor (70 ± 22 mm, p -valor=0.006). Sin embargo, incluyendo a las mujeres que no atienden a UDO, la media se corrige a 63 ± 33 mm (p -valor=0.089) y a 60 ± 32 mm en **VLONG-R^{UDO}** (p -valor=0.148) (vs. **VF-R**, Tabla 4 del Anexo). El alivio se incrementa en ambas visitas, siendo éste significativo en las mujeres (Tabla 9).

Tabla 9. Análisis de las variables de efectividad por sexo en **DESOPI** y en el grupo de respondedores.

| | DESOPI | | | | | | RESPONDEDORES | |
|---|-----------------|------------------|-----------------|------------------|----------------------|------------------|------------------------|-----------------|
| | VB | | VF | | VLONG ^{UDO} | | VLONG-R ^{UDO} | |
| | Mujer (n=69) | Hombre (n=34) | Mujer (n=62) | Hombre (n=27) | Mujer (n=43) | Hombre (n=14) | Mujer (n=34) | Hombre (n=8) |
| Intensidad dolor (EVA, 0-100 mm) | 59 ± 27 | 57 ± 27 | 55 ± 27 | 59 ± 33 | 63 ± 33 | 70 ± 27 | 60 ± 32 | 66 ± 29 |
| Alivio dolor (EVA, 0-100 mm) | 35 ± 30 | 33 ± 29 | 39 ± 29 | 41 ± 31 | 52 ± 25* | 50 ± 25 | 53 ± 24# | 46 ± 27 |
| Calidad de vida (EVA EQ50, 0-100 mm) | 43 ± 24 | 49 ± 25 | 48 ± 20 | 36 ± 24 | 43 ± 22 | 41 ± 25 | 45 ± 22 | 49 ± 27 |
| Funcionalidad (EEAG, 0-100 puntos) | 71 ± 14 | 71 ± 16 | 70 ± 17 | 68 ± 15 | 67 ± 9 | 70 ± 14 | 67 ± 8 | 73 ± 14 |

Nota: En "Intensidad de dolor (EVA, 0-100 mm)" en **VLONG^{UDO}** y **VLONG-R^{UDO}** en el grupo de las mujeres se incluyen las altas, cambiando el tamaño muestral a $n=56$ y $n=43$, respectivamente.

* p -valor<0.050 entre las visitas VB, VF, **VLONG^{UDO}** y # p -valor<0.050 en **VLONG-R^{UDO}** vs. **VF-R** (datos en anexo) intragrupo por sexo (mujeres y hombres, por separado). El p -valor en negrita en mujeres cuando es significativo.

4.2.3. Análisis de seguridad

Eventos adversos

El número de EA aumenta en **VLONG^{UDO}** (2, p -valor<0.001) desde **VB** con mayores frecuencias de piel seca (45%, p -valor<0.001), somnolencia (27%, p -valor<0.001), impotencia sexual (27%, p -valor<0.001), cambio de peso (27%, p -valor<0.001), boca seca (24%, p -valor<0.001), mareos (21%, p -valor=0.008), estreñimiento (17%, p -valor=0.026) y enrojecimiento de la piel (13%, p -valor<0.041). Sin embargo, las sospechas RAM disminuyen (8%, p -valor=0.049) (Tabla 10).

En **VLONG-R^{UDO}** ($n=42/70$) se mantiene similar desde **VF-R**, donde aumentan el número de EA (3, p -valor=0.002) con una incidencia similar de: piel seca, boca seca, impotencia sexual, estreñimiento, cambio de peso, somnolencia, mareos; a la que se suma depresión (28%, p -valor<0.012) y nerviosismo (20%, p -valor<0.007). Del mismo modo, disminuyen las sospechas RAM (8%, p -valor=0.019) (Tabla 5 del Anexo).

Tabla 10. Análisis de los eventos adversos en **DESOPÍ** y en el grupo de respondedores.

| EA (%) | DESOPÍ | | | RESPONDEDORES |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | VB (n=62) | VF (n=61) | VLONG ^{UDO} (n=57) | VLONG-R ^{UDO} (n=42) |
| Somnolencia | 31 | 39 | 58** | 57# |
| Mareos | 37 | 25 | 46* | 40# |
| Náuseas | 24 | 21 | 33 | 31 |
| Vómitos | 10 | 8 | 18 | 17 |
| Estreñimiento | 45 | 44 | 61* | 60# |
| Picor | 32 | 30 | 37 | 36 |
| Impotencia sexual | 8 | 11 | 35** | 29## |
| Disminución sexual | 29 | 28 | 39 | 33 |
| Cambio de peso | 29 | 31 | 56** | 52# |
| Dolor de cabeza | 34 | 41 | 44 | 38 |
| Enrojecimiento piel | 10 | 15 | 23* | 17 |
| Piel seca | 34 | 43 | 79** | 79## |
| Boca seca | 60 | 62 | 84** | 83## |
| Edema | 11 | 13 | 21 | 19 |
| Depresión | 35 | 41 | 49 | 50# |
| Insomnio | 53 | 52 | 56 | 62 |
| Nerviosismo | 47 | 41 | 56 | 60# |
| Falta de apetito | 27 | 25 | 33 | 29 |
| Total EA (media ± SD) | 6 ± 4 | 6 ± 4 | 8 ± 4** | 8 ± 4# |
| Notificación RAM | 0 | 11 | 3* | 1# |
| Éxito | | 2 | 6 | 7 |

p*-valor<0.050 *p*-valor<0.001 entre las visitas VB, VF, VLONG^{UDO} y #*p*-valor<0.050 ##*p*-valor<0.001 en VLONG-R^{UDO} vs. VF-R (datos en anexo); *p*-valor en negrita si es significativo.

En la variable “éxito” se analiza el fallecimiento del paciente durante el PTI y a largo plazo.

Análisis por sexo

En **VB** las mujeres presentan mayores frecuencias que los hombres de boca seca (22%, *p*-valor=0.003), mareos (21%, *p*-valor=0.002), nerviosismo (20%, *p*-valor=0.010), cambio de peso (17%, *p*-valor=0.009), dolor de cabeza (17%, *p*-valor=0.014), edema (16%, *p*-valor<0.001) y falta de apetito (15%, *p*-valor=0.021). En **VF** estas diferencias se ven reducidas y sólo presentan mayores frecuencias para el enrojecimiento de la piel (13%, *p*-valor=0.009) y edema (10%, *p*-valor=0.040).

En **VLONG^{UDO}** las mujeres aumentan el número de EA (4, *p*-valor<0.001) con mayores incidencias con respecto a los hombres de náuseas (27%, *p*-valor<0.001), somnolencia (23%, *p*-valor=0.002), boca seca (21%; *p*-valor<0.001), estreñimiento (18%, *p*-valor=0.047), mareos (16%, *p*-valor=0.002), vómitos (14%, *p*-valor=0.048) y piel seca (14%, *p*-valor=0.036). En **VLONG-R^{UDO}**, las mujeres siguen una tendencia similar, pero únicamente muestran diferencias significativas para la somnolencia (24%, *p*-valor=0.001) y las náuseas (22%, *p*-valor<0.001) (Tabla 11).

En cuanto a los hombres, en **VLONG^{UDO}** disminuyen significativamente las sospechas RAM con respecto a **VF** (19%, *p*-valor<0.001). En **VLONG-R^{UDO}** se mantienen

similar, disminuyen las sospechas RAM y presentan mayores frecuencias de picor (18%, p -valor=0.014), depresión (16%, p -valor=0.033) y dolor de cabeza (15%, p -valor=0.045) (vs. VF-R en Tabla 6 del Anexo).

Tabla 11. Análisis de los eventos adversos por sexo en **DESOPI** y en el grupo de respondedores.

| EA (%) | DESOPI | | | | | | RESPONDEDORES | |
|--------------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------------------|
| | VB | | VF | | VLONG ^{UDO} | | VLONG-R ^{UDO} | |
| | Mujer (n=44) | Hombre (n=18) | Mujer (n=43) | Hombre (n=18) | Mujer (n=43) | Hombre (n=14) | Mujer (n=34) | Hombre (n=8) |
| Somnolencia | 34 | 22 | 35⁺ | 50 | 63^{***} | 40^{**} | 62^{##} | 38 |
| Mareos | 43⁺ | 22 | 19⁺ | 39 | 49^{***} | 33 [*] | 41[#] | 38 ^{##} |
| Náuseas | 23 | 28 | 19 | 28 | 40^{***} | 13 [*] | 35^{##} | 13 [#] |
| Vómitos | 7⁺ | 17 | 5⁺ | 17 | 21^{***} | 7 | 18[#] | 13 |
| Estreñimiento | 45 | 44 | 37⁺ | 61 | 65^{***} | 47 [*] | 59^{##} | 63 |
| Picor | 25⁺⁺ | 50 | 28 | 33 | 35 | 40 [*] | 32⁺ | 50 ^{##} |
| Impotencia sexual | 5⁺ | 17 | 2⁺⁺ | 33 | 28^{***} | 53 ^{**} | 26^{##} | 38 |
| Disminución sexual | 23⁺ | 44 | 19⁺⁺ | 50 | 33⁺ | 53 | 32[#] | 38 ^{##} |
| Cambio de peso | 34⁺ | 17 | 33 | 28 | 56^{**} | 53 ^{**} | 50[#] | 63 ^{##} |
| Dolor de cabeza | 39⁺ | 22 | 42 | 39 | 44 | 40 [*] | 35⁺ | 50 |
| Enrojecimiento piel | 7⁺ | 17 | 19⁺ | 6 | 21[*] | 27 ^{**} | 15 | 25 ^{##} |
| Piel seca | 36 | 28 | 40 | 50 | 81^{***} | 67 ^{**} | 79^{##} | 75 ^{##} |
| Boca seca | 66⁺ | 44 | 63 | 61 | 88^{****} | 67 [*] | 85^{##} | 75 |
| Edema | 16⁺⁺ | 0 | 16⁺ | 6 | 23 | 13 ^{**} | 21 | 13 |
| Depresión | 39 | 28 | 40 | 44 | 51 | 40 [*] | 47⁺ | 63 [#] |
| Insomnio | 52 | 56 | 51 | 56 | 58 | 47 | 62 | 63 |
| Nerviosismo | 52⁺ | 33 | 37⁺ | 50 | 60[*] | 47 | 59^{##} | 63 |
| Falta de apetito | 32⁺ | 17 | 21 | 33 | 33 | 33 [*] | 26 | 38 |
| Total EA (media ± SD) | 6 ± 4 | 5 ± 4 | 5 ± 4 | 7 ± 4 | 9 ± 4^{**} | 8 ± 5 | 8 ± 4^{##} | 8 ± 5 |
| Notificación RAM (n=118) | 0 | 0 | 8 | 24 | 3 | 3 ^{**} | 1 | 0 [#] |
| Éxito (n=119) | | | 1 | 3 | 4 | 8 | 2 | 3 |

* p -valor<0.050 ** p -valor<0.001 entre las visitas VB, VF, VLONG^{UDO} y # p -valor<0.050 ## p -valor<0.001 en VLONG-R^{UDO} vs. VF-R (datos en anexo) intragrupo por sexo (mujeres y hombres, por separado).

+ p -valor<0.050 y ++ p -valor<0.001 mujer vs. hombre. El p -valor en negrita en mujeres cuando es significativo.

4.3. Análisis de la población según el perfil genético

4.3.1. Distribuciones genotípicas y alélicas

Se analiza la distribución genotípica y alélica para el polimorfismo A118G del gen *OPRM1* en el total de los pacientes incluidos en el estudio (n=119) y se observa que el genotipo más prevalente es el homocigoto silvestre AA. Asimismo, no se rechaza el equilibrio de Hardy-Weinberg en la distribución alélica (p -valor=0.290) (Tabla 12).

Tabla 12. Frecuencia genotípica y alélica del gen *OPRM1*.

| <i>OPRM1</i> | | | DESOP1 | | |
|--------------|------------|------------|--------|----------------|------------|
| Total | Frecuencia | Porcentaje | Alelos | Frecuencia | Porcentaje |
| A/A | 61 | 66.30 | A | 152 | 82.61 |
| A/G | 30 | 32.61 | G | 32 | 17.39 |
| G/G | 1 | 1.09 | NAs | 54 | |
| NAs | 27 | | Total | 184 | 100 |
| Total | 119 | 100 | HWE | <i>p-valor</i> | 0.290 |

4.3.2. Influencia genética en las variables descriptivas y farmacológicas

a) Genotipo *OPRM1*

No se encontraron diferencias significativas en las variables clínicas y farmacológicas, salvo en **VF** en el uso de fentanilo (AA: 9%, AG: 8%, GG: 100%; *p-valor*=0.010), en **VLONG** en el de tramadol (AA: 7%, AG: 29%, GG: 0%; *p-valor*=0.017) y en **VLONG-R** en la prescripción de opioides y tramadol (AA: 52% vs. AG: 85%, *p-valor*=0.038; y, AA: 7% vs. AG: 38%, *p-valor*<0.001, respectivamente) (Tabla 13; Figura 6).

Tabla 13. Análisis de las variables descriptivas y farmacológicas según el genotipo *OPRM1*.

| <i>OPRM1</i> <i>p-valor</i> | DESOP1 | | | RESPONDEDORES |
|---|--------------|---------------|-----------------|-------------------|
| | VB (n=92) | VF (n=80) | VLONG (n=84) | VLONG-R (n=55) |
| Sexo (% mujeres) | 0.769 | 0.730 | 0.769 | 0.585 |
| Edad (años) | 0.923 | 0.958 | 0.912 | 0.111 |
| Prescripción opioides (%) | 0.880 | 0.381 | 0.135 | 0.038* |
| Respuesta PTI (sí/no) | 0.245 | 0.127 | 0.651 | 0.695 |
| Dosis equivalente de morfina diaria (DDEM, mg/día) | 0.283 | 0.215 | 0.502 | 0.127 |
| Analgésicos (%) | | | | |
| Analgésicos simples | 0.856 | 0.717 | 0.110 | 0.094 |
| Tramadol | 0.930 | 0.531 | 0.022* | <0.001* |
| Fentanilo | 0.340 | 0.010* | 0.114 | 0.634 |
| Oxicodona | 0.716 | 0.367 | 0.109 | NA |
| Tapentadol | 0.494 | 0.717 | 0.254 | 0.248 |
| Buprenorfina | 0.680 | 0.815 | 0.900 | 0.454 |
| Morfina | 0.902 | 0.843 | 0.807 | NA |
| Hidromorfona | NA | 0.817 | 0.789 | 0.070 |
| Opioides rápidos | NA | 0.061 | 0.789 | 0.575 |
| Neuromoduladores (%) | 0.794 | 0.710 | 0.272 | 0.355 |
| Antidepresivos (%) | 0.920 | 0.844 | 0.671 | 0.131 |
| Ansiolíticos (%) | 0.886 | 0.315 | 0.395 | 0.981 |

p-valor en negrita si es significativo.

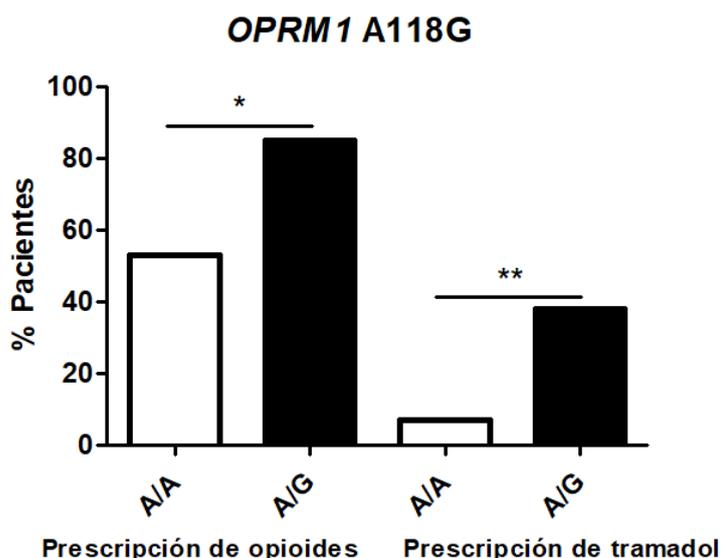


Figura 6. Asociación entre la prescripción de opioides y tramadol y el genotipo *OPRM1* en **VLONG-R** (**p*-valor<0.038 y ***p*-valor<0.001).

En **VLONG-R^{UDO}**, se observa que el uso de opioides es del 52% en los pacientes con el genotipo AA y del 85% en los pacientes con el genotipo AG, siendo esta diferencia significativa cuando se asume el modelo genético codominante (*p*-valor=0.029) (Tabla 14).

Tabla 14. Relación entre el genotipo *OPRM1* y la prescripción de opioides en **VLONG-R**.

| <i>OPRM1</i> | RESPONDEDORES- VLONG-R | | | | | | | | |
|--------------------|------------------------|-------|----|-------|------|-------------|-------------|-----------------|-------|
| | 0 | % | 1 | % | OR | Límite bajo | Límite alto | <i>p</i> -valor | AIC |
| Codominante | | | | | | | | | |
| A/A | 20 | 90.90 | 22 | 66.70 | 1.00 | | | 0.029* | 73.30 |
| A/G | 2 | 9.10 | 11 | 33.30 | 5.00 | 0.99 | 25.36 | | |
| log-aditivo | | | | | | | | | |
| 0,1,2 | 22 | 40.00 | 33 | 60.00 | 5.00 | 0.99 | 25.36 | | 73.30 |

p-valor en negrita si es significativo

a-1) Análisis por sexo

Con respecto a las mujeres, en **VF** se observan diferencias significativas entre los tres genotipos y la prescripción de fentanilo y de opioides rápidos (AA: 11%, AG: 7%, GG: 100%, *p*-valor=0.017; y, AA: 11%, AG: 21%, GG: 100%, *p*-valor=0.047, respectivamente). En **VLONG** sólo en el uso de fentanilo (AA: 13%, AG: 12%, GG: 100%; *p*-valor=0.044). En **VLONG-R** en la prescripción de opioides, tramadol y antidepresivos (AA: 52% vs. AG: 90%, *p*-valor 0.032; AA: 10% vs. AG: 50%, *p*.valor=0.007; y, AA: 45% vs. AG: 90%, *p*-valor=0.013, respectivamente).

En cuanto a los hombres, en **VLONG** se observa diferencias significativas en el uso de antidepresivos (AA: 65% vs AG: 14%, *p*-valor=0.021) (Tabla 15).

Tabla 15. Análisis de las variables descriptivas y farmacológicas por sexo según el genotipo *OPRM1*.

| <i>OPRM1</i> <i>p</i> -valor | DESOPÍ | | | | | | RESPONDEDORES | |
|---|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| | VB | | VF | | VLONG | | VLONG-R | |
| | Mujer (n=61) | Hombre (n=31) | Mujer (n=53) | Hombre (n=27) | Mujer (n=57) | Hombre (n=27) | Mujer (n=39) | Hombre (n=16) |
| Edad (años) | 0.990 | 0.346 | 0.835 | 0.697 | 0.864 | 0.891 | 0.223 | 0.321 |
| Prescripción opioides (%) | 0.760 | 0.161 | 0.489 | 0.471 | 0.132 | 0.590 | 0.032* | 0.687 |
| Respuesta PTI (sí/no) | 0.127 | 0.717 | 0.146 | 0.337 | 0.610 | 0.895 | 0.777 | 0.687 |
| Dosis equivalente de morfina diaria (DDEM, mg/día) | 0.219 | 0.927 | 0.248 | 0.571 | 0.385 | 0.733 | 0.111 | 0.574 |
| Analgésicos (%) | | | | | | | | |
| Analgésicos simples | 0.441 | 0.185 | 0.852 | 0.471 | 0.301 | 0.127 | 0.157 | 0.473 |
| Tramadol | 0.571 | 0.216 | 0.429 | 1.000 | 0.069 | 0.085 | 0.007* | NA |
| Fentanilo | 0.370 | 0.494 | 0.017* | 0.603 | 0.044* | 0.943 | 0.757 | 0.869 |
| Oxicodona | 0.860 | 0.454 | 0.778 | 0.150 | 0.122 | NA | NA | NA |
| Tapentadol | 0.772 | 0.185 | 0.638 | 0.702 | 0.371 | 0.345 | 0.290 | 0.620 |
| Buprenorfina | 0.292 | 0.454 | 0.833 | 1.000 | 0.863 | 0.426 | 0.845 | 0.226 |
| Morfina | 0.890 | NA | 0.944 | 0.471 | 0.791 | NA | NA | NA |
| Hidromorfona | NA | NA | 0.778 | NA | 0.810 | NA | 0.084 | NA |
| Opioides rápidos | NA | 0.870 | 0.047* | 0.660 | NA | 0.419 | NA | 0.620 |
| Neuromoduladores (%) | 0.772 | 0.947 | 0.602 | 0.260 | 0.151 | 0.922 | 0.224 | 0.687 |
| Antidepresivos (%) | 0.533 | 0.118 | 0.457 | 0.136 | 0.149 | 0.021* | 0.013* | 0.137 |
| Ansiolíticos (%) | 0.530 | 0.185 | 0.409 | 0.535 | 0.386 | 0.590 | 0.791 | 0.712 |

p-valor en negrita si es significativo.

b) Fenotipo CYP2D6

En **VB** y **VF** se encontraron diferencias significativas en el uso de oxicodona (ML: 0%, ME: 13%, MU: 53%, *p*-valor=0.002; y, ML: 40%, ME: 1%, MU: 11%, *p*-valor<0.001, respectivamente) y en **VLONG-R** en la prescripción de opioides (ML: 0%, ME: 63%, MU: 63%; *p*-valor=0.046) (Tabla 16).

En **VLONG**, tras la realización de una regresión lineal múltiple se obtuvo un modelo en el que se observó una influencia positiva del perfil metabolizador y negativa de la calidad de vida sobre la DDEM (*p*-valor<0.001). De esta manera, los MU son los que presentan mayor DDEM (ML: 27 ± 59, ME: 116 ± 137, MU: 123 ± 172 mg/día). Pese a que de forma individual no se obtiene una asociación significativa entre el perfil *CYP2D6* y la DDEM, esto pudo deberse a un efecto de confusión debido a que los perfiles metabolizadores más rápidos se correlacionaron significativamente con una mayor calidad de vida.

Tabla 16. Análisis de las variables descriptivas y farmacológicas según el fenotipo *CYP2D6*.

| <i>CYP2D6</i> <i>p-valor</i> | DESOPÍ | | | RESPONDEDORES |
|---|----------------------|---------------------|------------------------|--------------------------|
| | VB (n=104) | VF (n=92) | VLONG (n=97) | VLONG-R (n=66) |
| Sexo (% mujeres) | 0.665 | 0.539 | 0.634 | 0.433 |
| Edad (años) | 0.049* | 0.361 | 0.028* | 0.215 |
| Prescripción opioides (%) | 0.062 | 0.337 | 0.078 | 0.046* |
| Respuesta PTI (sí/no) | 0.358 | 0.576 | 0.109 | 0.134 |
| Dosis equivalente de morfina diaria (DDEM, mg/día) | 0.129 | 0.739 | 0.093* | 0.094 |
| Analgésicos (%) | | | | |
| Analgésicos simples | 0.912 | 0.064 | 0.454 | 0.227 |
| Tramadol | 0.434 | 0.675 | 0.961 | 0.703 |
| Fentanilo | 0.422 | 0.365 | 0.081 | 0.231 |
| Oxicodona | 0.002* | <0.001** | 0.548 | 0.893 |
| Tapentadol | 0.271 | 0.718 | 0.700 | 0.486 |
| Buprenorfina | 0.109 | 0.868 | 0.654 | 0.268 |
| Morfina | 0.179 | 0.347 | 0.805 | 0.893 |
| Hidromorfona | 0.904 | 0.832 | 0.805 | 0.893 |
| Opioides rápidos | 0.348 | 0.714 | 0.805 | 0.893 |
| Neuromoduladores (%) | 0.252 | 0.303 | 0.499 | 0.234 |
| Antidepresivos (%) | 0.410 | 0.709 | 0.312 | 0.349 |
| Ansiolíticos (%) | 0.900 | 0.623 | 0.303 | 0.221 |

p-valor en negrita si es significativo.

b-1) Análisis por sexo

Con respecto a las mujeres, en **VB** se encontraron asociaciones significativas en el uso de opioides y de oxicodona (ML: 80%, ME: 100%, MU: 100%, *p-valor*=0.002; y, ML: 0%, ME: 11%, MU: 57%, *p-valor*=0.004, respectivamente). En **VF** en el uso de analgésicos simples (ML: 50%, ME: 6%, MU: 0%; *p-valor*=0.006) y en **VLONG** en la prescripción de opioides y en la DDEM (ML: 0%, ME: 70%, MU: 63%, *p-valor*=0.006; y, ML: 0 ± 0, ME: 90 ± 101, MU: 144 ± 187 mg/día, *p-valor*=0.033, respectivamente) (véase en la Figura 7).

En cuanto a los hombres, en **VB** se encontraron diferencias en el uso de neuromoduladores (ML: 100%, ME: 19% y MU: 0%; *p-valor*=0.021). En **VF** en la prescripción de opioides y oxicodona (ML: 100%, ME: 100%, MU: 50%, *p-valor*<0.001; y, ML: 100%, ME: 0%, MU: 0%, *p-valor*<0.001, respectivamente) y en **VLONG-R** en el uso de tapentadol (ME: 0% vs. MU: 50%, *p-valor*=0.004) (Tabla 17).

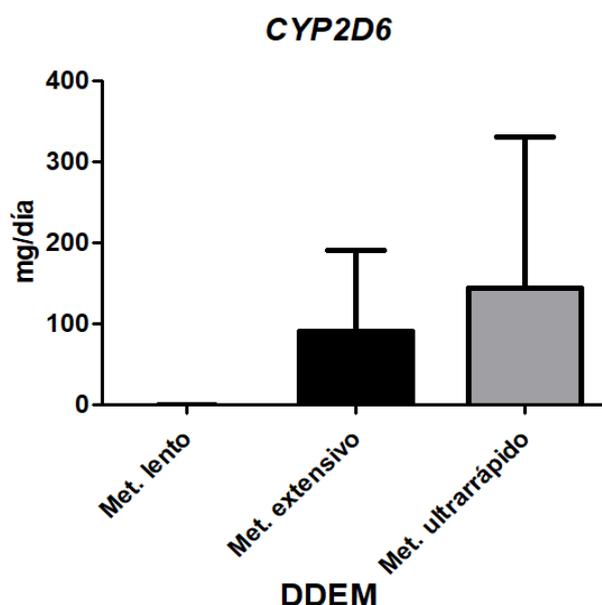


Figura 7. Dosis diaria equivalente de morfina (DDEM) y fenotipo *CYP2D6* en mujeres en **VLONG**.

Tabla 17. Análisis de las variables descriptivas y farmacológicas por sexo según el fenotipo *CYP2D6*.

| <i>CYP2D6</i> <i>p</i> -valor | DESOPÍ | | | | | | RESPONDEDORES | |
|--|-----------------|------------------|-----------------|--------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| | VB | | VF | | VLONG | | VLONG-R | |
| | Mujer (n=70) | Hombre (n=34) | Mujer (n=61) | Hombre (n=31) | Mujer (n=66) | Hombre (n=31) | Mujer (n=48) | Hombre (n=18) |
| Edad (años) | 0.223 | 0.052 | 0.940 | 0.047* | 0.150 | 0.043* | 0.533 | 0.098 |
| Prescripción opioides (%) | 0.002* | 0.926 | 0.724 | <0.001** | 0.008* | 0.535 | 0.047* | 0.732 |
| Respuesta PTI (sí/no) | 0.742 | 0.079 | 0.471 | 0.188 | 0.075 | 0.884 | 0.158 | 0.867 |
| Dosis equivalente de morfina diaria (DDEM, mg/día) | 0.111 | 0.707 | 0.569 | 0.765 | 0.033* | 0.613 | 0.085 | 0.514 |
| Analgésicos (%) | | | | | | | | |
| Analgésicos simples | 0.550 | 0.251 | 0.006* | 0.727 | 0.188 | 0.718 | 0.204 | 0.457 |
| Tramadol | 0.891 | 0.244 | 0.976 | 0.401 | 0.640 | 0.034* | 0.643 | 0.716 |
| Fentanilo | 0.153 | 0.810 | 0.419 | 0.837 | 0.236 | 0.391 | 0.480 | 0.289 |
| Oxicodona | 0.004* | 0.347 | 0.059 | <0.001** | 0.631 | NA | 0.874 | NA |
| Tapentadol | 0.143 | 0.712 | 0.797 | 0.257 | 0.680 | 0.129 | 0.760 | 0.004* |
| Buprenorfina | 0.189 | 0.576 | 0.568 | 0.453 | 0.205 | 0.485 | 0.118 | 0.502 |
| Morfina | 0.225 | NA | 0.345 | 0.946 | 0.777 | NA | 0.874 | NA |
| Hidromorfona | 0.891 | NA | 0.797 | NA | 0.777 | NA | 0.874 | NA |
| Opioides rápidos | 0.473 | 0.742 | 0.826 | 0.308 | NA | 0.854 | NA | 0.716 |
| Neuromoduladores (%) | 0.159 | 0.021* | 0.552 | 0.454 | 0.264 | 0.998 | 0.136 | 1.000 |
| Antidepresivos (%) | 0.841 | 0.244 | 0.903 | 0.561 | 0.462 | 0.316 | 0.374 | 0.232 |
| Ansiolíticos (%) | 0.375 | 0.129 | 0.793 | 0.561 | 0.078 | 0.414 | 0.111 | 0.289 |

p-valor en negrita si es significativo.

4.3.3. Influencia genética en las variables de efectividad

No se observaron cambios significativos entre las variables de efectividad y el genotipo *OPRM1* (Tabla 18). En cambio, en **VLONG^{UDO}** se han asociado los fenotipos de *CYP2D6* con la calidad de vida (ML: 32 ± 8, ME: 40 ± 23, MU: 64 ± 8 mm; *p*-valor=0.040) (Tabla 19).

Tabla 18. Análisis de las variables de efectividad según el genotipo *OPRM1*.

| <i>OPRM1</i> <i>p</i> -valor | DESOPÍ | | | RESPONDEDORES |
|---|--------------|--------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | VB (n=80) | VF (n=71) | VLONG ^{UDO} (n=41) | VLONG-R ^{UDO} (n=31) |
| Intensidad dolor (EVA, 0-100 mm) | 0.495 | 0.816 | 0.363 | 0.272 |
| Alivio dolor (EVA, 0-100 mm) | 0.753 | 0.934 | 0.606 | 0.453 |
| Calidad de vida (EVA EQ50, 0-100 mm) | 0.967 | 0.673 | 0.296 | 0.188 |
| Funcionalidad (EEAG, 0-100 puntos) | 0.695 | 0.980 | 0.305 | 0.135 |

Tabla 19. Análisis de las variables de efectividad según el fenotipo *CYP2D6*.

| <i>CYP2D6</i> <i>p</i> -valor | DESOPÍ | | | RESPONDEDORES |
|---|--------------|--------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | VB (n=87) | VF (n=81) | VLONG ^{UDO} (n=55) | VLONG-R ^{UDO} (n=42) |
| Intensidad dolor (EVA, 0-100 mm) | 0.937 | 0.402 | 0.520 | 0.354 |
| Alivio dolor (EVA, 0-100 mm) | 0.374 | 0.484 | 0.551 | 0.111 |
| Calidad de vida (EVA EQ50, 0-100 mm) | 0.629 | 0.241 | 0.040* | 0.058 |
| Funcionalidad (EEAG, 0-100 puntos) | 0.520 | 0.551 | 0.993 | 0.673 |

p-valor en negrita si es significativo.

Análisis por sexo

No se encontraron asociaciones entre las variables de efectividad y los genotipos *OPRM1* (Tabla 20) o los fenotipos *CYP2D6* (Tabla 21) dentro de cada grupo según el sexo.

Tabla 20. Análisis de las variables de efectividad por sexo según el genotipo *OPRM1*.

| <i>OPRM1</i> <i>p</i> -valor | DESOPÍ | | | | | | RESPONDEDORES | |
|---|-----------------|------------------|-----------------|------------------|----------------------|------------------|------------------------|-----------------|
| | VB | | VF | | VLONG ^{UDO} | | VLONG-R ^{UDO} | |
| | Mujer (n=53) | Hombre (n=27) | Mujer (n=48) | Hombre (n=23) | Mujer (n=31) | Hombre (n=10) | Mujer (n=25) | Hombre (n=6) |
| Intensidad dolor (EVA, 0-100 mm) | 0.168 | 0.158 | 0.665 | 0.196 | 0.234 | 0.837 | 0.256 | 0.919 |
| Alivio dolor (EVA, 0-100 mm) | 0.529 | 0.623 | 0.770 | 0.408 | 0.253 | 0.326 | 0.383 | 0.955 |
| Calidad de vida (EVA EQ50, 0-100 mm) | 0.418 | 0.052 | 0.137 | 0.177 | 0.499 | 0.419 | 0.325 | 0.498 |
| Funcionalidad (EEAG, 0-100 puntos) | 0.387 | 0.783 | 0.261 | 0.272 | 0.105 | 0.665 | 0.219 | 0.631 |

Tabla 21. Análisis de las variables de efectividad por sexo según el fenotipo *CYP2D6*.

| <i>CYP2D6</i> <i>p</i> -valor | DESOPÍ | | | | | | RESPONDEDORES | |
|---|-----------------|------------------|-----------------|------------------|----------------------|------------------|------------------------|-----------------|
| | VB | | VF | | VLONG ^{UDO} | | VLONG-R ^{UDO} | |
| | Mujer (n=58) | Hombre (n=29) | Mujer (n=55) | Hombre (n=26) | Mujer (n=41) | Hombre (n=14) | Mujer (n=34) | Hombre (n=8) |
| Intensidad dolor (EVA, 0-100 mm) | 0.683 | 0.426 | 0.694 | 0.303 | 0.701 | 0.621 | 0.672 | 0.235 |
| Alivio dolor (EVA, 0-100 mm) | 0.231 | 0.732 | 0.474 | 0.884 | 0.384 | 0.788 | 0.100 | 0.628 |
| Calidad de vida (EVA EQ50, 0-100 mm) | 0.496 | 1.000 | 0.328 | 0.511 | 0.172 | 0.129 | 0.167 | 0.249 |
| Funcionalidad (EEAG, 0-100 puntos) | 0.093 | 0.091 | 0.462 | 0.923 | 0.771 | 0.846 | 0.331 | 0.407 |

4.3.4. Influencia genética en las variables de seguridad

a) Genotipo *OPRM1*

En **VLONG^{UDO}** se encontraron diferencias significativas entre los genotipos y las sospechas RAM (AA: 0%, AG: 12%, GG: 0%; *p*-valor=0.036). En **VLONG-R^{UDO}**, con la aparición de estreñimiento (AA: 45% vs. AG: 89%, *p*-valor=0.026) (Tabla 22; Figura 8).

Tabla 22. Análisis de las variables de seguridad según el genotipo *OPRM1*.

| <i>OPRM1</i> <i>p</i> -valor | DESOPÍ | | | RESPONDEDORES |
|---------------------------------|--------------|--------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | VB (n=46) | VF (n=50) | VLONG ^{UDO} (n=41) | VLONG-R ^{UDO} (n=31) |
| Somnolencia | 0.442 | 0.514 | 0.588 | 0.445 |
| Mareos | 0.720 | 0.119 | 0.571 | 0.326 |
| Náuseas | 0.067 | 0.154 | 0.309 | 0.771 |
| Vómitos | 0.095 | 0.916 | 0.477 | 0.863 |
| Estreñimiento | 0.472 | 0.187 | 0.228 | 0.026* |
| Picor | 0.442 | 0.401 | 0.588 | 0.935 |
| Impotencia sexual | 0.676 | 0.084 | 0.514 | 0.771 |
| Disminución sexual | 0.112 | 0.585 | 0.691 | 0.593 |
| Cambio de peso | 0.713 | 0.721 | 0.100 | 0.062 |
| Dolor de cabeza | 0.375 | 0.628 | 0.123 | 0.227 |
| Enrojecimiento piel | 0.055 | 0.520 | 0.224 | 0.171 |
| Piel seca | 0.713 | 0.592 | 0.543 | 0.081 |
| Boca seca | 0.083 | 0.764 | 0.594 | 0.627 |
| Edema | 0.886 | 0.188 | 0.824 | 0.796 |
| Depresión | 0.638 | 0.381 | 0.318 | 0.124 |
| Insomnio | 0.215 | 0.592 | 0.910 | 0.283 |
| Nerviosismo | 0.478 | 0.100 | 0.300 | 0.505 |
| Falta de apetito | 0.814 | 0.828 | 0.856 | 0.976 |
| Total EA (media ± SD) | 0.138 | 0.997 | 0.583 | 0.230 |
| Notificación RAM (n=118) | NA | 0.500 | 0.036* | 0.084 |

p-valor en negrita si es significativo

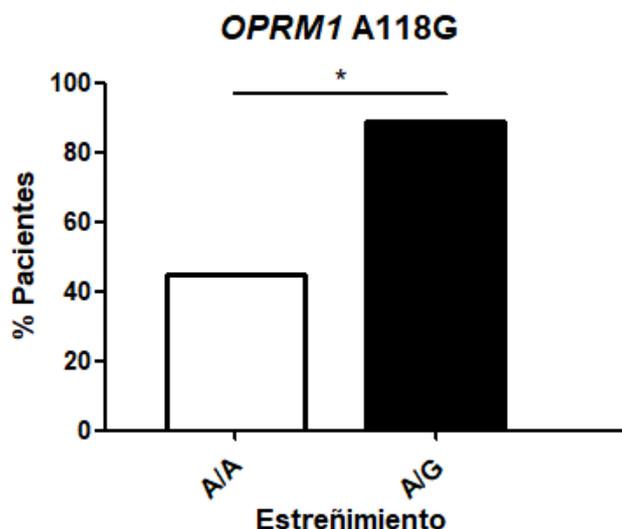


Figura 8. Asociación entre la incidencia de estreñimiento y el genotipo *OPRM1* en **VLONG-R^{UDO}** (**p*-valor=0.026).

Respecto a la relación de los genotipos del gen *OPRM1* y las sospechas RAM en **VLONG^{UDO}**, se observa que las RAM son notificadas por el 0% de los pacientes con el genotipo AA y GG y por el 12% con el genotipo AG, siendo esta diferencia significativa cuando se asume un modelo genético dominante del genotipo AA respecto al AG-GG (*p*-valor=0.033) y superdominante para el genotipo AA-GG respecto al AG (*p*-valor=0.030) (Tabla 23).

Tabla 23. Relación entre el genotipo *OPRM1* y las sospechas RAM en **VLONG^{UDO}**.

| <i>OPRM1</i> | VLONG^{UDO} | | | | OR | Límite bajo | Límite alto | <i>p</i> -valor | AIC |
|-----------------------|----------------------------|-------|---|--------|-------|-------------|-------------|-----------------|-------|
| | 0 | % | 1 | % | | | | | |
| Codominante | | | | | | | | | |
| A/A | 61 | 69.30 | 0 | 0.00 | 1.00 | | | 0.063 | 25.30 |
| A/G | 26 | 29.50 | 3 | 100.0 | | 0.00 | | | |
| G/G | 1 | 1.10 | 0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | | | |
| Dominante | | | | | | | | | |
| A/A | 61 | 69.30 | 0 | 0.00 | 1.00 | | | 0.033* | 23.50 |
| A/G – G/G | 27 | 30.70 | 3 | 100.00 | | 0.00 | | | |
| Recesivo | | | | | | | | | |
| A/G – A/G | 87 | 98.90 | 3 | 100.00 | 1.00 | | | 1.000 | 30.30 |
| G/G | 1 | 1.10 | 0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | | | |
| Superdominante | | | | | | | | | |
| A/A – G/G | 62 | 70.50 | 0 | 0.00 | 1.00 | | | 0.030* | 23.30 |
| A/G | 26 | 29.50 | 3 | 100.00 | | 0.00 | | | |
| log-aditivo | | | | | | | | | |
| 0,1,2 | 88 | 96.70 | 3 | 3.30 | 10.49 | 0.97 | 113.20 | 0.063 | 25.80 |

p-valor en negrita si es significativo.

a-1) Análisis por sexo

Entre las mujeres, en **VF** se relacionan los genotipos con la aparición de mareos y vómitos (AA: 8%, AG: 43%, GG: 100%, p -valor=0.009; y, AA: 19%, AG: 0%, GG: 100%, p -valor=0.045, respectivamente). En **VLONG^{UDO}** con el cambio de peso (AA: 35% vs AG: 82%, p -valor=0.012) y en **VLONG-R^{UDO}** con el cambio de peso y estreñimiento (AA: 29% vs AG: 75%, p -valor=0.032; y, AA: 41% vs AG: 88%, p -valor=0.030, respectivamente).

En cuanto a los hombres, en **VB** se asocian los genotipos con la aparición de EA y boca seca (AA: 6 ± 4 vs. AG: 4 ± 3, p -valor=0.046; y, AA: 67% vs. AG: 0%, p -valor=0.016). En **VF** con la boca seca y nerviosismo (AA: 73% vs. AG: 20%, p -valor=0.048 para ambos) y en **VLONG^{UDO}** con la disminución e impotencia sexual (AA: 29% vs. AG: 100%, p -valor=0.038 para ambos) (Tabla 24).

Tabla 24. Análisis de las variables de seguridad por sexo según el genotipo *OPRM1*.

| <i>OPRM1</i> <i>p</i> -valor | DESOP1 | | | | | | RESPONDEDORES | |
|---------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|----------------------|------------------|------------------------|-----------------|
| | VB | | VF | | VLONG ^{UDO} | | VLONG-R ^{UDO} | |
| | Mujer (n=32) | Hombre (n=14) | Mujer (n=34) | Hombre (n=16) | Mujer (n=31) | Hombre (n=10) | Mujer (n=25) | Hombre (n=6) |
| Somnolencia | 0.613 | 0.145 | 0.711 | 0.106 | 0.324 | 0.490 | 0.236 | 0.273 |
| Mareos | 0.451 | 0.078 | 0.009* | 0.330 | 0.436 | 0.778 | 0.484 | 0.273 |
| Náuseas | 0.191 | 0.145 | 0.045* | 0.611 | 0.479 | 0.301 | 0.819 | 0.624 |
| Vómitos | 0.344 | 0.145 | 0.721 | 0.931 | 0.639 | 0.490 | 0.569 | 0.624 |
| Estreñimiento | 0.623 | 0.198 | 0.149 | 0.839 | 0.082 | 0.490 | 0.030* | 0.439 |
| Picor | 0.418 | 0.872 | 0.372 | 0.889 | 0.660 | 0.778 | 0.819 | 0.273 |
| Impotencia sexual | 0.597 | 0.923 | 0.137 | 0.210 | 0.664 | 0.038* | 0.356 | 0.121 |
| Disminución sexual | 0.455 | 0.094 | 0.755 | 0.839 | 0.472 | 0.038* | 0.236 | 0.121 |
| Cambio de peso | 0.726 | 0.145 | 0.711 | 0.513 | 0.013* | 0.260 | 0.032* | 0.624 |
| Dolor de cabeza | 0.321 | 0.923 | 0.247 | 0.197 | 0.244 | 0.260 | 0.278 | 0.273 |
| Enrojecimiento piel | 0.191 | 0.360 | 0.668 | 0.486 | 0.639 | 0.175 | 0.312 | 0.439 |
| Piel seca | 0.496 | 0.145 | 0.658 | 0.590 | 0.070 | 0.097 | 0.086 | 0.624 |
| Boca seca | 0.178 | 0.016* | 0.113 | 0.048* | 0.639 | 0.097 | 0.743 | 0.624 |
| Edema | 0.884 | NA | 0.258 | 0.486 | 0.643 | 0.490 | 0.668 | 0.624 |
| Depresión | 0.587 | 0.360 | 0.168 | 0.590 | 0.125 | 0.490 | 0.115 | 0.439 |
| Insomnio | 0.246 | 0.577 | 0.398 | 0.590 | 0.809 | 0.778 | 0.471 | 0.273 |
| Nerviosismo | 0.397 | 0.872 | 0.398 | 0.048* | 0.568 | 0.260 | 0.484 | 0.624 |
| Falta de apetito | 0.785 | 0.255 | 0.768 | 0.889 | 0.890 | 0.880 | 0.520 | 0.121 |
| Total EA (media ± SD) | 0.236 | 0.046* | 0.731 | 0.374 | 0.310 | 0.641 | 0.306 | 0.363 |
| Notificación RAM (n=118) | NA | NA | 0.913 | 0.210 | 0.107 | 0.141 | 0.084 | NA |

p-valor en negrita si es significativo.

b) Fenotipo CYP2D6

En **VF** se relaciona el fenotipo metabolizador *CYP2D6* con el número de EA y con la frecuencia de la boca seca y nerviosismo (ML: 1 ± 1, ME: 6 ± 4 y MU: 8 ± 3, p -valor=0.024; ML: 0%, ME: 64%, MU: 83%, p -valor=0.045; y, ML: 0%, ME: 40%, MU: 83%, p -valor=0.040,

respectivamente). En **VLONG^{UDO}** también se relaciona con la incidencia de boca seca (ML: 33%, ME: 88%, MU: 75%, *p*-valor=0.043) (Tabla 25; Figura 9).

Tabla 25. Análisis de las variables de seguridad según el fenotipo *CYP2D6*.

| <i>CYP2D6</i> <i>p</i> -valor | DESOSI | | | RESPONDEDORES |
|----------------------------------|--------------|---------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | VB (n=55) | VF (n=54) | VLONG ^{UDO} (n=55) | VLONG-R ^{UDO} (n=42) |
| Somnolencia | 0.896 | 0.782 | 0.907 | 0.925 |
| Mareos | 0.995 | 0.540 | 0.440 | 0.596 |
| Náuseas | 0.601 | 0.526 | 0.745 | 0.830 |
| Vómitos | 0.699 | 0.649 | 0.668 | 0.605 |
| Estreñimiento | 0.823 | 0.121 | 0.531 | 0.933 |
| Picor | 0.753 | 0.311 | 0.839 | 0.449 |
| Impotencia sexual | 0.464 | 0.447 | 0.458 | 0.769 |
| Disminución sexual | 0.839 | 0.709 | 0.513 | 0.877 |
| Cambio de peso | 0.252 | 0.311 | 0.542 | 0.877 |
| Dolor de cabeza | 0.101 | 0.089 | 0.905 | 0.321 |
| Enrojecimiento piel | 0.733 | 0.328 | 0.501 | 0.332 |
| Piel seca | 0.710 | 0.277 | 0.077 | 0.409 |
| Boca seca | 0.522 | 0.045* | 0.043* | 0.292 |
| Edema | 0.669 | 0.248 | 0.256 | 0.648 |
| Depresión | 0.906 | 0.161 | 0.191 | 0.276 |
| Insomnio | 0.535 | 0.635 | 0.674 | 0.928 |
| Nerviosismo | 0.789 | 0.040* | 0.731 | 0.463 |
| Falta de apetito | 0.646 | 0.526 | 0.963 | 0.433 |
| Total EA (media ± SD) | 0.420 | 0.024* | 0.375 | 0.656 |
| Notificación RAM (n=118) | NA | 0.251 | 0.165 | 0.900 |

p-valor en negrita si es significativo.

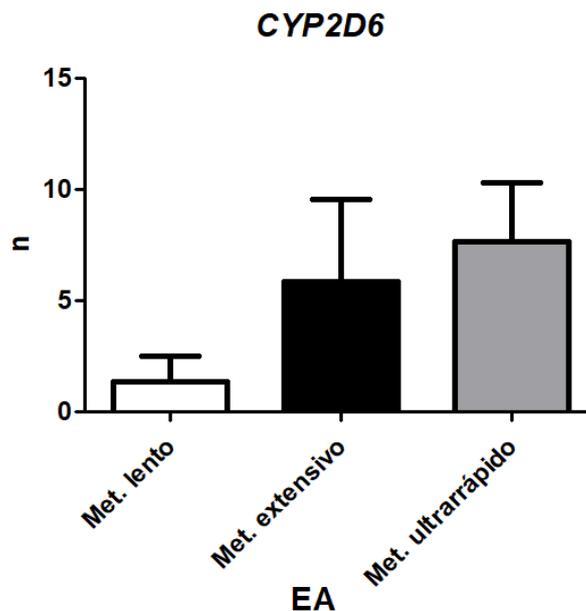


Figura 9. Asociación entre el número de eventos adversos (EA) y el fenotipo *CYP2D6* en VF.

b-1) Análisis por sexo

Entre las mujeres, en **VF** se encuentran diferencias significativas entre el fenotipo *CYP2D6* y el número de EA totales, dolor de cabeza y boca seca (ML: 5 ± 2 , ME: 6 ± 3 , MU: 8 ± 6 , p -valor=0.015; ML: 33%, ME: 34%, MU: 100%, p -valor=0.043; y, ML: 0%, ME: 65% y MU: 100%, p -valor=0.022, respectivamente)

En cuanto a los hombres, en **VB** se relaciona con la frecuencia de mareos (ML: 50%, ME: 9% vs MU: 100%, p -valor=0.020) y en **VLONG^{UDO}** y **VLONG-R^{UDO}** con los vómitos (ML: 0%, ME: 0% y MU: 100%, p -valor<0.001; y, ME: 0% vs. MU: 100%, p -valor=0.005) (Tabla 26).

Tabla 26. Análisis de las variables de seguridad por sexo según el fenotipo *CYP2D6*.

| <i>CYP2D6</i> <i>p</i> -valor | DESOPÍ | | | | | | RESPONDEDORES | |
|---|-----------------|------------------|-----------------|------------------|----------------------|-------------------|------------------------|-----------------|
| | VB | | VF | | VLONG ^{UDO} | | VLONG-R ^{UDO} | |
| | Mujer (n=40) | Hombre (n=15) | Mujer (n=36) | Hombre (n=18) | Mujer (n=41) | Hombre (n=14) | Mujer (n=34) | Hombre (n=8) |
| Somnolencia | 0.927 | 0.526 | 0.656 | 1.000 | 0.931 | 0.352 | 0.498 | 0.408 |
| Mareos | 0.339 | 0.020* | 0.419 | 0.060 | 0.181 | 0.523 | 0.205 | 0.408 |
| Náuseas | 0.893 | 0.523 | 0.660 | 0.457 | 0.551 | 0.823 | 0.807 | 0.686 |
| Vómitos | 0.486 | 0.506 | 0.883 | 0.502 | 0.502 | <0.001* | 0.615 | 0.005* |
| Estreñimiento | 0.756 | 0.988 | 0.162 | 0.732 | 0.374 | 0.311 | 0.467 | 0.168 |
| Picor | 0.645 | 0.988 | 0.361 | 0.596 | 0.889 | 0.352 | 0.724 | 0.285 |
| Impotencia sexual | 0.769 | 0.506 | 0.883 | 0.288 | 0.714 | 0.352 | 0.525 | 0.408 |
| Disminución sexual | 0.449 | 0.362 | 0.492 | 1.000 | 0.846 | 0.352 | 0.724 | 0.408 |
| Cambio de peso | 0.378 | 0.246 | 0.114 | 0.457 | 0.931 | 0.352 | 1.000 | 0.408 |
| Dolor de cabeza | 0.073 | 0.246 | 0.043* | 0.732 | 0.443 | 0.211 | 0.521 | 0.285 |
| Enrojecimiento piel | 0.486 | 0.439 | 0.202 | 0.716 | 0.385 | 0.627 | 0.305 | 0.537 |
| Piel seca | 0.615 | 0.506 | 0.305 | 1.000 | 0.341 | 0.226 | 0.453 | 0.537 |
| Boca seca | 0.372 | 0.988 | 0.022* | 0.732 | 0.110 | 0.226 | 0.105 | 0.537 |
| Edema | 0.707 | NA | 0.137 | 0.716 | 0.162 | 0.823 | 0.453 | 0.686 |
| Depresión | 0.970 | 0.468 | 0.137 | 0.867 | 0.210 | 0.352 | 0.133 | 0.408 |
| Insomnio | 0.391 | 0.988 | 0.766 | 0.180 | 0.931 | 0.311 | 0.498 | 0.168 |
| Nerviosismo | 0.756 | 0.468 | 0.128 | 0.134 | 0.490 | 0.368 | 0.498 | 0.408 |
| Falta de apetito | 0.969 | 0.246 | 0.172 | 0.289 | 0.788 | 0.523 | 0.525 | 0.408 |
| Total EA (media \pm SD) | 0.252 | 0.807 | 0.015* | 0.687 | 0.540 | 0.556 | 0.603 | 0.941 |
| Notificación RAM (n=118) | NA | NA | 0.496 | 0.288 | 0.787 | <0.001* | 0.900 | NA |

p-valor en negrita si es significativo.



5- DISCUSIÓN

El PTI mantiene su respuesta a largo plazo en el 51% de los pacientes que fueron incluidos en el estudio **DESOPI**. De hecho, se consiguió una reducción de un 24% adicional de sujetos sin prescripción activa de opioides de liberación lenta y de un 10% de opioides rápidos desde la visita final del PTI. Esta reducción de consumo de opioides se logró manteniendo la misma situación clínica en su estado de dolor y funcionalidad, junto con un incremento en el uso de analgésicos simples y coadyuvantes (neuromoduladores y antidepressivos). Además, el 57% de los sujetos presentaron una DDEM media de 11 mg/día.

El dolor es el síntoma físico más común que ocurre en la medicina y representa una carga sustancial para pacientes individuales y servicios de salud. Es un problema de salud crónico subestimado que afecta al 20% de la población adulta con altas tasas de respuesta a los medicamentos e información escasa sobre el uso prolongado de opioides, incluso más, en el dolor no oncológico (Hardt et al. 2008). De hecho, los entornos clínicos actuales para el tratamiento del dolor crónico son bastante insatisfactorios. Muchos pacientes continúan sufriendo dolor más allá de su nivel máximo de tolerancia, lo que tiene un gran impacto en su calidad de vida, a pesar del uso de una gran cantidad de combinaciones farmacológicas utilizadas para su tratamiento. La respuesta variable de los pacientes a los analgésicos y la persistencia de uso de opioides a largo plazo suponen un grave riesgo de abuso porque favorece una prescripción inadecuada, que se suma a una frecuente falta de monitorización a largo plazo (Vadivelu et al. 2018). Es por ello que los resultados de nuestro protocolo de deprescripción ambulatorio, que fueron la base de la tesis del Dr. Javier Muriel en el año 2019 (Muriel et al. 2019), serían de elevada utilidad en los casos en que se detecte una DOP.

Se ha sugerido que el género es un factor importante en la modulación del dolor con una mayor sensibilización al dolor entre las mujeres. Estudios preclínicos recientes en dolor muscular han observado que en el nivel aferente primario se presentan diferencias en la respuesta periférica y en los patrones de expresión génica relacionados con lesiones entre sexos, que pueden ser la base de la sensibilización aferente observada (Sorge et al. 2015). A nivel de la médula espinal, estudios acerca del dolor en varios modelos animales sugieren una modulación diferencial a nivel del sistema inmune y hormonal en base a la modulación de las diferencias sexuales. Si bien los estudios preclínicos han podido caracterizar algunos de los mecanismos moleculares básicos subyacentes, los estudios en humanos se han basado principalmente en estudios de imágenes cerebrales funcionales para explicar dichas diferencias (Queme y Jankowski 2019). Es por ello que en nuestro trabajo se realizó un análisis en función del sexo de la población.



Otro aspecto que se ha analizado en el presente estudio con especial hincapié, por ser una población con dolor crónico y DOP, es el relacionado con la seguridad de las prescripciones de analgésicos y medicamentos concomitantes a largo plazo. En nuestro estudio, el número de EA aumentó a largo plazo entre los pacientes que acuden a UDO, con mayores frecuencias de piel seca, somnolencia, impotencia sexual y cambio de peso. En este sentido caben resaltar dos aspectos. El primero es que, pese a que los pacientes comunican más EA, estos no son valorados con suficiente causalidad por los profesionales sanitarios como sospechas RAM, disminuyendo hasta en un 8% su notificación, siendo más significativo en hombres. El segundo, que este perfil de seguridad fue diferente en función del sexo predominando en las mujeres náuseas, somnolencia y boca seca; y en los hombres, depresión, dolor de cabeza y picor. Ambos aspectos resaltan la importancia incorporar medidas de monitorización en el uso de medicación analgésica a largo plazo en las UDO, sobre todo, por el impacto de las RAM en la calidad de vida de los pacientes y por las señales que pueden detectarse, que puedan guiar a una efectiva deprescripción (Planelles et al. 2018). Además de tener en cuenta otros factores, como los relacionados con el paciente, tanto fisiológicos (sexo, edad, embarazo, entre otros) y ambientales (dieta, ejercicio, tabaco, alcohol, otros) (LeResche et al. 2015).

Una revisión Cochrane mostró que la terapia con opioides a largo plazo era ineficaz o mal tolerada por un tercio de los pacientes con dolor crónico no oncológico (Noble et al. 2010). Esto ha llevado a una alta incidencia de incumplimiento del tratamiento entre los pacientes a largo plazo debido a la aparición de náuseas, estreñimiento, somnolencia, mareos y prurito, entre otros. Estas reacciones adversas afectan al 50-80% de los pacientes con dolor crónico y pueden conducir a un trastorno por consumo de opioides de prescripción (Kranzler et al. 2017; Muriel et al. 2019). Por lo tanto, comprender las causas de la variabilidad interindividual en la efectividad y la toxicidad de las terapias para el dolor se ha convertido en una prioridad de investigación. Entre ellos, están las variantes genéticas implicadas en la farmacología de los analgésicos.

Aspectos genéticos aplicados al DOP en pacientes con DCNO

Actualmente, se ha visto que las diferencias individuales asociadas a los factores genéticos presentan un papel importante en la vulnerabilidad a desarrollar dependencia. En muchos estudios se ha asociado el polimorfismo A118G rs1799971 del gen *OPRM1* con la dependencia a opioides, pero en otros no se ha encontrado tal evidencia (Haerian y Haerian 2013). Algunos autores han visto en ensayos *in vitro* e *in silico* que los pacientes con el alelo G codifican para un receptor con una afinidad 3 veces mayor por su ligando, sugiriendo que éste podría ser una de las causas de desarrollo de dependencia. Otros estudios han visto



que la dependencia puede ser por una asociación entre los polimorfismos rs1799971 y rs3778150 del gen *OPRM1* (Taqi, Faisal, y Zaman 2019).

Nuestros resultados no pudieron asociar el genotipo al perfil de respuesta ni a una mayor dosis de opioides. Sin embargo, el genotipo AG se correlacionó con un mayor uso de opioides con respecto al genotipo AA. Además, los pacientes con este genotipo tuvieron un peor perfil de seguridad: mayores sospechas RAM y frecuencias en la aparición de estreñimiento. La influencia de este genotipo en la presencia de eventos adversos es esencial y se ha visto publicado con anterioridad en poblaciones diversas. Nuestros datos apoyan los datos publicados en la literatura (Murriel et al. 2018, 2019). También se observaron diferencias según el sexo de la población: las mujeres mantuvieron una tendencia similar en la influencia del gen *OPRM1*, al contrario de los hombres, donde el genotipo AA es el que mayor número de EA tuvo. Hay que tener en cuenta que el tamaño muestral se reduce al comparar entre genotipos – sexo y que estas diferencias deben ser contrastadas en estudios con más potencia estadística.

Por otro lado, las variaciones en el gen *CYP2D6* son fundamentales para ajustar el tratamiento. Cuando se trata de fármacos que requieren de su activación por vía hepática (por ejemplo: codeína, oxicodona, hidrocodona y tramadol), el fenotipo metabólico condiciona la eficacia del tratamiento. Los metabolizadores lentos y rápidos se caracterizan por tener problemas en conseguir la analgesia deseada. Además, los ultrarrápidos al tener una alta tasa metabólica, presentan grandes concentraciones de metabolitos activos, aumentando el riesgo de aparición de EA (Ruaño y Kost 2018). Esto se observa en nuestros resultados, donde los MU consumen mayores dosis diaria de opioides para alcanzar la analgesia y, como potencial consecuencia, tienen mayor número de EA (Almenerara et al. 2018; Gonzalez Vara et al. 2018).

La enzima *CYP2D6*, además, cataliza el metabolismo de una gran cantidad de medicamentos concomitantes en el campo del dolor como son los antidepresivos y los neurolépticos. Esta enzima es altamente polimórfica y su expresión da como resultado diferentes fenotipos con consecuencias clínicas y diferencias interétnicas. Una deficiencia de la enzima *CYP2D6* (5-10% de los caucásicos, aproximadamente el 1% de los orientales) da lugar a un fenotipo metabolizador lento (ML), resultando en la incapacidad de convertir, por ejemplo, la codeína en morfina, lo que hace que la codeína sea ineficaz como analgésico para el 5-10% de la población caucásica. Entre el resto (metabolizadores extensivos, ME), la actividad enzimática es muy variable, pudiendo ser extremadamente alta en los metabolizadores ultrarrápidos (MU) (Gaedigk et al. 2007). Además, el uso concomitante de otros medicamentos inhibidores de CYP (p.e. paroxetina, fluoxetina o bupropión) o inductores (p.e. carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) también podría contrarrestar el



efecto clínico o desencadenar efectos secundarios de los analgésicos. Si esto se suma a un tratamiento combinado con medicamentos que inhiben o inducen al transportador de flujo de la barrera hematoencefálica (glicoproteína-P, ABCB1), aún puede influir más en la distribución cerebral de los medicamentos opioides y, por tanto, a su requerimiento y ajuste de dosis. Además, la actividad de la enzima CYP2D6 está regulada por una gran cantidad de factores fisiológicos (ciclo menstrual, embarazo, entre otros), patológicos (enfermedad hepática, inflamación, entre otros), ambientales (tabaco, alcohol, entre otros) y epigenéticos.

Es por ello que las directrices del Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica brindan recomendaciones terapéuticas, guiadas por CYP2D6, en la terapia farmacológica accionables en relación al uso de codeína y tramadol, requiriendo más investigación en relación a la prescripción de oxicodona e hidrocodona (Chidambaran et al. 2017; Matic et al. 2017). Sin embargo, actualmente se carece de pautas de implementación para otros opioides y mucho menos de su influencia en los patrones de prescripción más comunes “en el mundo real” (Obeng, Hamadeh, y Smith 2017).

Se desconoce cuántos genes están involucrados en la farmacocinética y farmacodinamia de un fármaco. A diferencia de las variables demográficas, clínicas y ambientales en las respuestas farmacológicas, el perfil genético del individuo permanece estable durante toda la vida. Desde el punto de vista evolutivo, las diferencias genéticas entre los individuos se comportarían como una seguridad biológica porque funcionan como una reserva de supervivencia para facilitar la adaptación de la especie en su conjunto a un entorno cambiante. La gran extensión de la variación heredada en el genoma humano solo se ha hecho evidente desde que la secuencia completa de ADN del genoma humano ha estado disponible (Brockmüller y Tzvetkov 2008). Esta variación genómica tiene implicaciones en una amplia gama de disciplinas biológicas y médicas. Por esta razón, el estudio de la diversidad genética humana es relevante para una variedad de áreas de investigación, incluyendo genética humana y de población, biología molecular, biología evolutiva, antropología biológica, ciencias de la salud y medicina clínica. El estudio de la diversidad genómica humana, por lo tanto, podría proporcionar una gran cantidad de información y conocimiento, que eventualmente podría aplicarse para ayudarnos a comprender el impacto de la variación genética en enfermedades complejas como el cáncer, la diabetes mellitus, la hipertensión y la variabilidad interindividual. La comprensión de las bases moleculares de la enfermedad ayudaría a un mejor desarrollo de las pruebas de detección y diagnóstico, permitiendo pronosticar, realizar tratamientos individualizados y facilitar la monitorización posterior al tratamiento para los pacientes con dolor (Conley et al. 2013).



6- LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS

El trabajo se ha visto limitado en el tamaño muestral. En primer lugar, se excluyeron pacientes por haberse sometido al PTI hace menos de 24 meses. Asimismo, al ser un estudio a largo plazo, se produjo la pérdida de 6 pacientes por *éxitus*, ninguno asociado a su perfil de respuesta con el PTI.

El tipo de paciente en nuestro estudio, por sus características, presentan muchas comorbilidades, produciéndose pérdidas en el correcto seguimiento. De esta manera, se decidió recoger las variables clínicas de efectividad y seguridad a aquellos pacientes que seguían atendiendo a la UDO del HGUA, que, en principio, son pacientes que todavía no controlan bien su dolor. Este hecho se explica en los resultados de intensidad de dolor, los cuales, contando con la información de los que no acuden a UDO, son corregidos a una media no significativa. Sin embargo, esto no se pudo replicar en las variables de seguridad, que solo cuentan con la información de los pacientes que van a UDO, de manera que la proporción de EA en el seguimiento a largo plazo puede estar sobreestimada.

Asimismo, este tipo de variables, a pesar de utilizar test y escalas validadas, son variables muy subjetivas, que se realizan en base al criterio de los pacientes. Por otro lado, en el registro de la dosis diaria de opioides de cada paciente, se recogen los datos de las prescripciones médicas y de la información que el paciente da acerca de su correcto cumplimiento, pero no se puede asegurar de que el paciente tome realmente esa cantidad de fármaco, ya que son habituales las tendencias de abuso.

A pesar de haber obtenido algunos resultados significativos, el tamaño muestral en el análisis genético podría haber sido más alto. Durante el periodo de febrero se contactó con los pacientes que les faltaba el estudio farmacogenético. Sin embargo, el Estado de Alarma limitó esta actividad, viéndose reducida a un total de 20 nuevas muestras analizadas para este nuevo estudio. Existe una dificultad añadida a la interpretación y comprensión de nuestros resultados debido a la gran heterogeneidad que presentan las variantes genéticas.

Así, en base a lo anterior, este estudio ha tratado de correlacionar dos variantes genéticas, una implicada en el sistema opioide y de recompensa, y la otra implicada en el metabolismo de los opioides. Sin embargo, como propuesta futura para la mejora de este estudio es ampliar el análisis a más genes implicados en el sistema opioide como los que codifican para otros receptores opioides (*OPRD1* y *OPRK1*), transportadores de membrana (*ABCB1* y *SLCO1A2*), enzimas metabolizadoras (*UGT2B7*) y relacionados con el impulso nervioso (*COMT*, *GCH1*, *MC1R* y *DRD2*) y ver cómo pueden influir en la respuesta al tratamiento.



7- CONCLUSIONES

- 1- El PTI mantiene su respuesta a largo plazo en el 51% de los sujetos, donde un 34% presentan dolor leve y pese a que un 61% continua en tratamiento con analgésicos opioides, más de la mitad, los mantiene a dosis bajas (DDEM 11 ± 17 mg/día).
- 2- La disminución a largo plazo de la DDEM es un 57% mayor en las mujeres, que reciben una mayor prescripción de tramadol y de neuromoduladores, frente a los hombres, logrando un significativo mayor alivio de su dolor.
- 3- El número de EA aumenta a largo plazo, entre los pacientes que acuden a UDO, con mayores frecuencias de piel seca, somnolencia, impotencia sexual y cambio de peso. Sin embargo, se observó un 8% menos de sospechas RAM, más si cabe en hombres. Este perfil de seguridad fue diferente en función del sexo.
- 4- El genotipo *OPRM1* heterocigoto-AG condicionó a largo plazo a un mayor uso de opioides, sobre todo tramadol, junto con una mayor aparición de estreñimiento y notificaciones RAM. En las mujeres, además se asoció a una mayor prescripción de antidepresivos frente a los hombres.
- 5- A largo plazo, el fenotipo *CYP2D6*- MU se asoció con una mayor DDEM. El fenotipo *CYP2D6*- ML se asoció a una menor prescripción de opioides y menor calidad de vida. Específicamente, las mujeres *CYP2D6*- ML presentaron menores DDEM, junto a un patrón diferencial de EA, frente a los hombres.
- 6- Se requieren estudios que demuestren la utilidad y validez clínica de estos marcadores genéticos, así como su integración como otra variable clínica más, al igual que el sexo. Ambas podrían optimizar la monitorización farmacológica de estos pacientes a largo plazo.



8- BIBLIOGRAFÍA

Acuña, Juan Pablo. 2019. «Riesgo De Adicción a Analgésicos Opioides En El Tratamiento De Dolor Crónico No Oncológico». *Revista Médica Clínica Las Condes* 30(6):466-79.

Aguilar, José Luis, Javier Mata, Pedro Valentí, Raquel Peláez, Beatriz Hernández, y Bartolomé Mir. 2019. «Evolución del tratamiento del dolor en la última década (2008-2018)». *Medicina Balear*, noviembre, 29-34.

Almenerara, Susana, Javier Muriel Serrano, Guillermo del Barco, Cesar Margarit Ferri, Jordi Barrachina Bernabeu, Beatriz Planelles, Maria del Mar Inda Perez, y Domingo Morales. 2018. «Ultra-rapid CYP2D6-metabolic phenotype in a deprescription plan with prescription opioid dependence patients». *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 123(4):32-32.

Álvarez, Yolanda y Magí Farré. 2005. «Farmacología de los opioides». *Adicciones* 17(2):21-40.

American Psychiatric Association. 2016. *Diagnostic and Statitcal Manual of Mental Disorder (DSM-V)*. Arlington.

Ballina, Javier, Loreto Carmona, y Armando Laffon. 2002. «Impacto del consumo de AINE en la población general española. Resultados del estudio EPISER». *Revista Española de Reumatología* 29(7):337-42.

Berrocoso, Alberto, Leonor De Arriba, y Arcega Baraza. 2018. «Abordaje del dolor crónico no oncológico». *Revista Clínica de Medicina de Familia* 11(3):154-59.

Branford, Ruth, Joanne Droney, y Joy Ross. 2012. «Opioid genetics: The key to personalized pain control?» *Clinical Genetics* 82(4):301-10.

Brockmöller, Jürgen y Mladen V. Tzvetkov. 2008. «Pharmacogenetics: Data, concepts and tools to improve drug discovery and drug treatment». *European Journal of Clinical Pharmacology* 64(2):133-57.

Burns, Jamie A., Danielle S. Kroll, Dana E. Feldman, Christopher Kure Liu, Peter Manza, Corinde E. Wiers, Nora D. Volkow, y Gene Jack Wang. 2019. «Molecular imaging of opioid and dopamine Systems: insights into the pharmacogenetics of opioid use disorders». *Frontiers in Psychiatry* 10:1-31.

Cáceres-Matos, Rocío, Eugenia Gil-García, Sergio Barrientos-Trigo, Ana María Porcel-Gálvez, y Andrés Cabrera-León. 2020. «Consequences of Chronic Non-Cancer Pain in adulthood. Scoping Review». *Revista de salud pública* 54:39.

CDC. 2019. «Opioid overdose: guideline overview». Recuperado 18 de junio de 2019 (<https://www.cdc.gov/drugoverdose/prescribing/guideline.html>).

CDC. 2020. «Opioid Overdose: understanding the epidemic». Recuperado 17 de junio de 2020 (<https://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/index.html>).

Chavoustie, Steven, Michael Frost, Ole Snyder, Joel Owen, Mona Darwish, Ryan Dammerman, y Victoria Sanjurjo. 2017. «Buprenorphine implants in medical treatment of opioid addiction». *Expert Review of Clinical Pharmacology* 10(8):799-807.



Chidambaran, Vidya, Cincinnati Children, Senthilkumar Sadhasivam, Cincinnati Children, Mohamed Mahmoud, y Cincinnati Children. 2017. «Codeine and Opioid Metabolism- Implications and Alternatives for Pediatric Pain Management». *Current Opinion in Anesthesiology* 30(3):349-56.

Conley, Yvette P., Leslie G. Biesecker, Stephen Gonsalves, Carrie J. Merkle, Maggie Kirk, y Bradley E. Aouizerat. 2013. «Current and Emerging Technology Approaches in Genomics». *Journal of Nursing Scholarship* 45(1):5-14.

Dahlhamer, James M., Jacqueline Lucas, Carla Zelaya, Richard Nahin, Sean Mackey, Lynn Debar, Robert Kerns, Michael Von Korff, Linda Porter, y Charles Helmick. 2018. «Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults — United States, 2016». *Morbidity and Mortality Weekly Report* 67(36):1001-6.

DGPNSD. 2011. *Memoria 2016: Plan Nacional Sobre Drogas*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Fillingim, Roger B. 2017. «Sex, Gender, and Pain». Pp. 481-96 en *Principles of Gender-Specific Medicine: Gender in the Genomic Era: Third Edition*. Gainesville: Elsevier Inc.

Fillingim, Roger B. y Robert W. Gear. 2004. «Sex differences in opioid analgesia: Clinical and experimental findings». *European Journal of Pain* 8(5):413-25.

Gaedigk, Andrea, Stephen D. Simon, Robin Pearce, L. DiAnne Bradford, Mary Jayne Kennedy, y Steven Leeder. 2007. «The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype». *Nature* 83(2):234-42.

González Mesa, José Manuel. 2015. «Relación de los polimorfismos genéticos OPRM1 y COMT con la eficacia y seguridad del tratamiento con opiáceos en dolor crónico». Universidad de Málaga.

Gonzalez Vara, Amaya, Jordi Barrachina Bernabeu, Javier Muriel Serrano, Susana Almenara, Santiago López-Gil, Vicente López-Gil, Maria del Mar Inda Perez, Domingo Morales, Cesar Margarit Ferri, y Ana Peiro Peiro. 2018. «Effectiveness and analgesic security regarding metabolic profile in non-oncologic chronic pain patients treated with oxycodone». *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 123(4):34-34.

Guerra de Hoyos, Juan Antonio, Rosario Cabeza Pérez, Rafael Antonio Cáliz Cáliz, Juan Carlos Domínguez Camacho, Inmaculada García Montes, Manuel Lubian López, Asunción Luque Budía, Rosalía Pérez Moreira, Javier Ras Luna, Joaquín Rodríguez Matallana, Juana Sánchez Jiménez, y Reyes Sanz Amores. 2014. *Dolor crónico no oncológico. Proceso Asistencial Integrado*. Sevilla: Junta de Andalucía. Conserjería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales.

Haerian, Batoul Sadat y Monir Sadat Haerian. 2013. «OPRM1 rs1799971 polymorphism and opioid dependence: Evidence from a meta-analysis». *Pharmacogenomics* 14(7):813-24.

Hardt, Jochen, Clemma Jacobsen, Jack Goldberg, Ralf Nickel, y Dedra Buchwald. 2008. «Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States». *Pain Medicine* 9(7):803-12.

Hutchinson, Kirsty, Annie M. E. Moreland, Amanda C. Amanda, John Weinman, y Rob Horne. 2007. «Exploring beliefs and practice of opioid prescribing for persistent non-cancer pain by general practitioners». *European Journal of Pain* 11(1):93.

IASP. 2017. «IASP terminology». Recuperado 16 de junio de 2020 (<https://www.iasp-pain.org/Education/>).



- Jeevendra, Martyn, Jianren Mao, y Edward A. Bittner. 2019. «Opioid Tolerance in Critical Illness». *New England Journal of Medicine* 380(4):365-78.
- Kranzler, Henry R., Rachel V Smith, Robert Schnoll, Afaf Moustafa, y Emma Greenstreet-Akman. 2017. «Precision Medicine and Pharmacogenetics: what does oncology have that addiction medicine doesn't?» *Addiction* 112(12):2086-94.
- LeResche, Linda, Kathleen Saunders, Sascha Dublin, Stephen Thielke, Joseph O. Merrill, Susan M. Shortreed, Cynthia Campbell, y Michael R. Von Korff. 2015. «Sex and age differences in global pain status among patients using opioids long term for chronic noncancer pain». *Journal of Women's Health* 24(8):629-35.
- Listos, Joanna, Małgorzata Łupina, Sylwia Talarek, Antonina Mazur, Jolanta Orzelska-Górka, y Jolanta Kotlińska. 2019. «The mechanisms involved in morphine addiction: An overview». *International Journal of Molecular Sciences* 20(17):4302.
- Lofwall, Michelle R., Shanna Babalonis, Paul A. Nuzzo, Anthony Siegel, Charles Campbell, y Sharon L. Walsh. 2013. «Efficacy of extended-release tramadol for treatment of prescription opioid withdrawal: A two-phase randomized controlled trial». *Drug and Alcohol Dependence* 133(1):188-97.
- López María, Lucía Penide, Ignacio Portalo, Josely Rodríguez, Nuria Sánchez, y Virginia Arroyo. 2014. «Dolor crónico no oncológico». *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha* 15(1):2-10.
- Matic, Maja, Saskia N. De Wildt, Dick Tibboel, y Ron H. N. Van Schaik. 2017. «Analgesia and opioids: A pharmacogenetics shortlist for implementation in clinical practice». *Clinical Chemistry* 63(7):1204-13.
- Mercadante, Sebastiano, Edoardo Arcuri, y Angela Santoni. 2019. «Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia». *CNS Drugs* 33(10):943-55.
- Merikangas, Kathleen R. y Vetisha L. McClair. 2012. «Epidemiology of Substance Use Disorders Kathleen». *Human Genetics* 131(6):779-89.
- Moreno, Lucrecia y Rafael Sánchez. 2019. «Dolor neuropático y fibromialgia». Recuperado 16 de junio de 2020 (<https://elfarmaceutico.es/index.php/cursos/item/10242-modulo-3-dolor-neuropatico-y-fibromialgia#.XukU-EUzblU>).
- Muriel, Javier, César Margarit, Jordi Barrachina, Pura Ballester, Andrea Flor, Domingo Morales, José F. Horga, Eduardo Fernández, y Ana M. Peiró. 2019. «Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients». *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 124(4):439-48.
- Muriel, Javier, César Margarit, Beatriz Planelles, María J. Serralta, Carmen Puga, María del Mar Inda, Esperanza Cutillas, Domingo Morales, José F. Horga, y Ana M. Peiró. 2018. «OPRM1 influence on and effectiveness of an individualized treatment plan for prescription opioid use disorder patients». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1425(1):82-93.
- Naranjo, María Eugenia, Fernando De Andrés, Amalia Delgado, Jesús Cobaleda, Eva María Peñas-Lledó, y Adrián Llerena. 2016. «High frequency of CYP2D6 ultrarapid metabolizers in Spain: Controversy about their misclassification in worldwide population studies». *Pharmacogenomics Journal* 16(5):485-90.



Noble, Meredith, Jonathan R. Treadwell, Stephen J. Tregear, Vivian H. Coates, Philip J. Wiffen, Clarisse Akafomo, Karen M. Schoelles, y Roger Chous. 2010. «Long-term opioid management for chronic noncancer pain». *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1):1-61.

Obeng, Aniwaa O., Issam Hamadeh, y Michael Smith. 2017. «Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management». *Special Issue on Precision Medicine* 37(9):1105-21.

Pergolizzi, Joseph V., Jo Ann LeQuang, Garrett K. Berger, y Robert B. Raffa. 2017. «The Basic Pharmacology of Opioids Informs the Opioid Discourse about Misuse and Abuse: A Review». *Pain and Therapy* 6(1):1-16.

Planelles, Beatriz, César Margarit, Raquel Ajo, Yolanda Sastre, Javier Muriel, María del Mar Inda, María D. Esteban, y Ana M. Peiró. 2018. «Health benefits of an adverse events reporting system for chronic pain patients using long-term opioids». *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 63(2):248-58.

Planelles, Beatriz, César Margarit, María del Mar Inda, Pura Ballester, Javier Muriel, Jordi Barrachina, Raquel Ajo, María Dolores Esteban, y Ana M. Peiró. 2020. «Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management». *Pharmacogenomics Journal* 20(2):320-28.

Queme, Luis F. y Michael P. Jankowski. 2019. «Sex differences and mechanisms of muscle pain». *Current Opinion in Physiology* 11:1-6.

Rang, Humphrey P., James M. Ritter, Rod J. Flower, y Graeme Henderson. 2016. «Rang y Dale: Farmacología: octava edición». Pp. 509-29 en *Elsevier*. Elsevier Inc.

Romero, Jhon F., Rafael Gálvez, y Solano Ruiz. 2008. «¿Se sostiene la escalera analgésica de la OMS?» *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 15(1):1-4.

Ruaño, Gualberto y Jonathan A. Kost. 2018. «Fundamental considerations for genetically-guided pain management with opioids based on CYP2D6 and OPRM1 polymorphisms». *Pain Physician* 21(6):E611-21.

Ruiz-Cantero, María Teresa, Mar Blasco-Blasco, Elisa Chilet-Rosell, y Ana M. Peiró. 2020. «Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria». *Farmacía hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* 44(3):109-13.

Schuchat, Anne, Debra Houry, y Gery P. Guy. 2017. «New data on opioid use and prescribing in the United States». *JAMA* 318(5):425-26.

Smith, Max, Kristin Weitzel, y Larisa Cavallari. 2016. «Clinical application of pharmacogenetics in pain management». *Physiology & behavior* 176(1):139-48.

Solhaug, Vigdis y Espen Molden. 2017. «Individual variability in clinical effect and tolerability of opioid analgesics – Importance of drug interactions and pharmacogenetics». *Scandinavian Journal of Pain* 17:193-200.

Sorge, Robert E., Josiane C. S. Mapplebeck, Sarah Rosen, Simon Beggs, Sarah Taves, Jessica K. Alexander, Loren J. Martin, Jean-sebastien Austin, G. Susana, Di Chen, Mu Yang, Xiang Qun Shi, Hao Huang, Nicolas J. Pilon, y J. Philip. 2015. «Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice». *Nature Neuroscience* 18(8):1081-83.



Taqi, Malik Mumtaz, Muhammad Faisal, y Hadar Zaman. 2019. «OPRM1 A118G polymorphisms and its role in opioid addiction: Implication on severity and treatment approaches». *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 12:361-68.

Tomás Sofía, Delicado Ángel, Gilabert María Sales, Castellano Miguel. 2011. *Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas en los problemas relacionados con opiáceos*. Valencia: Generalitat Valenciana.

Tornero, Carlos, Jennifer Herrera, Oriol Molà, y Jared Galván. 2012. «Buprenorfina transdérmica (Feliben®). Nueva opción terapéutica para pacientes con dolor moderado y severo». *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 19(6):301-9.

Vadivelu, Nalini, Alice M. Kai, Vijay Kodumudi, Julie Sramcik, y Alan D. Kaye. 2018. «The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview». *Current Pain and Headache Reports* 22:116.

William S., John y Wu Li-Tzy. 2019. «Sex differences in the prevalence and correlates of emergency department utilization among adults with prescription opioid use disorder». *Substance Use Misuse* 54(7):1178-90.

Yoshida, Kaori, Daisuke Nishizawa, Soichiro Ide, Tatsuya Ichinohe, Ken Ichi Fukuda, y Kazutaka Ikeda. 2018. «A pharmacogenetics approach to pain management». *Neuropsychopharmacology Reports* 38(1):2-8.

Yu, Zhicao, Lei Wen, Xingyong Shen, y Hongmei Zhang. 2019. «Effects of the OPRM1 A118G Polymorphism (rs1799971) on Opioid Analgesia in Cancer Pain». *Clinical Journal of Pain* 35(1):77-86.

9- ANEXO

Tabla 1. Análisis de las variables descriptivas y farmacológicas en el grupo de respondedores.

| | RESPONDEDORES | |
|---|-----------------|------------------------|
| | VF- R (n=75) | VLONG-R (n=70) |
| Sexo (% mujeres) | 71 | 74 |
| Edad (años) | 54 ± 11 | 57 ± 11 |
| Consumo opioides (%) | 85 | 61^{##} |
| Dosis equivalente de morfina diaria (DDEM, mg/día) | 67 ± 70 | 87 ± 131 |
| Analgésicos (%) | | |
| Analgésicos simples | 12 | 39^{##} |
| Tramadol | 40 | 17^{##} |
| Fentanilo | 4 | 16[#] |
| Oxicodona | 1 | 1 |
| Tapentadol | 5 | 6 |
| Buprenorfina | 28 | 19 |
| Morfina | 7 | 1 |
| Hidromorfona | 0 | 1 |
| Opioides rápidos | 11 | 1[#] |
| Neuromoduladores (%) | 31 | 60^{##} |
| Antidepresivos (%) | 20 | 51^{##} |
| Ansiolíticos (%) | 29 | 41 |

#*p*-valor<0.050 ##*p*-valor<0.001 en VLONG-R vs. VF-R; *p*-valor en negrita si es significativo.

Tabla 2. Análisis de las variables descriptivas y farmacológicas por sexo en el grupo de respondedores.

| | RESPONDEDORES | | | |
|---|-----------------|------------------|-------------------------|------------------------|
| | VF-R | | VLONG-R | |
| | Mujer (n=53) | Hombre (n=22) | Mujer (n=52) | Hombre (n=18) |
| Edad (años) | 54 ± 11 | 55 ± 11 | 57 ± 12 | 59 ± 11 |
| Consumo opioides (%) | 83 | 91 | 62* | 61^{**} |
| Dosis equivalente de morfina diaria (DDEM, mg/día) | 61 ± 59 | 81 ± 92 | 68 ± 96 | 142 ± 193 |
| Analgésicos (%) | | | | |
| Analgésicos simples | 11 | 14 | 42^{##+} | 22 |
| Tramadol | 36 | 50 | 21^{##} | 6 ^{##} |
| Fentanilo | 4 | 5 | 10⁺⁺ | 33 ^{##} |
| Oxicodona | 2 | 0 | 2 | 0 |
| Tapentadol | 6 | 5 | 6 | 6 |
| Buprenorfina | 28 | 27 | 19 | 17 |
| Morfina | 8 | 5 | 3 | 0 |
| Hidromorfona | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Opioides rápidos | 11 | 9 | 2[#] | 6 |
| Neuromoduladores (%) | 32 | 27 | 63^{##} | 50 [#] |
| Antidepresivos (%) | 19 | 23 | 56^{##+} | 39 [#] |
| Ansiolíticos (%) | 34 | 18 | 44 | 33 [#] |

#*p*-valor<0.050 ##*p*-valor<0.001 en VLONG-R vs. VF-R
+*p*-valor<0.050 y ++*p*-valor<0.001 mujer vs. hombre. El *p*-valor en negrita en mujeres si es significativo.

Tabla 3. Análisis de las variables de efectividad en el grupo de respondedores.

| | RESPONDEDORES | |
|---|----------------|----------------------------------|
| | VF-R (n=67) | VLONG-R ^{UDO} (n=42) |
| Intensidad dolor (EVA, 0-100 mm) | 53 ± 29 | 59 ± 32 |
| Alivio dolor (EVA, 0-100 mm) | 43 ± 29 | 52 ± 25 |
| Calidad de vida (EVA EQ50, 0-100 mm) | 45 ± 22 | 46 ± 22 |
| Funcionalidad (EEAG, 0-100 puntos) | 69 ± 16 | 68 ± 10 |

Nota: En "Intensidad de dolor (EVA, 0-100 mm)" en VLONG-R^{UDO} se incluyen las altas, cambiando el tamaño muestral a n=66.

Tabla 4. Análisis de las variables de efectividad por sexo en el grupo de respondedores.

| | RESPONDEDORES | | | |
|---|-----------------|------------------|----------------------------|-----------------|
| | VF-R | | VLONG-R ^{UDO} | |
| | Mujer (n=47) | Hombre (n=20) | Mujer (n=34) | Hombre (n=8) |
| Intensidad dolor (EVA, 0-100 mm) | 53 ± 29 | 53 ± 30 | 60 ± 32 | 66 ± 29 |
| Alivio dolor (EVA, 0-100 mm) | 40 ± 29 | 51 ± 28 | 53 ± 24[#] | 46 ± 27 |
| Calidad de vida (EVA EQ50, 0-100 mm) | 50 ± 21 | 34 ± 22 | 45 ± 22 | 49 ± 27 |
| Funcionalidad (EEAG, 0-100 puntos) | 70 ± 18 | 67 ± 15 | 67 ± 8 | 73 ± 14 |

Nota: En "Intensidad de dolor (EVA, 0-100 mm)" en VLONG-R^{UDO} en el grupo de las mujeres se incluyen las altas, cambiando el tamaño muestral a n=43.

[#]p-valor<0.050 en VLONG-R^{UDO} vs. VF-R. El p-valor en negrita en mujeres si es significativo.

Tabla 5. Análisis de los eventos adversos en el grupo de respondedores.

| EA (%) | RESPONDEDORES | |
|--------------------------|----------------|----------------------------------|
| | VF-R (n=48) | VLONG-R ^{UDO} (n=42) |
| Somnolencia | 38 | 57[#] |
| Mareos | 25 | 40[#] |
| Náuseas | 23 | 31 |
| Vómitos | 10 | 17 |
| Estreñimiento | 40 | 60[#] |
| Picor | 25 | 36 |
| Impotencia sexual | 8 | 29^{##} |
| Disminución sexual | 29 | 33 |
| Cambio de peso | 33 | 52[#] |
| Dolor de cabeza | 43 | 38 |
| Enrojecimiento piel | 15 | 17 |
| Piel seca | 38 | 79^{##} |
| Boca seca | 56 | 83^{##} |
| Edema | 17 | 19 |
| Depresión | 38 | 50[#] |
| Insomnio | 50 | 62 |
| Nerviosismo | 40 | 60[#] |
| Falta de apetito | 25 | 29 |
| Total EA (media ± SD) | 5 ± 4 | 8 ± 4[#] |
| Notificación RAM (n=118) | 9 | 1[#] |

[#]p-valor<0.050 ^{##}p-valor<0.001 en VLONG-R^{UDO} vs. VF-R; p-valor en negrita si es significativo.

Tabla 6. Análisis de los eventos adversos por sexo en el grupo de respondedores.

| EA (%) | RESPONDEDORES | | | |
|--------------------------|------------------------|------------------|---------------------------|------------------|
| | VF-R | | VLONG-R ^{UDO} | |
| | Mujer (n=35) | Hombre (n=13) | Mujer (n=34) | Hombre (n=8) |
| Somnolencia | 34 | 46 | 62^{##} | 38 |
| Mareos | 17⁺ | 46 | 41[#] | 38 ^{##} |
| Náuseas | 20 | 31 | 35^{##} | 13 [#] |
| Vómitos | 6⁺ | 23 | 18[#] | 13 |
| Estreñimiento | 34⁺ | 54 | 59^{##} | 63 |
| Picor | 23 | 31 | 32⁺ | 50 ^{##} |
| Impotencia sexual | 0^{##} | 31 | 26^{##} | 38 |
| Disminución sexual | 17^{##} | 62 | 32[#] | 38 ^{##} |
| Cambio de peso | 31 | 38 | 50[#] | 63 ^{##} |
| Dolor de cabeza | 43 | 46 | 35⁺ | 50 |
| Enrojecimiento piel | 17 | 8 | 15 | 25 ^{##} |
| Piel seca | 34 | 46 | 79^{##} | 75 ^{##} |
| Boca seca | 54 | 62 | 85^{##} | 75 |
| Edema | 20⁺ | 8 | 21 | 13 |
| Depresión | 34 | 46 | 47⁺ | 63 [#] |
| Insomnio | 49 | 54 | 62 | 63 |
| Nerviosismo | 31^{##} | 62 | 59^{##} | 63 |
| Falta de apetito | 20⁺ | 38 | 26 | 38 |
| Total EA (media ± SD) | 5 ± 4 | 7 ± 4 | 8 ± 4^{##} | 8 ± 5 |
| Notificación RAM (n=118) | 3 | 6 | 1 | 0 [#] |

[#]*p*-valor<0.050 ^{##}*p*-valor<0.001 en VLONG-R^{UDO} vs. VF-R.

⁺*p*-valor<0.050 y ^{##}*p*-valor<0.001 mujer vs. hombre. El *p*-valor en negrita en mujeres si es significativo.