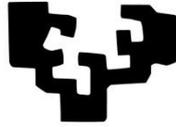


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FARMAZIA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE FARMACIA

Farmacogenética y medicina personalizada aplicadas al tratamiento del dolor

Marina De Miguel Sánchez

Trabajo Fin de Grado

Grado en *Farmacia*

Universidad del País Vasco (UPV/EHU)

Curso académico 2020-2021

ÍNDICE

Resumen

1. Introducción.....	1
1.1. ¿Qué es el dolor? Clasificación y tipos de dolor.....	1
1.2. Tratamiento del dolor. Escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS)	3
1.3. Farmacogenética. Definición e interés.....	4
2. Objetivos	4
3. Desarrollo.....	5
3.1. Opioides.....	5
3.1.1. Clasificación	5
3.1.2. Mecanismo de acción	6
3.1.3. Metabolismo de opioides	7
3.2. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP).....	8
3.2.1. SNP del gen que codifica para el citocromo P450 2D6 (CYP2D6).....	9
3.2.2. SNP del gen que codifica para el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5).....	12
3.2.3. SNP del gen que codifica para la enzima UDP-glucuronosiltransferasa 2B7 (UGT 2B7).....	13
3.2.4. SNP del gen que codifica para el receptor opioide μ	15
3.3. Farmacogenética aplicada al tratamiento del dolor y desarrollo de la medicina personalizada	16
3.3.1. En qué consiste.....	16
3.3.2. Ventajas/Desventajas	17
3.3.3. Situación actual de la medicina personalizada y directrices futuras.....	18
3.3.4. Impacto social y económico en el gasto sanitario	19
4. Conclusiones.....	20
5. Bibliografía	21

Resumen

La definición de dolor más aceptada en la actualidad es la de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, según la cual: “es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”. Para el tratamiento del dolor se dispone de varias familias de medicamentos, entre los que destacan principalmente los opioides.

El fracaso terapéutico que ocurre en el tratamiento del dolor con esta familia de fármacos se debe a la existencia de diferentes polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que afectan a los receptores opioides, así como a las enzimas encargadas de su metabolismo.

Con el fin de predecir y evitar estos fracasos terapéuticos surge la medicina personalizada. Este campo se encuentra todavía en auge, por lo que resulta necesario indagar acerca de la situación actual y su impacto en un futuro.

En este trabajo se estudia cómo afecta la farmacogenética al tratamiento del dolor con fármacos opioides, los polimorfismos que estos sufren, y su impacto en el desarrollo de la medicina personalizada.

1. Introducción

1.1. ¿Qué es el dolor? Clasificación y tipos de dolor

Entre las consultas más comunes en atención primaria se encuentran aquellas relacionadas con el dolor. Los profesionales sanitarios dedicados a la atención primaria confiesan la percepción de un aumento de consultas asociadas a este problema. (1)

El dolor repercute de manera muy importante en la calidad de vida de las personas que lo padecen existiendo una relación directa entre la intensidad del mismo y el grado de afectación de los pacientes. (2–4) Por ello el objetivo del tratamiento del dolor es mantener y conservar la funcionalidad del paciente, tanto a nivel físico como mental, mejorando así la calidad de vida. (5)

Para conocer el impacto del dolor y sus consecuencias se llevó a cabo un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico con 907 pacientes de edad comprendida entre 18 y 80 años, de los cuales un 66% eran mujeres y el resto hombres. Todos ellos eran pacientes de la Unidad del Dolor por padecer dolor crónico no oncológico de intensidad moderada a severa. Se observó que alrededor del 79% de los pacientes padecía algún tipo de limitación física, y que el 78,84% estaba en tratamiento contra ese dolor. (3)

Cabe resaltar que el dolor representa un problema de salud en muchos países del mundo. Su diagnóstico y tratamiento resultan ser un reto y tienden a complicarse cuando hay una causa multifactorial. (6) Si se analizan las cifras, alrededor de un 20-30% de las personas en el mundo occidental padecen dolor. A pesar de que más de la mitad de ellos son tratados farmacológicamente, el 64% no consigue que el dolor esté bajo control. (7) Todo ello provoca que la calidad de vida de estas personas disminuya notablemente, sufriendo discapacidad social y laboral, entre otros. (8) Así pues, su manejo y eliminación son una prioridad terapéutica. (9,10)

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable y negativa, que puede estar asociada a un daño tisular real o no, es decir, no siempre tiene que existir una lesión que lo origine. (8) Se trata de un fenómeno subjetivo, lo que implica que sea muy difícil de definir. (10) Además, su origen es multifactorial, ya que intervienen múltiples aspectos como por ejemplo, componentes afectivos, sensitivos, motivacionales y cognitivos. (11,12)

En lo que respecta a la clasificación del dolor, esta se puede realizar atendiendo a diferentes criterios: mecanismo neurofisiológico por el que está desencadenado, duración, localización

o intensidad. (13) Las clasificaciones más ampliamente empleadas son las establecidas en función de su duración o de su etiopatogenia.

En función del mecanismo neurofisiológico encontramos tres tipos de dolor: dolor nociceptivo, dolor neuropático y dolor psicógeno.

- El dolor nociceptivo viene desencadenado por la interacción de determinados mediadores químicos (prostaglandinas, leucotrienos...) con receptores nociceptivos. (8) Este tipo de dolor está dividido en somático y visceral. (6)
 - o El dolor nociceptivo somático es aquel que está generado por la estimulación de los nociceptores ubicados en la piel, músculos, huesos y articulaciones, entre otros tejidos internos.
 - o El dolor nociceptivo visceral es producido por la activación de nociceptores localizados en las vísceras como puede ser el corazón, tubo digestivo, vías urinarias, etc.

El dolor somático es localizado con facilidad, ya que se manifiesta en la zona corporal donde está la lesión. Por el contrario, el dolor visceral resulta más difícil de ubicar, ya que la sensación dolorosa suele manifestarse alejada de la víscera afectada. (12)

- El dolor neuropático se encuentra relacionado con un daño en las fibras o nervios del sistema nervioso tanto central como periférico. Como consecuencia de este daño se genera una disfunción nerviosa, que se manifiesta con entumecimiento, debilidad y pérdida de reflejos, además de dolor. La fibromialgia, la neuropatía diabética, la neuralgia del trigémino o la neuralgia post-herpética, entre otros, cursan con este tipo de dolor. (8)
- El dolor psicógeno, que no deriva ni está asociado a una lesión tisular concreta, es causado por factores psicológicos y emocionales. (8)

Si se atiende a la clasificación del dolor en función de su duración, de nuevo se encuentran dos tipos: dolor agudo y dolor crónico.

- El dolor agudo hace referencia a aquel que no perdura más de 3 a 6 meses.
- Por el contrario, el dolor crónico viene definido como aquel que dura al menos de 3 a 6 meses o que continua persistiendo más tiempo del necesario para la cicatrización o

curación de la enfermedad subyacente. Por ello el dolor crónico se considera más una enfermedad que un síntoma. (5,12)

1.2. Tratamiento del dolor. Escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Tal y como se ha comentado previamente, no todos los tipos de dolor son iguales y, en consecuencia, cada uno requiere de un tratamiento concreto.

En lo que se refiere al tratamiento farmacológico del dolor neuropático, en primera línea se encuentran los siguientes grupos farmacológicos: antidepresivos tricíclicos (ATC) entre los que destaca la amitriptilina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) como la duloxetina, y anticonvulsivantes tales como gabapentina y pregabalina. En segunda línea, y por tanto con menor recomendación de uso, se encuentra el tramadol, parches de lidocaína al 5% o parches de capsaicina al 8%. (14–16) Por último se podrían emplear opioides mayores, (como oxiconona y morfina) y toxina botulínica A. (17)

En el caso del manejo farmacológico del dolor nociceptivo se sigue la escala analgésica de la OMS. La escala analgésica de la OMS resume el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de tipo nociceptivo. Esta escala reúne una serie de normas y pautas, brevemente resumidas a continuación:

- Siempre y en primer lugar se comienza con los analgésicos más débiles, es decir, se empieza por el primer escalón. Aquí se encuentra el paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) indicados para el tratamiento del dolor leve y de leve a moderado. Estos se pueden asociar a otros analgésicos más potentes como los opioides. (9,18,19)
- Si el dolor no se consigue controlar con la primera opción, se continúa con los analgésicos del escalón inmediatamente superior, como son los opioides débiles. El tramadol y la codeína pertenecen a estos opioides débiles y están indicados en el tratamiento del dolor moderado. (9,18,19)
- En el tercer escalón se encuentran otros opioides más potentes como la morfina o el fentanilo transdérmico, entre otros. Estos se emplean en el tratamiento del dolor moderado a grave y grave. Es muy importante destacar que no se debe emplear al mismo tiempo opioides débiles y opioides potentes. (9,18,19)
- Por último, el cuarto escalón de la escala analgésica hace referencia a la aplicación de otros métodos más invasivos como puede ser el bloqueo de nervios periféricos. (13)

1.3. Farmacogenética. Definición e interés

Es cierto que, en muchas ocasiones, se aplican los mismos protocolos y dosificaciones en diversas poblaciones de personas. Sin embargo, no se tiene en cuenta que existen variaciones en la forma en la que esas personas responden al tratamiento. Estas variaciones pueden ir desde reacciones adversas que ponen en peligro al paciente hasta la ausencia de eficacia terapéutica. (20)

Una de las ciencias que estudia este tipo de variaciones es la farmacogenética. Se define como la ciencia que analiza la variabilidad en la respuesta a un fármaco en relación con los genes de un individuo. (21) Esta disciplina estudia cómo son las interacciones entre un fármaco y un individuo concreto en relación con las diferencias en el ADN. (22) De esta forma, la farmacogenética puede evaluar el riesgo o probabilidad que tiene un paciente de responder de manera favorable o adversa a un determinado fármaco. (1,23) Para ello, se seleccionan y estudian los factores genéticos responsables de las variaciones en la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos. (24)

Así, mediante la farmacogenética se posee la capacidad de acrecentar la seguridad y efectividad de los tratamientos, mejorando así la respuesta del paciente y disminuyendo el coste sanitario. (25) Por tanto, se puede considerar una herramienta para personalizar la medicina. (20)

Desde el año 1960, en el que surgió el campo de la farmacogenética, se ha ido demostrando que son muchos los genes que tienen un papel importante en la respuesta a un tratamiento farmacológico. (26) Sin embargo, su aplicación a la práctica clínica no ha sido tan rápida como se desea y, actualmente, su importancia es muy debatida por los profesionales. (27)

2. Objetivos

- Explicar los distintos tipos de dolor y comentar las opciones terapéuticas según la escala analgésica.
- Conocer la existencia de variantes polimórficas que afectan a las diversas isoformas del citocromo P450 (CYP450) implicadas en el metabolismo de fase I de los opioides.
- Estudiar los diferentes polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que afectan a la farmacodinamia: variantes del gen OPRM1 que dan lugar al receptor opioide μ .
- Describir el papel de la farmacogenética aplicada al tratamiento del dolor en la medicina personalizada.

3. Desarrollo

3.1. Opioides

Los opioides son los analgésicos más empleados en el tratamiento del dolor nociceptivo de intensidad moderada-grave. (28) Asimismo, recientes revisiones de Cochrane han valorado su uso en el tratamiento del dolor neuropático, obteniendo buenos resultados. (29) De igual modo, algunos se emplean en programas de tratamiento de mantenimiento de la dependencia a opioides, como antitusígenos o como antidiarreicos. (9,10,30)

Estas moléculas interactúan con el sistema opioide endógeno, conformado típicamente por tres tipos de receptores de membrana asociados a las proteínas G (GPCR). Estos receptores se denominan receptor mu (μ), delta (δ) y kappa (κ) y están formados por siete dominios transmembrana. Tienen la capacidad de activar la formación de segundos mensajeros, y es por ello por lo que también se les denomina receptores metabotrópicos. Los opioides se unen sobre todo al receptor opioide mu (μ), el cual está acoplado a las proteínas G de carácter inhibitorio (proteínas Gi/o). (9,30–32)

Cada uno de estos receptores se distribuye de una manera específica en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP). También se encuentran en otros tejidos como el tejido vascular, tejido cardíaco, vías respiratorias, pulmones, intestino y en células que intervienen en los procesos de inflamación e inmunidad. (9,28,32,33)

3.1.1. Clasificación

Los opioides se pueden clasificar atendiendo a su estructura química:

- Primera clase: está formada por las moléculas con estructura pentacíclica, como la morfina, codeína, oxycodona y oximorfona, entre otros.
- Segunda clase: se encuentran los morfínicos, formados por cuatro ciclos, como por ejemplo el dextrometorfano y el levorfanol.
- Tercera clase: en ella están los benzomorfanos con estructura tricíclica, donde se encuentra la pentazocina.
- Cuarta clase: en esta se agrupan las 4-fenilpiperidinas, formadas por dos ciclos en las que destaca el fentanilo.
- Quinta clase: las fenilpropilaminas, que solo poseen un ciclo. En este último grupo se encuentran la metadona y el propoxifeno.

Otros opioides como el tramadol o el tapentadol, no se clasifican dentro de ninguno de estos grupos estructurales anteriormente mencionados. (32,34,35)

Otra forma de clasificarlos es atendiendo a su acción. La mayoría de los opioides resultan ser agonistas, y por ello poseen la máxima actividad intrínseca activando los receptores opioides, sobre todo receptores opioides μ . Este sería el caso de la morfina, oxycodona, metadona, o fentanilo, entre otros. También se pueden encontrar opioides antagonistas, que no poseen actividad intrínseca para activar los receptores opioides correspondientes. (32,34)

Por otro lado, los opioides más utilizados para el tratamiento del dolor se pueden clasificar en dos grupos: opioides menores y opioides mayores. Dentro de los opioides menores se encuentran la codeína y el tramadol y en los opioides mayores se engloba a la morfina, oxycodona, hidromorfona y fentanilo. (16)

3.1.2. Mecanismo de acción

Durante el agonismo opioide, la proteína G_i/o conformada por las subunidades $G\alpha$ y $G\beta\gamma$ se disocia, de manera que cada subunidad queda activada.

La subunidad $G\alpha$ actúa sobre la enzima adenilato ciclasa (AC), afectando a la producción del segundo mensajero (monofosfato de adenosina -3',5'- cíclica o cAMP) que queda disminuida. En consecuencia, la actividad de la proteína quinasa A (PKA) también se reduce, impidiendo así la apertura de los canales de sodio y la entrada de dicho ion al interior celular, lo que conlleva una disminución en la excitabilidad de la neurona.

Por otro lado, la subunidad $G\beta\gamma$ modula los canales de potasio y calcio. Como resultado, la conductancia de calcio a través de la membrana queda inhibida y por lo tanto, se suprime la liberación de neurotransmisores, además de disminuir la excitabilidad neuronal por un efecto hiperpolarizante por la salida de potasio. (20,31) En la figura 1 se recoge el mecanismo de acción de los opioides.

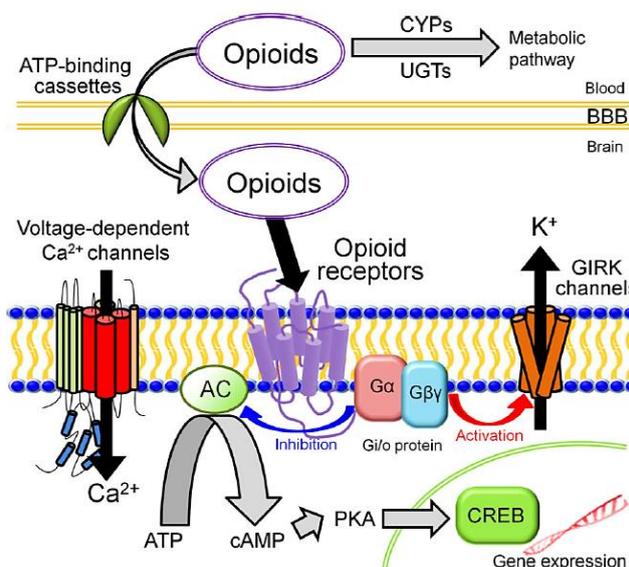


Figura 1. Mecanismo de acción de los opioides. (2)

3.1.3. Metabolismo de opioides

Codeína

La codeína presenta menor afinidad por los receptores opioides μ que la morfina. Debido a esto, el efecto analgésico que proporciona es menor, y por ello, se clasifica dentro de los opioides menores. Se caracteriza por administrarse por vía oral ya que presenta una biodisponibilidad adecuada de aproximadamente el 50%. En cuanto a su metabolismo, la codeína sufre metabolismo hepático en fase I por la acción enzimática del CYP2D6, dando lugar a morfina (2-10%), y también por la enzima CYP3A4, dando lugar a norcodeína (metabolito carente de actividad farmacológica). Un 10% de la codeína administrada se eliminará a través de conjugación de manera directa tras la acción de la enzima UGT2B7 formándose así codeína-6-glucurónido.(32,36)

Tramadol

Este fármaco, además de ser un agonista opioide, también inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. Posee una biodisponibilidad alta cuando se administra por vía oral, sin embargo, su afinidad por el receptor opioide μ es mucho menor en comparación con la morfina. En cuanto a su proceso metabólico, las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 son las principales responsables de su metabolismo en el hígado para dar lugar a otros metabolitos. Algunos de estos metabolitos serán posteriormente eliminados a través del riñón. Los metabolitos obtenidos por la actividad del CYP2D6 tienen acción farmacológica. (9,36)

Morfina

La morfina, se utiliza ampliamente por administración parenteral ya que su absorción en el tracto gastrointestinal es limitada. La principal vía metabólica de la morfina es a través de reacciones enzimáticas de fase II que se encargan de conjugarla con ácido glucurónico, dando lugar a dos metabolitos principales; morfina-6-glucurónido (M6G) y morfina-3-glucurónido (M3G). El metabolito M6G posee acción farmacológica, a diferencia del otro metabolito M3G, que carece de ella. (9,32,36)

Oxicodona

Esta molécula se administra normalmente por vía oral en forma de comprimidos de liberación inmediata o de liberación prolongada, alcanzando una biodisponibilidad elevada del 87%. Este fármaco es metabolizado por el grupo enzimático CYP450, en concreto por las enzimas CYP2D6 y CYP3A4, dando lugar a oximorfona y noroxicodona respectivamente. (32,36–38)

Hidromorfona

Se trata de un derivado de la morfina, siendo mucho más potente que esta. Se administra por vía oral a través de formas de liberación inmediata o prolongada. En su metabolismo intervienen las siguientes enzimas: CYP2D6, CYP3A4 y CYP2C9. (32,36,37)

Fentanilo

El fentanilo es una molécula muy liposoluble, lo que hace que penetre muy rápidamente en el sistema nervioso central (SNC). El efecto analgésico máximo que se obtiene tras su administración por vía intravenosa es a los 4 o 5 minutos. Seguidamente, se redistribuye a otros órganos e incluso se acumula en el tejido adiposo. Debido a esto, el efecto analgésico que proporciona es muy breve y, por ello, muy frecuentemente se emplean parches transdérmicos. También hay otras formas farmacéuticas, como son los comprimidos bucales. (9,32)

En resumen, se concreta que la principal vía de eliminación de este grupo farmacológico es a través del metabolismo hepático de fase I perteneciente al citocromo P450. Estas enzimas participantes en el metabolismo hepático son altamente polimórficas, lo que sugiere una variación interindividual en cuanto a la disposición y respuesta a estos fármacos. (23,28)

3.2. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)

Algunos de los factores que pueden influir en la respuesta individual a un fármaco son la edad, el sexo, las enfermedades concomitantes o el estilo de vida. Sin embargo, recientemente se ha descubierto que los factores genéticos también son un elemento destacable en esta variabilidad individual. (39,40)

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) son el tipo más común de variabilidad genética y consiste en la conmutación de un solo nucleótido en una posición determinada del genoma. Esto puede contribuir a cambios en un gen, tanto en regiones codificantes (exones) como en no codificantes (intrones). (41)

Las enzimas responsables del metabolismo de fármacos, así como los transportadores y los receptores, vienen codificados por genes polimórficos. (42) Por ello, los SNP pueden afectar a la biodisponibilidad de un fármaco, a la generación de sus metabolitos activos o inactivos así como a su eliminación del organismo. En este caso, se habla de SNP que condicionan la variabilidad farmacocinética. Por el contrario, cuando un SNP afecta a los receptores o transportadores específicos para ese fármaco se le denomina variabilidad farmacodinámica. (43)

La identificación de algunos de estos SNP puede servir para predecir la eficacia y las posibles reacciones adversas o fallos terapéuticos que se puedan generar a la hora de administrar un determinado tratamiento farmacológico. (42)

En lo que se refiere a los opioides, se ha reconocido que algunos SNP son los primeros responsables en la variedad de respuesta a dicho grupo farmacológico. (28) La presencia de estos polimorfismos en los genes que codifican las isoenzimas del CYP450 encargadas del metabolismo de opioides, explica que algunos individuos tengan una actividad metabólica disminuida, nula o excesiva. (44)

Por otro lado, también se pueden encontrar SNP en los genes que codifican para receptores opioides. Esto conlleva a que la estructura del receptor sea diferente y tanto el acoplamiento de la molécula afín como la transducción de señales estén alterados. Así, se origina una respuesta anormal, en la que el paciente puede no experimentar un efecto analgésico correcto. (8)

3.2.1. SNP del gen que codifica para el citocromo P450 2D6 (CYP2D6)

El citocromo P450 2D6 es el responsable del metabolismo de la mayoría de los medicamentos opioides prescritos habitualmente, como la codeína, el tramadol, y la oxicodona. (1) El gen que codifica para la enzima CYP2D6 es un gen altamente polimórfico y por ello tiene elevada relevancia en la farmacogenética de los opioides. (28,45,46)

Hasta el momento, se conocen unas 100 variantes del CYP2D6 debidas principalmente a SNP. Como consecuencia, la actividad enzimática del CYP2D6 es diferente entre los individuos. (28) Estas variantes dan lugar a cuatro grupos fenotípicos distintos en función de la actividad metabólica:

- Las personas que poseen 2 alelos mutantes con una actividad totalmente deficiente tienen una actividad metabólica muy reducida y por ello se denominan metabolizadores pobres (MP). Ocupa el 5-10% de los caucásicos.
- Aquellos individuos que tienen un alelo normal y un alelo mutado con actividad reducida o 2 alelos parcialmente deficientes poseen una actividad disminuida y se conocen como metabolizadores intermedios (MI), correspondiendo al 10-15% de los caucásicos.
- Las personas que tienen una actividad enzimática normal tienen 2 alelos normales o también denominados "tipo salvaje" y se denominan metabolizadores extensivos (ME). Estos suelen ser la mayoría (en torno a un 60-70% de los caucásicos).

- Por último, los que tienen una actividad enzimática aumentada fruto de alelos funcionales con exceso de actividad se designan como metabolizadores ultrarrápidos (MU) (1-10% de los caucásicos). (1,42,46,47)

Tal y como se ha comentado, la codeína es metabolizada por el CYP2D6, dando lugar a una forma más activa, la morfina. (42) Los individuos que resultan ser metabolizadores pobres para el CYP2D6, producen concentraciones bajas de morfina a partir de la codeína, y por ello no suelen obtener efecto analgésico derivado de esta. Por lo tanto, una actividad disminuida del CYP2D6 conlleva a una analgesia insuficiente. Esto hace que surja la necesidad de aumentar la medicación opiácea. (1)

En el extremo opuesto se encuentran los metabolizadores ultrarrápidos quienes obtienen niveles supraterapéuticos de morfina a partir del metabolismo de la codeína. (28) En este caso, una actividad aumentada del CYP2D6 aumenta el riesgo de sufrir efectos adversos como resultado de una sobredosis. (1)

En la figura 2 se representa de manera gráfica la actividad enzimática del CYP2D6 frente al área bajo la curva (AUC) de la morfina en relación con el área bajo la curva de la codeína. Se aprecia que los MP no obtienen apenas morfina a partir del metabolismo de la codeína. Esto resulta en una relación $AUC_{\text{morfina}}/AUC_{\text{codeína}}$ muy pequeña y por ello se sitúan en el margen inferior izquierdo de la gráfica. Por el contrario, en el extremo opuesto de la gráfica se encuentran los MU, que obtienen mucha más morfina que codeína y el resultado del cociente es mayor, situándose en el margen superior derecho en la gráfica. (48)

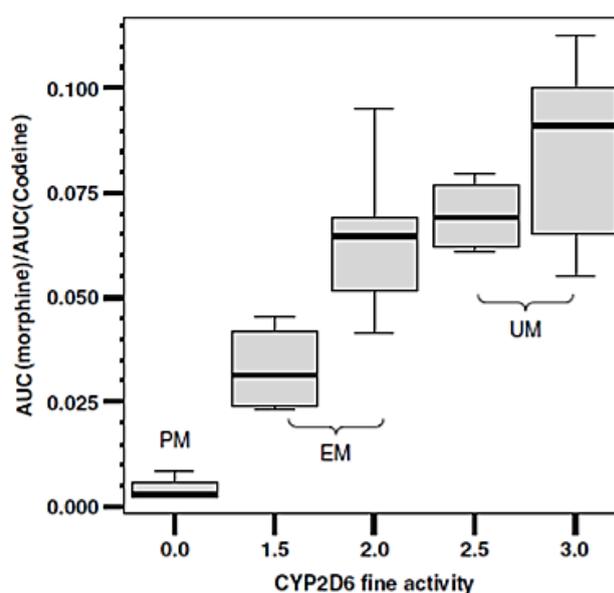


Figura 2. Relación entre $AUC_{\text{(morfina)}}/AUC_{\text{(codeína)}}$ y el nivel de actividad de la enzima CYP2D6. (48)

Asimismo, es importante recalcar que han sido varios los estudios realizados para conocer el impacto de estos polimorfismos en la respuesta al tratamiento del dolor con codeína.

En un estudio realizado por *Owusu Obeng et al* (28), se administró a 26 voluntarios sanos una dosis única de 30 mg de codeína. Durante el desarrollo de este estudio se observó un aumento del área bajo la curva de la morfina en individuos metabolizadores ultrarrápidos (16 µg h/L) en relación con los individuos metabolizadores pobres (0,5 µg hora/ L).

En otra ocasión, la investigación de *Rollason et al* (40), permitió detectar que los metabolizadores ultrarrápidos tenían concentraciones plasmáticas de morfina un 50% mayor que los metabolizadores extensivos y además, 10 de los 11 pacientes que eran MU tuvieron sensación de sedación en comparación con 6 de los 12 pacientes que eran ME.

Por otro lado, también se realizó un estudio cohortes por parte de *Takahashi et al* (49), con el fin de conocer si los diferentes fenotipos de CYP2D6 son los responsables de un mayor riesgo de hospitalización o visitas a urgencias. Como se observa en la Tabla 1, el riesgo de hospitalización en pacientes MU es de un 47% frente a un 30% en pacientes MP. En cuanto a las visitas a urgencias, tanto en los MP como en los MU, se produjo en un 62% de los casos.

Tabla 1. Relación entre el fenotipo metabolizador del CYP2D6 y el riesgo de hospitalización o visita al servicio de urgencias (ED visit). (49)

CYP2D6 metabolizer phenotype	Hospitalization		ED visit	
	Patients, n (%)	Hazard ratio (95% CI) ^b	Patients, n (%)	Hazard ratio (95% CI) ^c
Ultrarapid (n=74)	35 (47)	1.69 (1.11–2.57)	46 (62)	1.50 (1.05–2.14)
Extensive to ultrarapid (n=145)	47 (32)	1.05 (0.72–1.54)	85 (59)	1.35 (1.00–1.80)
Extensive (n=195)	59 (30)	Reference	95 (49)	Reference
Intermediate to extensive (n=179)	45 (25)	0.78 (0.53–1.16)	88 (49)	1.04 (0.78–1.38)
Intermediate (n=203)	58 (29)	0.91 (0.63–1.31)	108 (53)	1.14 (0.87–1.51)
Poor to intermediate (n=64)	20 (31)	1.04 (0.63–1.73)	31 (48)	1.02 (0.68–1.53)
Poor (n=69)	21 (30)	0.95 (0.58–1.56)	43 (62)	1.38 (0.96–1.98)

En la Figura 3, se muestra la proporción de hospitalizaciones y visitas al servicio de urgencias según el fenotipo para CYP2D6. Se observa que a pesar de que ambos grupos (MP y MU) tienen la misma probabilidad de acudir a los servicios de urgencias, son los

pacientes MU los que tienen más riesgo de ingreso hospitalario. Esto se podría deber a la generación de efectos adversos por exceso de concentraciones de fármaco en el organismo.

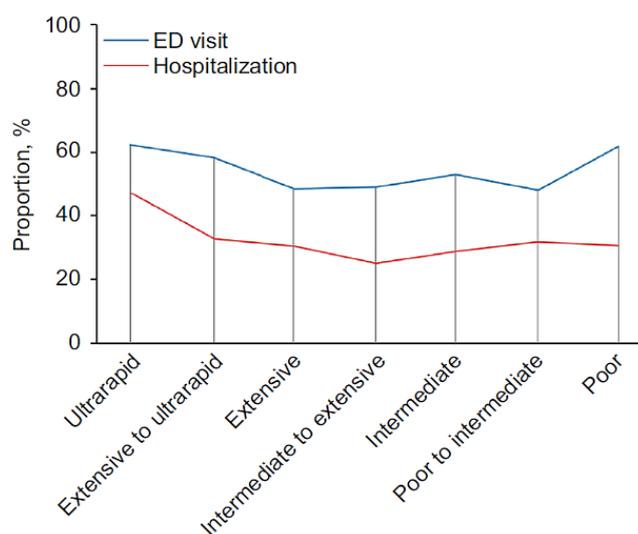


Figura 3. Proporción de hospitalizaciones y visitas al servicio de urgencias según el fenotipo para CYP2D6. (49)

Por último, cabe resaltar también que recientes estudios han demostrado que el CYP2D6 es capaz de sintetizar morfina endógena en los glóbulos blancos (linfocitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos y monocitos), lo que contribuye a la modulación endógena de percepción del dolor. Teniendo esto en cuenta, los MU del CYP2D6 tendrían mayor capacidad de sintetizar morfina en comparación con los otros tipos metabólicos y, como resultado, el requerimiento de morfina exógena puede que sea minoritario. (40)

3.2.2. SNP del gen que codifica para el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5)

La siguiente subfamilia que resulta destacable en el metabolismo de un gran número de fármacos, entre ellos los opioides, son la subfamilia CYP3. Dentro de este grupo, las más abundantes e importantes son CYP3A4 y CYP3A5. De nuevo, se encuentra un metabolismo muy variable que sugiere la posible existencia de polimorfismos genéticos (37,38)

Es cierto que para el CYP3A4 se han estudiado algunas variaciones alélicas, pero no se ha demostrado que estas den lugar a una variación significativa en la actividad metabólica. (37) Debido a esto, los conceptos explicados en el apartado anterior sobre la clasificación de metabolizadores en función de la actividad no tiene sentido aplicarlos en este apartado. Por lo tanto, se asume que las diferentes consecuencias clínicas obtenidas como resultado del metabolismo de un fármaco por el CYP3A4 provienen de la inhibición o inducción del mismo. (40)

En lo que respecta a la capacidad metabólica que tiene el CYP3A5, esta no ha sido tan estudiada en comparación con otras enzimas. Lo que se conoce es que el CYP3A5 tiene diferentes polimorfismos y por ello, algunos individuos no poseen alelos funcionales, lo que se traduce en una nula actividad de esta enzima. Muchos sustratos del CYP3A5 también lo son del CYP3A4, dando lugar a los mismos metabolitos. (50) Esto tiene relevancia, ya que el CYP3A5 puede contribuir a la variabilidad interindividual en el metabolismo de algunas moléculas sustrato del CYP3A4.

Se podría concluir que la actividad de esta subfamilia de enzimas puede verse alterada por las características genéticas y por las interacciones de tipo farmacocinético con otros fármacos administrados conjuntamente. De este modo, pueden darse consecuencias a nivel clínico y terapéutico, como ya se han reportado en algunos estudios e informes. (40)

Uno de estos informes se refiere a la codeína como la responsable de la generación de efectos adversos cuando se administró con fin antitusivo a una dosis baja. Se describe un coma prolongado en un paciente con metabolismo ultrarrápido para el CYP2D6, con insuficiencia renal y que, a la vez, estaba siendo tratado con claritromicina y voriconazol (ambos inhibidores del CYP3A4). Esto provocó que los niveles plasmáticos de morfina en el paciente fueran hasta 80 veces superiores a los esperados. (40)

De la misma manera, se ha observado una influencia conjunta del CYP2D6 y CYP3A4 en el efecto de la oxicodona. La administración de ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) a un paciente unas horas antes de administrar oxicodona desencadenó un efecto analgésico aumentado, además de un aumento de la constricción pupilar (miosis) en comparación con la administración de oxicodona sola. (40)

En definitiva, se puede afirmar que los individuos que sean metabolizadores pobres del CYP3A5 o que estén tomando fármacos inhibidores del CYP3A4 (verapamilo, diltiazem, claritromicina...) poseen mayor riesgo de tener concentraciones plasmáticas elevadas de fármaco y como consecuencia, se generen efectos tóxicos. (1)

3.2.3. SNP del gen que codifica para la enzima UDP-glucuronosiltransferasa 2B7 (UGT 2B7)

Las enzimas de fase II responsables de las reacciones de conjugación también pueden estar sujetas a una variedad polimórfica y, por tanto, pueden alterar el metabolismo de los fármacos. (43)

Una de las enzimas más comunes no pertenecientes a la familia del citocromo P450 y participantes en el metabolismo de algunos analgésicos es la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT). Esta enzima es la principal metabolizadora de la morfina, dando lugar a morfina-6-

glucurónido (M6G) y a morfina-3-glucurónido (M3G). (1) Estos metabolitos difieren entre sí, ya que el metabolito M6G, que posee acción farmacológica, se produce en menor medida (15%) que el M3G (55%), que carece de ella. (50)

La forma en la que los polimorfismos pueden afectar a la actividad enzimática del UGT2B7 se demuestra con los valores de AUC de la morfina y sus correspondientes metabolitos. En un estudio, realizado por *Owusu Obeng et al* (28), se incluyó a 20 pacientes tratados con una sola dosis de morfina (0,1 mg/kg) administradas mediante perfusión intravenosa de 30 minutos de duración. Previamente se determinó el genotipo de UGT2B7 para identificar así los posibles polimorfismos. Para valorar las concentraciones de morfina, de M3G y de M6G, se recogieron muestras de sangre antes y en varias ocasiones después de la infusión intravenosa. Tras ello, se determinaron dos variantes polimórficas, una de las cuales tenía una actividad reducida ya que los valores de M3G/morfina y M6G/morfina eran significativamente más bajos que para la otra variante.

De nuevo, en otro estudio de los mismos autores, se relata el caso de un paciente al que se le administró morfina perioperatoria y experimentó efectos adversos. A las 15 horas de la operación, el paciente tenía 4 respiraciones por minuto y además, no respondía a estímulos dolorosos. Este paciente fue genotipado y resultó poseer una variante polimórfica para el UGT2B7 que le hacía ser metabolizador rápido para la morfina. Esto explicaba como los efectos que había experimentado podían derivar del aumento de formación de M6G. (28)

De igual modo, la investigación de *Holthe et al* (51), evaluó si la variabilidad genética podía explicar las diferencias en la actividad de la enzima UGT2B7. Para ello se examinó a 239 pacientes con cáncer en busca de variaciones en la secuencia del gen UGT2B7. Se encontraron 12 SNP distintos pero, a diferencia de otros estudios, no se observaron diferencias significativas en cuanto a las proporciones de M6G/morfina entre los diferentes genotipos. Por ello, se concluyó que era necesario llevar a cabo más estudios para determinar la importancia de estos SNP en la actividad enzimática del UGT2B7.

En resumen, se podría concluir que la actividad de la enzima no solo depende de la configuración de la misma, sino también en la regulación de su expresión. Por ello, variaciones en la parte reguladora del gen que codifica para UGT2B7 pueden dar como resultado un aumento o disminución de la producción de enzima, y en consecuencia, proporcionar diferencias en la concentración y relación de metabolitos. Se ha constatado que los pacientes con el SNP-79 G4T localizado en la parte reguladora del gen UGT2B7 tienen niveles significativamente más bajos de M6G en comparación con los individuos de genotipo salvaje. (52)

3.2.4. SNP del gen que codifica para el receptor opioide μ

El gen OPRM1 codifica el receptor opioide μ (MOR), que es el sitio de acción principal de los opioides más comunes. Este gen posee alta complejidad con 43 SNP identificados, localizándose la mayoría en regiones no codificantes.(40,53)

Uno de los SNP más comunes y funcionalmente significativo se denomina A118G. Se encuentra localizado en el exón 1 del gen y es el responsable de la transición de un nucleótido de adenina (A) a guanina (G) en la base 118. Esto provoca el intercambio de aminoácidos en el residuo 40 de la proteína que formará el receptor opioide μ . Este cambio consiste en el paso de asparragina (Asn) a un ácido aspártico (Asp) (Asn40Asp).

Se ha estimado que la frecuencia de este SNP es de 10-30% en los caucásicos. Esta isoforma del receptor no posee el sitio de N-glicosilación en la zona extracelular y, como consecuencia, la capacidad de unión de las moléculas al receptor μ está disminuida. Por ello, se necesitan mayores dosis de fármaco para alcanzar el mismo efecto. (39,40,46,54)

Como se puede observar en la Tabla 2, extraída del estudio de *Chou et al* (54), la prevalencia del genotipo AA funcional (homocigoto de tipo salvaje) resultó ser el 62% de la población de estudio; del 27% para el genotipo AG (heterocigoto mutado) y del 11% para el genotipo GG disfuncional (homocigoto mutado). También se ha valorado la demanda y la dosis de morfina administrada según el método de la analgesia controlada por el paciente, siendo la demanda "la dosis que representa el número de veces que el paciente pulsó el botón de liberación de morfina del dispositivo de analgesia controlada por el paciente". El análisis muestra que los pacientes con genotipo GG demandan más analgesia para controlar el dolor, lo que se traduce en unas dosis de morfina mayores en comparación con los otros genotipos.

Tabla 2. Frecuencia del genotipo, demanda y dosis de morfina consumida en miligramos. (54)

	Genotype frequency (%)	Demand in first 24 h	Dose in first 24 h
AA	62	24.3 (15.4)	16.0 (8.0)
GG	11	36.1 (15.2)	22.3 (10.0)
AG	27	22.2 (14.6)	14.8 (7.1)
AA vs. GG		*P = 0.033	*P = 0.018
GG vs. AG		*P = 0.021	*P = 0.010

Varios estudios realizados por distintos autores, demuestran que tener al menos 1 copia del alelo G (AG o GG) se asocia con un menor umbral del dolor y una necesidad de consumo de dosis mayores de opioides para conseguir el alivio del dolor. (42,46,53)

En la siguiente tabla (Tabla 3), obtenida también de la revisión de *Chou et al* (54), se muestra el número de eventos adversos sufridos por los diferentes grupos poblacionales de estudio en función del genotipo. Es así como se observa que los individuos mutados (GG) tienen menor riesgo de sufrir efectos adversos que el resto de genotipos; por ejemplo, solo un paciente GG ha padecido vómitos, frente a 17 pacientes AA. (54,55)

Tabla 3. Efectos secundarios de la morfina en función del genotipo. (54)

	AA (n = 74)	AG (n = 33)	GG (n = 13)
Nausea			
Mild	4	0	1
Moderate	2		
Vomiting	17	4	1
Pruritus	3	0	0
Headache	0	0	0
Sedation	0	0	
Score 2			1
Respiratory depression	0	0	0
Others	2	1	1

3.3. Farmacogenética aplicada al tratamiento del dolor y desarrollo de la medicina personalizada

3.3.1. En qué consiste

Como se ha comentado con anterioridad, los opioides no siempre producen un efecto analgésico adecuado en todos los pacientes. Con el fin de optimizar el tratamiento analgésico y evitar los posibles efectos adversos, nace la necesidad de aplicar los conocimientos genéticos actuales a la práctica clínica, dando lugar al desarrollo de la medicina personalizada. (39,49)

Según la *Nacional Research Council*, medicina personalizada y de precisión supone la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente, o lo que es lo mismo, la posibilidad de identificar a pacientes que difieren en su susceptibilidad a experimentar una determinada enfermedad, en la biología o pronóstico de esta enfermedad, o en la respuesta a un determinado tratamiento. Esta identificación se realiza a través del análisis e integración de datos genómicos, otras ciencias ómicas, técnicas de imagen, con datos clínicos y el entorno del paciente. Con todo esto se consigue la posibilidad de aplicar intervenciones terapéuticas, evitación de posibles efectos secundarios, mejores tratamientos, disminución de gastos, etc. En definitiva, un cambio en el paradigma de la forma de aplicar la asistencia médica, incorporando estrategias de diagnóstico y tratamientos más eficaces y seguros. (56)

La medicina personalizada permite hacer uso de la farmacogenética de una manera más individualizada para mejorar la eficacia de los medicamentos, en este caso, destinados al tratamiento del dolor. Su uso permite optimizar la seguridad de los pacientes y hace posible la estimación del riesgo de padecer algún efecto adverso derivado del correspondiente tratamiento. Resulta muy relevante que, además de garantizar la seguridad a los pacientes, también se aplique para reducir la probabilidad de sufrir efectos adversos, ya que estos son los responsables de la falta de adherencia al tratamiento así como, en los casos más graves, de hospitalizaciones. (2,25) En esta nueva disciplina médica no solo se tienen en cuenta los factores genéticos, sino también la edad, el peso, la función renal y hepática del paciente, así como la influencia de medicamentos administrados conjuntamente. (28)

La medicina personalizada genera algoritmos y fórmulas para predecir las necesidades individuales de los pacientes en cuanto al tratamiento con analgésicos opioides. (2)

3.3.2. Ventajas/Desventajas

El empleo de la medicina personalizada en un futuro cercano podría proporcionar una serie de ventajas. La primera de ellas sería la obtención de información relevante sobre qué fármaco y en qué dosis resulta más eficaz para el paciente. También sería muy útil su aplicación en pacientes no respondedores a un tratamiento ya pautado y cuya causa resulta desconocida. Disponer del uso de pruebas genéticas en la práctica clínica diaria puede ayudar a la identificación de pacientes susceptibles a desarrollar conductas de abuso y adicción a opiáceos. (1)

Actualmente, es muy común la existencia de pacientes polimedicados, lo que complica notoriamente las decisiones terapéuticas y la propia situación clínica del paciente. La medicina personalizada sería capaz de predecir la probabilidad de interacciones medicamentosas que, a veces, no resultan obvias. Estas interacciones, al ser detectadas, se evitarían reconsiderando el tratamiento con otro fármaco distinto u otra posología. De esta manera, se disminuye el riesgo de hospitalizaciones de estos pacientes, lo que indirectamente, produciría una reducción del gasto sanitario. (1,25)

Por último, otro beneficio obtenido de la medicina personalizada, sería la utilidad de la información genética que proporcionan estas prácticas clínicas, pudiendo aplicarse a otros campos como es el del desarrollo de medicamentos. Cabría la posibilidad de desarrollar y diseñar medicamentos específicos para un grupo poblacional o étnico que abunde y que posean algún polimorfismo en concreto. (1)

A pesar de todas las virtudes que ofrece la medicina personalizada, también cabe mencionar varias desventajas.

Muchos autores han encontrado una falta de pruebas que asocien la presencia de determinados genes con una respuesta concreta a los fármacos, ya que el impacto clínico obtenido en algunos ensayos ha sido muy escaso. Se cree que todavía faltan por realizar más ensayos controlados y aleatorios en poblaciones para demostrar los beneficios que podría tener la prescripción guiada por el genotipado. (26,28,40) Además, este proceso resulta complicado de realizar, ya que los modelos actuales que ayudan a predecir las necesidades de analgésicos opiáceos no son muy exactos. (2)

Hoy en día, la medicina personalizada posee un desarrollo muy lento debido a la falta de recursos e infraestructura, lo que deriva en que los resultados de las pruebas de genotipificación tarden en llegar un tiempo prolongado. A su vez, la falta de estandarización y de guías terapéuticas dificulta la toma de decisiones en la clínica. (26,28)

En último lugar, también es importante resaltar que debido a la implantación de la medicina personalizada, se podrían generar algunos conflictos éticos, levantando sospechas e inseguridades sobre la obtención de información genética de pacientes y a dónde y quién gestiona esa información. Además, hay cierta preocupación por suscitar desigualdades a nivel de la prestación de asistencia sanitaria. (1)

3.3.3. Situación actual de la medicina personalizada y directrices futuras

El desarrollo de la medicina personalizada en el contexto del tratamiento del dolor está resultando complejo. Esta complejidad deriva de la dificultad inherente que tiene el estudio del dolor, ya que este está influenciado por diversos factores. Bien es cierto que se han identificado varios factores responsables de las diferencias individuales en la respuesta a opiáceos, pero actualmente la precisión de los algoritmos que recogen las necesidades analgésicas es bastante baja y se espera que en un futuro se vayan mejorando. (2,26)

Los avances que han ido surgiendo en el campo de la farmacogenética han facilitado que la aplicación de la medicina personalizada sea más accesible. (1)

Por ejemplo, el impacto de los polimorfismos del CYP2D6 sobre la codeína y tramadol está actualmente muy bien identificado y por ello la FDA recomienda la realización de pruebas farmacogenéticas, sobre todo en pacientes polimedcados. (24,40,46)

Las pruebas farmacogenéticas van siendo cada vez más asequibles, pero aun así queda mucha tarea por hacer en cuanto a costes de obtención de muestra, interpretación asesoramiento y formación de los profesionales. (1)

Muchos médicos de atención primaria no están familiarizados con el genotipado y todo ello, sumado a la falta de formación a los profesionales sanitarios para interpretar, entender y

prescribir el tratamiento adecuado en función de los resultados (1,25), puede retrasar la instauración de la medicina personalizada.

Actualmente se reconoce que la medicina personalizada posee mucho potencial para mejorar los tratamientos farmacológicos y reducir los costes sanitarios. (1) Sin embargo, surgen otras dificultades como por ejemplo, la falta de coordinación y consenso que hay hoy en día, lo que deriva en que algunas instituciones estén muy avanzadas y otras apenas se hayan desarrollado. (26)

3.3.4. Impacto social y económico en el gasto sanitario

Como se ha comentado previamente, muchos pacientes varían en la respuesta a los fármacos prescritos. Algunas veces las dosis pautadas no resultan eficaces o estas mismas dosis producen reacciones adversas. (57)

Este tipo de reacciones a los medicamentos se consideran un motivo importante de ingreso hospitalario, ya que según un estudio de serie de casos, un 6,5% de todos los ingresos derivan de reacciones adversas a los tratamientos. (57)

Otra de las causas por las que pueden suceder las hospitalizaciones es debido a fallos terapéuticos. Se estima que estos son los responsables de un 18-36% de los ingresos. (58)

Estos datos demuestran que, la prescripción de medicamentos mediante el método “ensayo y error” no siempre da buenos resultados. Con la aparición y crecimiento de la medicina personalizada, estos problemas se podrían ir resolviendo en un futuro. (1)

La universidad de Harding (EEUU) llevó a cabo un ensayo controlado aleatorio en una población formada por enfermos crónicos polimedicados de 50 años o más de edad. El objetivo del estudio se basaba en obtener datos acerca del número de hospitalizaciones y visita al servicio de urgencias comparando un sistema clínico personalizado frente a uno estándar. Los datos que se obtuvieron mostraron que los ingresos hospitalarios se reducían en un 52% ($p=0,007$) y las visitas al servicio de urgencias un 42% ($p=0,045$). También se logró estimar el ahorro en gasto sanitario que se producía, siendo este de 4.382 dólares por paciente. (1)

Otro estudio de *Abou Diwan et al* (26), revela que aproximadamente el 30% de las reacciones adversas a los medicamentos podrían haberse evitado si se aplicaran primeramente las pruebas farmacogenéticas.

A nivel socioeconómico el tratamiento del dolor está ampliamente instaurado.

Según el Informe de Prestación farmacéutica en España, los analgésicos suponen el 10,2% del total de envases de medicamentos consumidos, lo que equivale 96,6 millones de euros.

Este grupo de medicamentos es el que más incrementó su consumo en envases (2,9%) entre 2016 y 2017. (59)

De igual modo en este mismo informe, se observa que el coste tratamiento-día más elevado pertenece al subgrupo de analgésicos opioides derivados de las fenilpiperidinas (fentanilo). El consumo de fentanilo ocupa el puesto número 4 en los principios activos más consumidos en 2017, alcanzando cifras de 3.822,7 envases, lo que supone 205.952,1 € en facturación. Asimismo, otro grupo destacablemente consumido es el de los medicamentos que asocian varios analgésicos como tramadol y paracetamol, llegando a consumirse 13.539,7 envases que equivalen a 88.115,15 €. (59)

Como se puede observar, el uso de analgésicos opioides en España ha ido en aumento y actualmente resultan de los medicamentos más consumidos entre la población. (60,61) Sin embargo, comparando con otros países europeos, muchos se encuentran en una situación similar, lo que da una idea sobre el impacto de enfermedades que cursan con dolor. (3,60)

Todos estos datos pueden ofrecernos una reflexión sobre la importancia del consumo de opioides en la población, ya que se trata de un grupo farmacológico muy consumido y también responsable de la aparición de efectos adversos en dicha población. Es por ello que la medicina personalizada puede ayudar notablemente a predecir los posibles efectos adversos o fallos terapéuticos, guiando la prescripción médica. De esta manera, se reduciría su consumo y el número de ingresos o visitas al centro de salud, lo que generaría una disminución del gasto sanitario.

4. Conclusiones

El dolor es el responsable de generar diversos estados psicológicos negativos (ansiedad, estrés, irritabilidad...) que pueden llegar a provocar estados de ánimo muy bajos o incluso depresión. En consecuencia, se produce un aumento de la percepción dolorosa, acentuando la sensación dolorosa. Todo ello pone en riesgo la calidad de vida de los pacientes, entrando en un círculo vicioso muy complicado de resolver. De hecho, muchas veces se comienza a tratar estos trastornos o enfermedades mentales antes que el dolor, ya que no se logra identificar o asociar a la causa.

De este modo, pese a no ser una tarea nada sencilla, se evidencia la gran importancia que tiene tratar el dolor de manera adecuada para intentar suprimirlo.

Entre todos los grupos farmacológicos indicados para el tratamiento del dolor, los opioides destacan debido a un aumento en su consumo a lo largo de los últimos años. Alcanzan cifras muy llamativas, lo que da idea de lo extendidos que están entre la población hoy en

día. Sin embargo, no hay que olvidar que, como todo fármaco, pueden generar efectos adversos, lo que dificulta el cumplimiento del tratamiento.

Mediante la farmacogenética se pueden determinar aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos que ayuden a predecir la respuesta del organismo al fármaco, decidiendo así qué opción terapéutica es más correcta para cada paciente. Esta personalización de la medicina ayudaría a mejorar la adherencia al tratamiento, puesto que se trataría de evitar la generación de efectos adversos.

Por todo ello, la medicina personalizada posee gran interés y puede ser clave en otros muchos campos diferentes a los del tratamiento del dolor, tales como la oncología, en los que hoy en día, es una gran aliada para encontrar tratamientos satisfactorios y aumentar la esperanza de vida de los pacientes.

Sin embargo, cabe resaltar que queda mucho trabajo por delante para que la medicina personalizada se vaya instaurando de una manera más rutinaria. Factores como la inversión económica e investigación científica, serán claves para el desarrollo de guías fiables y algoritmos adecuados que permitan la elección del tratamiento en función de las características genéticas.

5. Bibliografía

1. Agarwal D, Udoji MA, Trescot A. Genetic Testing for Opioid Pain Management: A Primer. *Pain Ther.* 2017;6:93–105.
2. Yoshida K, Nishizawa D, Ide S, Ichinohe T, Fukuda KI, Ikeda K. A pharmacogenetics approach to pain management. *Neuropsychopharmacol Reports.* 2018;38(1):2–8.
3. Casals M, Samper D. Epidemiología, prevalencia y calidad de vida del dolor crónico no oncológico. Estudio ITACA. *Rev la Soc Española del Dolor.* 2004;11:260–9.
4. Bassols A, Baños J-E. La epidemiología del dolor en España. *Rev clínica electrónica en atención primaria.* 2003;97–100.
5. Celaya Lecea MC, Malón Musgo MM. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Boletín Inf Farmacoter Navarra.* 2014;22(5).
6. Bautista Sánchez SG, Jiménez Santiago A. Epidemiología del dolor crónico. *Arch en Med Fam.* 2014;16(4):69–72.

7. Muriel J, Margarit C, Flor A, Morales D, Peiró A. Efectividad y farmacogenética en un protocolo de desprescripción en pacientes con dolor crónico y dependencia iatrogénica a opioides. *An la Real Acad Nac Farm.* 2018;84(2):204–13.
8. Kapur BM, Lala PK, Shaw JLV. Pharmacogenetics of chronic pain management. *Clin Biochem.* 2014;47:1169–87.
9. Brunton LL, editor. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12^a ed. McGrawHill; 2012.
10. Rang H., Ritter J., Flower R., Henderson G. Rang y Dale Farmacología. 8^a ed. Barcelona: Elsevier Ltd.; 2016.
11. Zorina-Lichtenwalter K, Meloto CB, Khoury S, Diatchenko L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience.* 2016;338:36–62.
12. Pérez Arellano JL. Manual de patología general. 7^a ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2013. 578–585 p.
13. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. *Oncol.* 2005;28(3):139–43.
14. Osakidetza - Servicio Vasco de Salud. Neuralgia postherpética (NPH). *INFAC.* 2001;9(6):32–5.
15. Zárate A, Saucedo R, Basurto L. Recomendaciones para el Manejo de la Fibromialgia. *Gac Med Mex.* 2004;140(2):235–40.
16. Guerra de Hoyos JA, Cabeza Pérez R, Cáliz Cáliz RA, Domínguez Camacho JC, García Montes I, Lubian López M, et al. Dolor crónico no oncológico. 2^o. Junta de Andalucía. Consejería de Igualdad Salud y Políticas Sociales., editor. 2014.
17. Osakidetza - Servicio Vasco de Salud. Fármacos en dolor neuropático : Puesta al día. *INFAC.* 2018;6(8):67–74.
18. Berrocoso Martínez A, De Arriba Muñoz L, Arcega Baraza A. Abordaje del dolor crónico no oncológico. *Rev Clínica Médica Fam.* 2018;11(3):154–9.
19. Henche Ruiz AI, Paredero Domínguez JM. Claves para un uso adecuado de opioides en dolor crónico no oncológico. *Boletín Inf Farmacoter Navarra.* 2019;27(4).
20. Golan DE, Armstrong EJ, Armstrong AW. Principios de farmacología. 4^o ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2017.

21. Robert J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of cancers. *Pathol Biol.* 2004;52(6):332–7.
22. Reichlin S. Handbook of Experimental Pharmacology. Wilkins MR, editor. Vol. 160, The American Journal of The Medical Sciences. 2004. 408 p.
23. Crist RC, Clarke T-K, Berrettini WH. Pharmacogenetics of Opioid Use Disorder Treatment. *CNS Drugs.* 2018;32(4):305–20.
24. Kumar S, Kundra P, Ramsamy K, Surendiran A. Pharmacogenetics of opioids: a narrative review. *Anaesthesia.* 2019;74:1456–70.
25. Cavallari LH, Lee CR, Duarte JD, Nutescu EA, Weitzel KW, Stouffer GA, et al. Implementation of inpatient models of pharmacogenetics programs. *Am J Heal Pharm.* 2016;73(23):1944–54.
26. Abou Diwan E, Zeitoun RI, Abou Haidar L, Cascorbi I, Khoueiry Zgheib N. Implementation and obstacles of pharmacogenetics in clinical practice: An international survey. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:2076–88.
27. García-González X, Cabaleiro T, Herrero MJ, McLeod H, López-Fernández LA. Clinical implementation of pharmacogenetics. *Drug Metab Pers Ther.* 2016;31(1):9–16.
28. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy.* 2017;37(9):1105–21.
29. Mcnicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8).
30. Coller JK, Christrup LL, Somogyi AA. Role of active metabolites in the use of opioids. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:121–39.
31. Del Vecchio G, Spahn V, Stein C. Novel Opioid Analgesics and Side Effects. *ACS Chem Neurosci.* 2017;8:1638–40.
32. Florez J. Farmacología humana. 6^o ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014.
33. Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and exogenous opioids in pain. *Annu Rev Neurosci.* 2018;41:453–73.
34. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hans H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008;11(SPEC. ISS. 2):133–54.
35. Delgado A, Minguillón C, Joglar J. Introducción a la Química Terapéutica. 2^o. Diaz De Santos; 2013. 536 p.

36. PharmGKB. CYP2D6 [Internet]. Fecha último acceso: 10 de Abril de 2021. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/vip/PA166170264/overview>
37. PharmGKB. CYP3A4 [Internet]. Fecha último acceso: 10 de Abril de 2021. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA130>
38. PharmGKB. CYP3A5 [Internet]. Fecha último acceso: 10 de Abril de 2021. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA131/overview>
39. Knezevic NN, Tverdohle T, Knezevic I, Candido KD. The role of genetic polymorphisms in chronic pain patients. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1707).
40. Rollason V, Samer C, Piguet V, Dayer P, Desmeules J. Pharmacogenetics of analgesics: Toward the individualization of prescription. *Pharmacogenomics.* 2008;9(7):905–33.
41. Widomska Justyna. Effects of cytochrome P450 single nucleotide polymorphisms on methadone metabolism and pharmacodynamics. *Physiol Behav.* 2017;176(5):139–48.
42. Trescot AM, Faynboym S. A review of the role of genetic testing in pain medicine. *Pain Physician.* 2014;17(5):425–45.
43. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(7):613–24.
44. Osakidetza - Servicio Vasco de Salud. (Re)Conociendo Al Citocromo P450. *INFAC.* 2019;27(6):41–7.
45. Yang Z, Yang Z, Arheart KL, Morris R, Zhang Y, Rodriguez Y, et al. CYP2D6 Poor Metabolizer Genotype and Smoking Predict Severe Postoperative Pain in Female Patients on Arrival to the Recovery Room. *Pain Med.* 2012;13(4):604–9.
46. Rúaño G, Kost JA. Fundamental considerations for genetically-guided pain management with opioids based on CYP2D6 and OPRM1 polymorphisms. *Pain Physician.* 2018;21:E611–21.
47. Hocum BT, White JR, Heck JW, Thirumaran RK, Moyer N, Newman R, et al. Cytochrome P-450 gene and drug interaction analysis in patients referred for pharmacogenetic testing. *Am J Heal Pharm.* 2016;73(2):61–7.
48. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J.* 2007;7:257–65.

49. Takahashi PY, Ryu E, Pathak J, Jenkins GD, Batzler A, Hathcock MA, et al. Increased risk of hospitalization for ultrarapid metabolizers of cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017;10:39–47.
50. Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *Am J Manag Care*. 2011;17(11):S276–87.
51. Holthe M, Klepstad P, Zahlsten K, Borchgrevink PC, Hagen L, Dale O, et al. Morphine glucuronide-to-morphine plasma ratios are unaffected by the UGT2B7 H268Y and UGT1A1*28 polymorphisms in cancer patients on chronic morphine therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:353–6.
52. Klepstad P. Genetic variability and opioid efficacy. *Curr Anaesth Crit Care*. 2007;18:149–56.
53. Campa D, Gioia A, Tomei A, Poli P, Barale R. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(4):559–66.
54. Chou WY, Yang LC, Lu HF, Ko JY, Wang CH, Lin SH, et al. Association of μ -opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:787–92.
55. Muriel J, Margarit C, Barrachina J, Ballester P, Flor A, Morales D, et al. Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124:439–48.
56. National Research Council. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
57. Roden DM, McLeod HL, Relling M V., Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, et al. Pharmacogenomics. *Lancet*. 2019;394(10197):521–32.
58. Ruíz-Garzón JA, Calderón-Ospina CA. Consideraciones acerca del reporte y la evaluación del fallo terapéutico en farmacovigilancia. *Rev la Fac Med*. 2019;67(3):287–92.
59. Ministerio de Sanidad. *Prestación Farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2018*. Inf Anu del Sist Nac Salud 2018. 2020;67.
60. Simó Miñana J. Utilización de medicamentos en España y en Europa. *Atención Primaria*. 2012;44(6):335–47.
61. Ministerio de Sanidad. *Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010*. Inf Ter del Sist Nac Salud. 2011;35(4):124–8.