



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Alteraciones en el receptor opioide mu y sus implicaciones en la respuesta farmacológica en dolor crónico

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

Autor: Miguel Ángel Chacón Cepeda

Modalidad: Revisión Bibliográfica

Tutor/es: Javier Muriel Serrano

Resumen

El dolor crónico es tratado frecuentemente con analgésicos opioides, los cuales no están exentos de limitaciones en cuanto a su efectividad y seguridad. Las alteraciones genéticas a nivel del receptor opioide mu podrían condicionar una diferente respuesta farmacológica entre diferentes individuos.

Los objetivos de este estudio son comprobar si la evidencia científica demuestra la implicación de las alteraciones en el gen *OPRM1* sobre el tratamiento farmacológico del dolor crónico, así como otros objetivos secundarios como identificar las posibles asociaciones otros polimorfismos genéticos y como estos afectan a efectividad y seguridad.

Para ello, se diseña un estudio descriptivo transversal que incluye el análisis crítico de los trabajos recuperados mediante una revisión sistemática de los artículos disponibles en la principal base de datos de ciencias de la salud (MEDLINE) vía PubMed.

Se obtuvieron resultados para la intensidad del dolor crónico y del posible impacto que pudiese tener el gen *OPRM1* sobre este, así como también vimos la influencia que ejerce este gen sobre la efectividad farmacológica y sobre la seguridad y los efectos adversos que se mostraron para los pacientes estudiados; por último, se obtuvieron resultados de diversos genes implicados en las vías del dolor, destacando *COMT*.

Se concluye que no hay evidencia suficiente de influencia del gen *OPRM1* rs1799971 en dolor crónico, además se necesitan más estudios en cuanto efectividad y seguridad. Así como se estudió la influencia de otros genes; sin hallar resultados concluyentes.

Palabras clave: *OPRM1*, analgésicos opioides, farmacogenética, respuesta farmacológica.

Abstract

Chronic pain is frequently treated with opioid analgesics, which are not without limitations in terms of their effectiveness and safety. Genetic alterations at the mu opioid receptor level may lead to a different pharmacological response between individuals.

We will briefly explain chronic pain and the current limitations in its approach and management, as well as explaining the types of opioid receptors and opioids; to finally enter the field of pharmacogenetics.

The objectives of this study are to check whether the scientific evidence demonstrates the implication of alterations in the *OPRM1* gene on the pharmacological treatment of chronic pain, as well as other secondary objectives such as identifying possible associations between genetic polymorphisms and how these affect effectiveness and safety.

To this end, it was designed a cross-sectional descriptive study that included a critical analysis of the papers retrieved through a systematic review of the articles available in the main health sciences database (MEDLINE) via PubMed.

The obtained results for the intensity of chronic pain and the possible impact that the *OPRM1* gene could have on this, as well as the influence that this gene exerts on pharmacological effectiveness and on the safety and adverse effects that were shown for the patients studied; finally, results were obtained for various genes involved in the pain pathways, with *COMT* being the most important.

After examining the results, it was concluded that there is insufficient evidence of the influence of the *OPRM1* rs1799971 gene on chronic pain, and that further studies are needed on effectiveness and safety. We also studied the influence of other genes, without finding conclusive results.

Keywords: *OPRM1*, analgesic opioids, pharmacogenetics, pharmacological response.

Índice

Listado de abreviaturas	5
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 El dolor y limitaciones en su manejo farmacológico.....	6
1.2. Receptores opioides: dianas analgésicas	7
1.3. Farmacogenética: una vía para la medicina personalizada	10
2. OBJETIVOS	13
3. METODOLOGÍA	14
4. RESULTADOS	16
4.1. Descripción de los estudios y hallazgos sobre las alteraciones en el gen <i>OPRM1</i> sobre la intensidad del dolor	16
4.2. Impacto de las alteraciones en el gen <i>OPRM1</i> sobre la efectividad de los analgésicos opioides	19
4.3. Impacto de las alteraciones en el gen <i>OPRM1</i> sobre la seguridad de los analgésicos opioides	21
4.4. Impacto de otros polimorfismos implicados sobre la respuesta a los analgésicos opioides	23
5. DISCUSIÓN	27
5.1 Genética e intensidad del dolor crónico/postoperatorio	27
5.2. Impacto del <i>OPRM1</i> sobre la efectividad de los opioides	28
5.3. Impacto del <i>OPRM1</i> sobre la seguridad de los opioides	29
5.4. Impacto de otros polimorfismos sobre la respuesta a los opioides	31
6. CONCLUSIONES	33
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34
8. ANEXO I	38

Listado de abreviaturas empleadas

Abreviatura	Inglés	Español
APS	<i>Average pain sensibility</i>	Sensibilidad al dolor media
APOP	<i>Acute Postoperative Pain</i>	Dolor Agudo Postoperatorio
ARRB2	<i>β-Arrestin 2</i>	β-Arrestina 2
ASN	<i>Asparagine</i>	Asparagina
ASP	<i>Aspartic Acid</i>	Ácido Aspártico
ATR	<i>Total Knee Arthroplasty</i>	Artroplastia Total de Rodilla
ABCB1	<i>ATP-binding cassette sub-family B member 1</i>	Miembro 1 de la subfamilia B de la familia de transportadores por ATP
BCS	<i>Breast Cancer Survivors</i>	Sobrevivientes de cáncer de mama
CACNG	<i>Calcium Channel Auxiliary Subunit Gamma</i>	Subunidad Gamma del Co-activador del Canal de Calcio
CLBP	<i>Chronic Low Back Pain</i>	Dolor Lumbar Crónico
COMT	<i>Catechol-O-methyltransferase</i>	Catecol-O-metiltransferasa
CPSP	<i>Chronic Post-Surgical Pain</i>	Dolor Crónico Postoperatorio
CYP2C9	<i>Cytochrome P450 2C9</i>	Citocromo P450 2C9
CYP2D6	<i>Cytochrome P450 2D6</i>	Citocromo P450 2D6
CYP3A5*3A	<i>Cytochrome P450 3A5</i>	Citocromo P450 3A5
DPP	<i>Persistent Postoperative Pain</i>	Dolor Postoperatorio Persistente
FAAH	<i>Fatty Acid Amide Hydrolase</i>	Hidrolasa de Amidas de Ácidos Grasos
GCH1	<i>GTP Cyclohydrolase 1</i>	GTP Ciclohidrolasa 1
HPS	<i>High pain sensibility</i>	Sensibilidad al dolor alta
ITP	<i>Individualized Treatment Plan</i>	Plan de tratamiento individualizado
KCNS1	<i>Potassium Voltage-Gated Channel Modifier Subfamily S Member 1</i>	Miembro 1 de Subfamilia S de Modificadores de Canales de Potasio Activados por Voltaje
LPS	<i>Low pain sensibility</i>	Sensibilidad al dolor baja
MEDD	<i>Morphine Equivalent Daily Dose</i>	Dosis Diaria Equivalente de Morfina
MIR107	<i>MicroRNA 107</i>	MicroARN 107
MIR23B	<i>MicroRNA 23b</i>	MicroARN 23b
OPRD1	<i>Opioid Receptor Delta 1</i>	Receptor de Opioides Delta 1
OPRM1	<i>Mu-opioid receptor gene</i>	Receptor opioide mu
OXN	<i>Oxycodone/Naloxone</i>	Oxicodona/Naloxona
PACU	<i>Post-Anesthesia Care Unit</i>	Unidad de Cuidados Postoperatorios
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>	Reacción en Cadena de la Polimerasa
SNP	<i>Single-nucleotide polymorphism</i>	Polimorfismo de nucleótido único
TAP	<i>Tapentadol</i>	Tapentadol
UGT2B7	<i>UDP-glucuronosyltransferase 2B7</i>	UDP-glucuronosiltransferasa 2B7

1. INTRODUCCIÓN

1.1 El dolor y limitaciones en su manejo farmacológico

A diario, una gran cantidad de pacientes sufre en sus vidas de dolor crónico, un tipo de dolor persistente que continúa más allá del tiempo esperado para la curación de una lesión o enfermedad. A diferencia del dolor agudo, que es una respuesta normal del cuerpo a una lesión o enfermedad, el dolor crónico puede persistir durante meses o incluso años, considerándose una enfermedad en sí misma (1). El dolor crónico puede tener diversas causas, como lesiones previas, enfermedades crónicas, efectos postoperatorios, trastornos del sistema nervioso o condiciones de salud mental.

El dolor crónico puede provocar un gran impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes que lo sufren, afectando a diferentes aspectos de la vida cotidiana; por ejemplo, la realización de tareas básicas como caminar, moverse o realizar actividades laborales entre otras, así como interferir con el sueño, lo que puede conllevar efectos adversos en la energía y la capacidad para llevar a cabo actividades físicas (2).

No tan solo se ve afectada la parte física ya que en el apartado emocional estos pacientes tienen un mayor riesgo de experimentar síntomas de depresión, ansiedad y estrés. Estos aspectos emocionales negativos pueden a su vez amplificar la percepción del dolor y contribuir a un ciclo negativo (3).

Para mejorar la calidad de vida en personas con dolor crónico, se recomienda un enfoque multidisciplinario que involucre a profesionales de la salud, como médicos especializados en el manejo del dolor, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales, así como apoyo psicológico (4). Este enfoque integral puede ayudar a abordar no sólo los aspectos físicos del dolor, sino también los aspectos emocionales, o sociales, mejorando así la calidad de vida en general.

En relación a su enfoque farmacológico, dependiendo de la intensidad del dolor, entre los medicamentos utilizados se encuentran los analgésicos opioides que actúan a través de la activación los receptores opioides (Figura 1) (Morfina, Oxidona, Fentanilo, Buprenorfina o Tramadol) (5), analgésicos no opioides (Paracetamol, Metamizol), antiinflamatorios no esteroideos (Ibuprofeno, Naproxeno, Diclofenaco) (6), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) y anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina) (7), entre otros.

Al tratarse de fármacos con un perfil de seguridad limitado, la selección del fármaco se basa en las necesidades individuales del paciente y se realiza un seguimiento para ajustar la dosis y optimizar la respuesta terapéutica.

El presente estudio se centra en el abordaje del dolor crónico mediante terapia analgésica de opioides, fármacos que se suelen usar para el manejo del dolor de moderado a severo. Su uso en el dolor crónico puede proporcionar un alivio significativo en aquellos casos en los que otros tratamientos no han sido efectivos, además cuenta con ventajas como la mayor facilidad para crear una terapia personalizada debido a la amplia variedad de fármacos opioides que se pueden combinar con otra de las anteriores terapias no farmacológicas (4)

Sin embargo, el principal problema de esta terapia son los efectos adversos que estos fármacos pueden tener, que incluyen: sedación, estreñimiento, náuseas, entre otros, así como la posible aparición de los fenómenos de tolerancia y dependencia a opioides (8). Además, existe un serio riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de opioides que fusiona los conceptos de adicción y de dependencia a estos medicamentos, lo que puede terminar en mayores problemas (9).

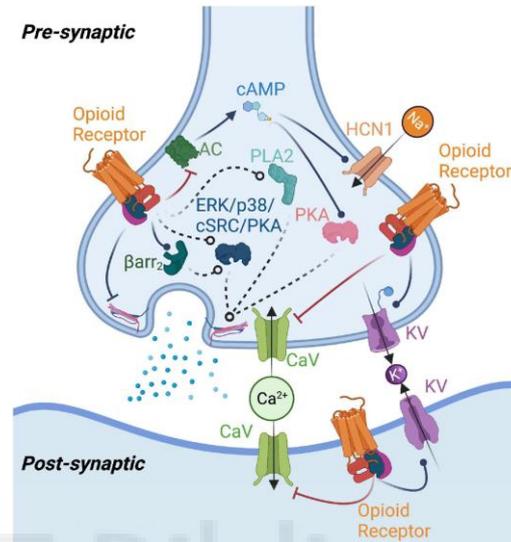


Figura 1. Representación del receptor opioide en la neurona pre y postsináptica. Extraída de Reeves et al., 2022 (10)

1.2. Receptores opioides: dianas analgésicas

Los receptores opioides son un tipo de proteína que actúa como receptor celular acoplado a las proteínas G (11) para los opiáceos, sustancias que se unen de manera reversible y específica al receptor, produciendo de este modo su acción biológica (12). Estos receptores se encuentran en diversas partes del cuerpo, pero principalmente se hallan en el sistema nervioso central en regiones como el encéfalo, la médula espinal y los ganglios nerviosos (13). En los tejidos periféricos, los receptores opioides se encuentran en los nervios periféricos, los músculos y algunos órganos como el corazón, los pulmones y principalmente en el tracto gastrointestinal (13).

De esta forma en el encéfalo, los receptores opioides se encuentran en varias regiones importantes para el procesamiento del dolor, estrés y el sistema de recompensa, como son el tálamo, el cuerpo amigdalino, el hipocampo y la corteza prefrontal (13).

En la médula espinal, estos receptores se encuentran en las vías nerviosas que transmiten señales de dolor al cerebro, lo que les permite reducir la percepción del dolor.

Por otra parte, en los nervios periféricos, se localizan en las terminaciones nerviosas que detectan el dolor y la inflamación, lo que permite a los opioides reducir el dolor en

todo el cuerpo. Sin embargo, también pueden contribuir a algunos de los efectos secundarios de los opioides, como la bradicardia y la hipotensión (14)

En el tracto gastrointestinal, los receptores opioides se encuentran en las terminaciones nerviosas que controlan la motilidad intestinal y la secreción de fluidos y electrolitos, lo que puede contribuir al estreñimiento y la retención urinaria (14), que son efectos secundarios comunes de los opioides. En los músculos, pueden estar presentes en las terminaciones nerviosas que controlan la contracción muscular, lo que podría explicar algunos de los efectos secundarios de los opioides, como la debilidad muscular y la disminución del tono muscular.

Las sustancias opioides pueden clasificarse según su procedencia en endógenas y exógenas (14) y ambas presentan la capacidad de unirse al receptor y producir el efecto derivado de su activación.

Se conoce como opioides exógenos al conjunto de alcaloides naturales derivados; principalmente de la *Papaver Somniferum* (Figura 2), una especie de planta herbácea anual originaria de Asia y del sureste de Europa. La principal característica de esta especie es la concentración de alcaloides de su savia; donde podemos encontrar compuestos opiáceos tales como la morfina (entre el 4% y el 22%), codeína (0.1% al 2%) y tebaína (precursor de la síntesis de otros compuestos opiáceos que se encuentra en concentraciones más bajas); así como otros alcaloides no opioides como la papaverina y la noscapina (15).



Figura 2. Ilustración de una *papaver somniferum*, planta de la cual se extrae la morfina, extraída del libro de Kholers et al. (16)

Atendiendo a su origen, distinguiríamos los siguientes tipos de opioides exógenos con potencial acción farmacológica:

- Opioides naturales: se extraen de la ya mentada *Papaver Somniferum* principalmente. Se incluyen en esta lista compuestos como la morfina, la codeína y la tebaína (15),

- Opioides sintéticos: se producen en laboratorios a partir de sustancias químicas. Estos compuestos tienen una estructura química similar a la de los opiáceos naturales, pero pueden ser más potentes y tener diferentes efectos. Actualmente son muy utilizados debido al abaratamiento de su producción debido a las grandes farmacéuticas, donde destacan el fentanilo, la metadona y el tramadol (17).

- Opioides semisintéticos: son compuestos derivados de los opiáceos naturales, pero que han sido modificados químicamente para alterar su potencia y duración. Los opioides semisintéticos incluyen la oxycodona, la hidrocodona y la heroína (18).

Por otro lado, podemos encontrar los opioides endógenos, los cuales son compuestos opioides producidos por nuestro propio organismo. Estos agentes opioides son producidos por el sistema nervioso central y actúan sobre los mismos receptores opioides que los opiáceos y opioides exógenos.

En este sentido, los principales opioides endógenos son las endorfinas, las encefalinas y las dinorfinas, que tienen propiedades analgésicas y pueden contribuir a reducir el dolor y la ansiedad en situaciones de estrés (19). Se generan en la hipófisis y el hipotálamo, y también se liberan en respuesta a ciertas situaciones, como el ejercicio, la alimentación o el sexo.

De forma general, los opioides exógenos suelen ser mucho más potentes que los opioides endógenos y pueden tener efectos más intensos y duraderos; además su uso puede provocar el fenómeno de la tolerancia y por ende a una reducción de la secreción natural de endógenos para aliviar el dolor, provocando así mayor probabilidad de adicción.

Clasificación y actividad de los receptores opioides

Podemos encontrar tres tipos principales de receptores opioides: mu (μ), delta (δ) y kappa (κ), cada uno de los cuales interactúa con diferentes tipos de opioides, tiene diferentes efectos en el cuerpo y difiere en su distribución (14).

La activación del receptor mu, abreviado como OPRM1 (del inglés “mu opioid receptor”), por opioides endógenos o exógenos, desencadena una serie de eventos bioquímicos que culminan en la reducción de la transmisión del dolor en el sistema nervioso central. Además, la activación del OPRM1 también puede causar efectos adversos indeseados y peligrosos como sedación o depresión respiratoria (8), o efectos que pueden ser molestos para la vida del paciente como la miosis y el estreñimiento.

Una de las características más importantes del OPRM1 es que su activación prolongada puede conducir al desarrollo de la tolerancia y la dependencia a los opioides (9). La tolerancia se refiere a una disminución en la respuesta del cuerpo a una dosis de opioides, lo que puede requerir dosis cada vez mayores para lograr el mismo efecto. La dependencia es un estado en el que el cuerpo se adapta a la presencia de opioides y puede experimentar síntomas de abstinencia si se interrumpe la administración de opioides de forma brusca o se administra un antagonista del receptor (9).

En general, el OPRM1 es un objetivo importante para el desarrollo de nuevos analgésicos y para el manejo de los efectos secundarios de los opioides, siendo

crucial la correcta comprensión de los mecanismos subyacentes a la activación del receptor mu para poder mejorar la eficacia y la seguridad de los opioides y desarrollar nuevas terapias para el dolor crónico.

Por otra parte, el receptor opioide delta produce analgesia, lo que significa que reduce la percepción del dolor. Sin embargo, en comparación con el OPRM1, el receptor delta parece ser menos potente en la producción de analgesia. La activación de este receptor también se ha relacionado con la modulación de la memoria y la cognición, y se ha sugerido que podría tener un papel en la regulación emocional y la formación de hábitos (20).

Por último, encontramos que el receptor kappa produce efectos analgésicos similares a los del receptor mu, aunque con algunas diferencias importantes. A diferencia del receptor mu, la activación del receptor kappa puede producir una disminución de la sensación de recompensa y una mayor aversión a los estímulos que normalmente se consideran placenteros. Esto significa que los opioides que actúan en el receptor kappa pueden ser menos propensos a causar adicción y abuso (21). El receptor kappa también puede estar involucrado en la modulación del estado de ánimo y la respuesta al estrés, ya que su activación se ha relacionado con la disforia y la ansiedad, lo que sugiere que puede tener un papel en el desarrollo de trastornos del estado de ánimo y la respuesta al estrés crónico.

Los estudios sobre el receptor delta y kappa se encuentran en una fase temprana y se sabe relativamente poco sobre su función. Sin embargo, algunos investigadores creen que la activación selectiva de ambos receptores podría ser una estrategia terapéutica prometedora para tratar el dolor crónico, la ansiedad y la depresión (22). Además, se ha encontrado que la activación de estos receptores no produce la tolerancia y la dependencia (20) que a menudo se asocian con el uso de opioides, lo que sugiere que podría ser una opción más segura y efectiva para el tratamiento del dolor a largo plazo y otros trastornos. Antes de implementar terapias focalizadas en este receptor se necesita mucha más investigación para comprenderlo adecuadamente y garantizar seguridad y eficacia, por lo que el presente trabajo se centra en el OPRM1 y su activación por parte los fármacos opioides disponibles en la actualidad.

1.3. Farmacogenética: una vía para la medicina personalizada

La farmacogenética es una disciplina científica en alza que se centra en el estudio de la variabilidad e influencia genética sobre la respuesta de los individuos a los fármacos. De esta forma, pueden existir y se pueden detectar alteraciones genéticas entre las personas que condicionen la efectividad y la seguridad de los fármacos (23).

A nivel molecular, numerosos genes codifican proteínas involucradas en la farmacodinámica (receptores, canales, etc.) o farmacocinética (incluyendo el proceso LADME –liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación-) de los fármacos, es decir, proteínas o enzimas clave en el comportamiento del fármaco en el organismo. En esta dirección, las variantes genéticas presentes en estos genes pueden influir en la forma en que un medicamento se procesa y se metaboliza. Por tanto, la farmacogenética busca identificar los polimorfismos genéticos específicos, es decir, variaciones en los genes que pueden ser heredados, y cómo estos

polimorfismos pueden influir en la respuesta de un individuo a un fármaco en particular.

Un polimorfismo genético es una variación en la secuencia de ADN que ocurre naturalmente en una población y que puede ser heredada. Estas variaciones se producen cuando hay al menos dos variantes diferentes de un mismo gen en una población. Lo que da lugar a los alelos. Los polimorfismos pueden implicar cambios en una sola base de ADN, siendo conocidos como polimorfismos de nucleótido único o SNP (del inglés, *Single-nucleotide polymorphism*).

Lo que hace que los SNPs sean relevantes es que pueden influir en diversas características de los individuos, como la predisposición a enfermedades, y también la respuesta a los fármacos (8), a través de alterar la actividad enzimática, la expresión de los receptores de los fármacos (14) y la respuesta inmunológica, entre otros procesos biológicos relacionados con el metabolismo de los medicamentos.

Los SNPs son una parte natural de la variabilidad genética en las poblaciones humanas y desempeñan un papel importante en la diversidad genética y la adaptación evolutiva. El estudio de estos permite comprender mejor las diferencias individuales en la salud, la enfermedad y la respuesta a los tratamientos, lo que puede tener implicaciones importantes en la medicina personalizada (enfoque médico que busca proporcionar tratamientos y cuidados de salud adaptados a las características individuales de cada paciente) y el desarrollo de terapias más eficaces y seguras (9).

El objetivo último de la farmacogenética es el de personalizar el tratamiento farmacológico gracias al conocimiento de los SNPs individuales de cada paciente y de su funcionamiento. Lo que podría ayudar a predecir la respuesta de un paciente a un medicamento, ajustar las dosis de manera óptima y evitar o reducir los efectos adversos (9).

Actualmente, la farmacogenética es una disciplina que está aún en desarrollo y su implementación clínica aún no está generalizada en nuestro medio, limitándose principalmente al contexto oncológico y la quimioterapia. Si bien se requieren más estudios y evidencia científica para respaldar las recomendaciones específicas de tratamiento basadas en la información genética de los pacientes, ya cuenta con avances sustanciales en la investigación de SNPs en genes involucrados en la farmacología opioide. Entre los genes que más han despertado el interés en la investigación se encuentran aquellos que codifican para receptores opioides (*OPRM1*, *OPRD1*, *OPRK1*), transportadores de membrana (*ABCB1*, *SLCO1A2*), moléculas implicadas en la transmisión del impulso nervioso (*COMT*, *GCH1*) y enzimas que intervienen en el metabolismo de los opioides (*CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP2C9*, *UGT2B7*) (24, 25).

Este estudio se centra en las posibles variantes genéticas en el gen *OPRM1*, el cual codifica la proteína del principal receptor para los opioides endógenos y exógenos, el *OPRM1* (14). Este gen se encuentra en el cromosoma 6 humano (26) (Figura 3) y presenta varias variantes genéticas o SNPs que pueden provocar una alteración en su función y actividad y que se han relacionado con diferentes respuestas y efectos de los opioides.

En este sentido, algunos estudios han sugerido que ciertas variantes del gen *OPRM1* pueden estar asociadas con un mayor riesgo de adicción a los opioides, así como con una mayor sensibilidad a los efectos analgésicos y eufóricos de estos fármacos. Por ejemplo, el polimorfismo A118G (rs1799971) es una variante genética que se encuentra en la región promotora del gen. Esta variante implica un cambio en la secuencia de ADN en el nucleótido 118, donde la adenina (A) se sustituye por guanina (G) en la posición 118 del exón 1, dando lugar a una sustitución de la asparagina (Asn) por el aspartato (Asp) en la posición 40 del extremo N extracelular de *OPRM1* (25). Este SNP ha sido objeto de investigación porque se ha demostrado que puede influir en la respuesta individual a los opioides. Algunos estudios han encontrado que las personas que tienen al menos una copia del alelo G pueden tener una mayor necesidad de dosis altas de opioides para lograr el mismo efecto analgésico que aquellas que tienen dos copias del alelo A (27).

También se ha sugerido que el alelo G podría estar asociado con un mayor riesgo de adicción a los opioides, ya que se ha observado que las personas que lo portan pueden tener una mayor sensibilidad a los efectos eufóricos de los opioides.

Incluso la investigación apunta a que las variantes en los genes *COMT* y *OPRM1* podrían interactuar de forma sinérgica, afectando la combinación de algunas de sus variantes suponer un menor requerimiento de morfina (28), así como se han podido describir interacciones gen-gen entre *ABCB1* y *OPRM1* (29).

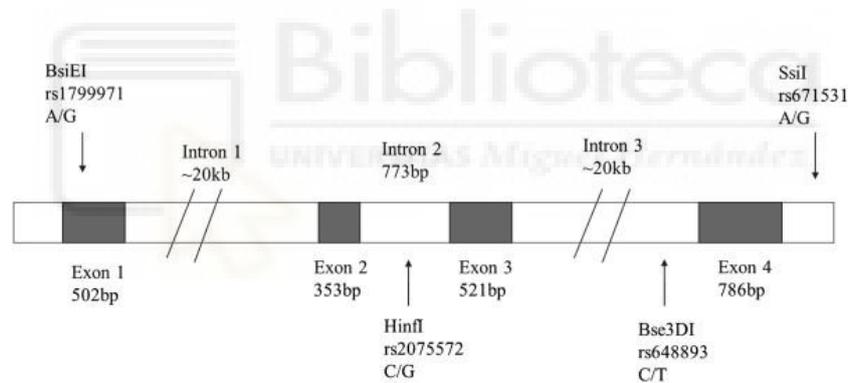


Figura 3. Posición del gen *OPRM1* en el cromosoma 6 humano. Extraída de Ding et al., 2013 (26)

2. OBJETIVOS

Ante la falta de guías o recomendaciones clínicas y farmacológicas basadas en marcadores farmacogenéticos del *OPRM1*, es necesario revisar la evidencia científica disponible y discutir acerca de su interés como factor de respuesta a los tratamientos opioides, lo que en último caso podría ayudar a prescribir y ajustar la dosis indicada para cada paciente concreto.

El **objetivo principal** de este estudio es comprobar si la evidencia científica demuestra la implicación de las alteraciones en el gen *OPRM1* sobre el tratamiento farmacológico del dolor crónico con analgésicos opioides.

Para ello, se identificarán las posibles asociaciones entre sus distintos polimorfismos genéticos sobre la efectividad (dosis requeridas de opioides para alcanzar la analgesia), así como sobre la seguridad (aparición de eventos adversos y/o dependencia).

Además, se exploró la implicación de otros genes relacionados con la farmacología opioide sobre la respuesta a los analgésicos opioides y sus posibles interacciones con el gen *OPRM1*.



3. METODOLOGÍA

Se diseñó un estudio descriptivo transversal que incluye el análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática. La oficina de investigación responsable (OIR) aprobó esta revisión bibliográfica, con el código: TFG.GFA.JMS.MACC.230507 (Anexo I).

Para su realización se llevó a cabo una revisión sistemática de los artículos disponibles en la principal base de datos de ciencias de la salud (MEDLINE) vía PubMed. La búsqueda se realizó en paralelo bajo las mismas condiciones en la plataforma SCOPUS.

Para la búsqueda bibliográfica se usaron los descriptores MeSH “Chronic Pain” y “*OPRM1*”; esto arrojó una muestra muy amplia de 120 artículos científicos en la que necesitamos afinar más para poder obtener unos resultados afines a nuestros intereses, recurriendo a los siguientes filtros:

En primer lugar, se restringió la antigüedad de los documentos, limitando la selección a aquellos estudios publicados en los últimos 7 años. Tras ello, se obtuvo una muestra de 81 artículos, por lo que tuvimos que reducir aún más esta búsqueda.

Tras esto aplicamos un filtro necesario; ya que solo se valoró incluir aquellos estudios sobre la influencia del gen *OPRM1* en dolor crónico en humanos; por lo que se excluyeron los estudios sobre el resto de las especies. Obteniendo una muestra más limitada que la anterior de 55 artículos.

En un siguiente paso, se excluyeron los artículos de revisión para perfilar los últimos resultados buscados, obteniéndose un resultado de 41 artículos.

Estos artículos ya no podían ser filtrados más con precisión por el buscador Pubmed; por lo que decidimos realizar una selección manual basada en la lectura y revisión del título y abstract de cada uno de ellos. Se excluyeron de la muestra final aquellos cuyo objetivo se desviaba significativamente del objetivo propuesto en esta revisión; concluyendo finalmente con una muestra de 15 artículos

Por último, tras la lectura completa de los artículos, se decidió excluir dos artículos, ya que, pese a su relación con el tema abordado, no incluían análisis específico sobre la influencia del *OPRM1* sobre la efectividad/seguridad farmacológica (x) a los fármacos opioides (x), considerándose que podrían dificultar la presentación y discusión de los resultados. El número de artículos finalmente seleccionado fue de 13 publicaciones, a través del proceso tal y como recoge la Figura 3.

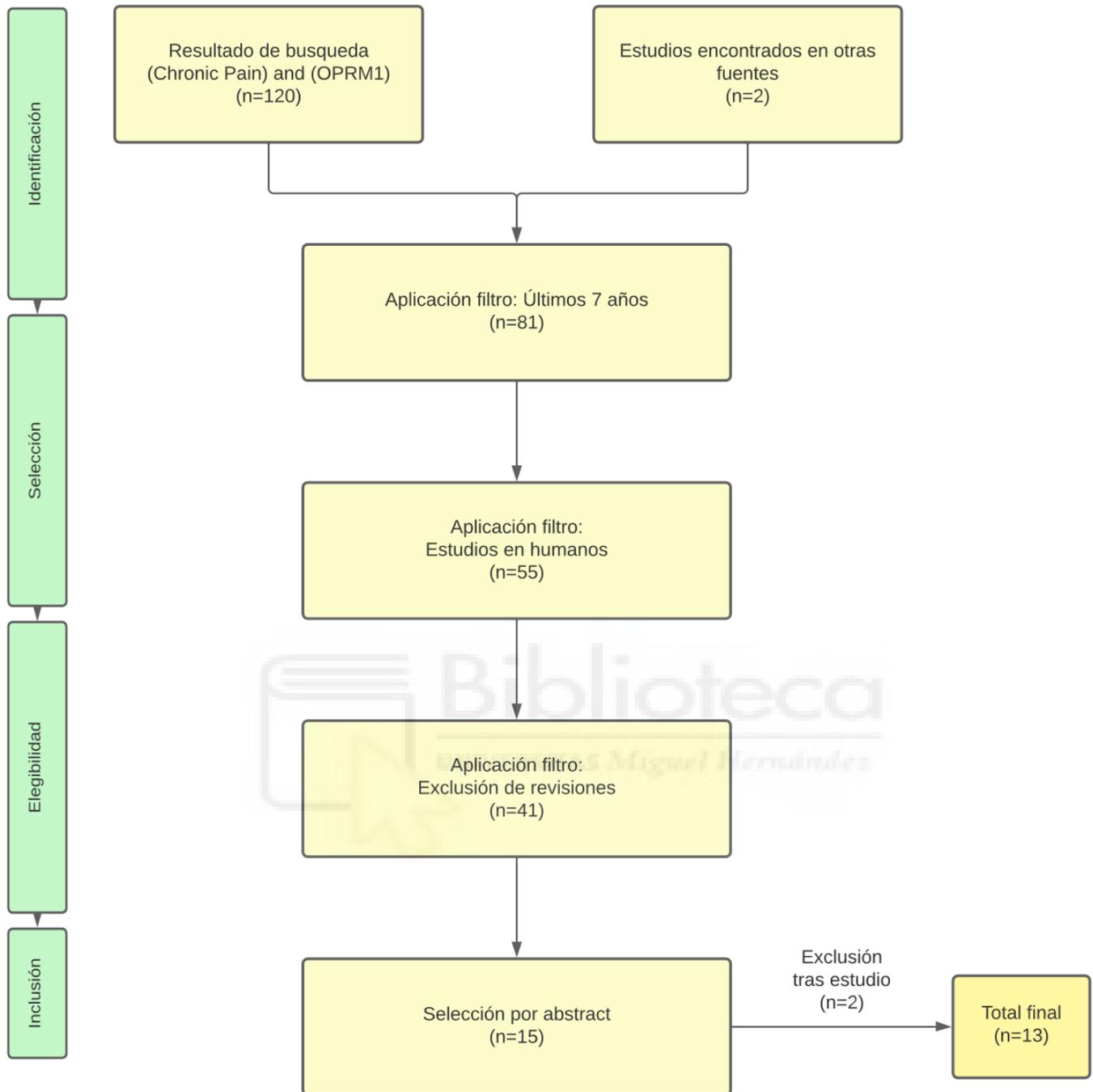


Figura 3. Diagrama de flujo que incluye la identificación y selección de los artículos incluidos en la revisión.

4. RESULTADOS

En base a los resultados provenientes de los 13 artículos seleccionados, estos se presentan a través de los siguientes apartados: 1- Impacto del gen *OPRM1* sobre la intensidad del dolor; 2- Impacto del gen *OPRM1* sobre la efectividad de los fármacos opioides; 3- Impacto del gen *OPRM1* sobre la seguridad de los fármacos opioides; y 4- Impacto e interacciones de otros genes sobre la respuesta a los fármacos opioides, tal y como se esquematiza en la Tabla 1.

Tabla 1. Representación de los temas abordados por cada uno de los artículos incluidos en la revisión (sombreado en azul).

Apartado	Artículo (número de referencia bibliográfica)												
	33	34	8	35	30	31	38	23	32	37	36	23	25
Impacto <i>OPRM1</i> sobre dolor													
Impacto <i>OPRM1</i> sobre efectividad													
Impacto <i>OPRM1</i> Sobre seguridad													
Impacto e interacciones otros genes													

Las principales características de los artículos seleccionados, incluyendo el código PMID, autor/es, año de publicación, tipo de dolor, tamaño muestral, edad y sexo de la población a estudio, diseño del estudio, genes implicados y principales resultados se presentan de forma esquematizada a lo largo de la Tabla 2.

4.1. Descripción de los estudios y hallazgos sobre las alteraciones en el gen *OPRM1* sobre la intensidad del dolor

En este apartado se presenta la implicación del gen *OPRM1* en los casos de dolor crónico postoperatorio. Para ello se muestran los resultados de 8 trabajos centrados en esta condición: 3 tratan sobre dolor crónico tras operación en cáncer de mama, 2 tratan sobre el dolor de rodilla, 1 sobre histerectomía, 1 sobre dolor crónico postoperatorio cardíaco y un último que incluye dolor crónico tras cesárea.

Sin duda uno de los dolores postoperatorios más estudiados es el referente a la artroplastia de rodilla. En este trabajo se han analizado tres estudios referentes a el tema que nos concierne. En el estudio llevado a cabo por Rice DA et al. en el año 2018 (30), sobre dolor postoperatorio en artroplastia total de rodilla (ATR), se investigó los factores de riesgo potenciales asociados con el dolor persistente después de la

ATR. Se trata de un procedimiento quirúrgico en el que se reemplaza la articulación de la rodilla dañada por una prótesis artificial. Se realiza para aliviar el dolor y restaurar la función en personas que sufren de osteoartritis avanzada, artritis reumatoide u otras condiciones que han causado daño significativo en la articulación de la rodilla. Sin embargo, este procedimiento suele presentar efectos adversos, en el que destaca el dolor crónico.

Los investigadores reclutaron a 300 pacientes que se sometieron a una ATR unilateral cementada y los siguieron durante un período de seguimiento de 12 meses. Se genotipó a los pacientes para *OPRM1* (rs1799971) y para *COMT* (rs4680). A los 6 meses quedaban 291 pacientes (97%) y 288 (96%) a los 12 meses. Durante este tiempo, evaluaron la presencia de dolor persistente y analizaron varios factores que podrían estar asociados con su aparición.

Los resultados del estudio mostraron que la prevalencia de dolor postoperatorio persistente (DPP) moderado a severo fue del 21% (n=60) y 16% (n=45) a los 6 y 12 meses de la cirugía respectivamente, con 55% (n=33) y 60% (n=31) de DPP de naturaleza neuropática. A los 6 meses, se consiguió clasificar correctamente al 66 % de los pacientes según si sufren DPP moderado, grave o no en función de una combinación de factores como son: la intensidad del dolor preoperatorio, el dolor esperado o el rasgo de ansiedad de cada paciente. A los 12 meses, se repitieron los factores y se clasificó al 66% de los pacientes correctamente.

En este estudio se observó que diversos factores como la presencia de un dolor preoperatorio más intenso, la presencia de ansiedad o el dolor esperado influyeron de manera activa en los resultados. Sin embargo, no se observaron diferentes frecuencias genóticas de los SNPs estudiados (*OPRM1* y *COMT*) entre quienes presentaron DPP y quienes no lo desarrollaron, por lo que no se demostró una asociación entre estas variantes y el desarrollo de DPP. Los investigadores apuntan a otras direcciones y sugieren estudios en algunos SNP relacionados con los canales iónicos o de las citoquinas.

Otro trabajo centrado en este tipo de dolor es el estudio realizado por Thomazeau J et al. (31) que analizó los factores predictivos del dolor crónico después de ATR a los 6 meses de la cirugía, y cómo la trayectoria del dolor postoperatorio y los factores genéticos pueden influir en el.

Se incluyeron 104 pacientes con osteoartritis, de los cuales el 29% desarrollaron DPP a los 6 meses. De igual modo, se genotiparon los SNPs de interés *OPRM1* (rs1799971) y para *COMT* (rs4680) y se evaluó dos tipos de dolor: intermitente y constante.

Se encontraron 3 factores preoperatorios que predispusieron al desarrollo de DPP (clínicos y sociodemográficos) y se observó una asociación al límite de la significación estadística en el caso del alelo A del gen *COMT* (OR = 3.4 [0.93 – 12.51]). A pesar de varios informes sobre un mayor riesgo de dolor agudo postoperatorio en portadores del alelo G de *OPRM1* rs1799971, no se observó que estos pacientes tuvieran un mayor riesgo de DPP.

Continuando con la muestra de resultados referentes al DPP, el estudio llevado a cabo por Hoofwijk DMN et al. en el año 2019 (32) se centró en la influencia de los SNPs en la predicción del dolor crónico postoperatorio después de una histerectomía. El estudio forma parte de un estudio de cohorte multicéntrico más amplio. La prevalencia del DPP tras una histerectomía se estima entre el 5% y el 32%, por lo que el objetivo del estudio fue investigar si los SNPs podrían servir como marcadores predictivos para identificar a las pacientes con mayor riesgo de desarrollar dolor crónico después de una histerectomía. Se seleccionaron y analizaron SNPs en genes relacionados con vías del dolor, inflamación y modulación del sistema nervioso. Estos genes seleccionados fueron: *COMT* (rs4633, rs4818, rs4680 rs6269), *GCH1* (rs10483639, rs8007267, rs3783641), *KCNS1* (rs13043825, rs734784), *CACNG* (rs2284015, rs2284017, rs2284018, rs4820242, rs1883988) y *OPRM1* (rs1799971, rs563649). Sin embargo, en base a sus resultados, no se pudo demostrar una asociación entre la prevalencia de DPP después de la histerectomía y los polimorfismos dentro del gen *OPRM1*.

Otro estudio incluido, se presenta en el artículo de Vidic Z et al. en el año 2022 (8), el cual analiza la asociación de la variabilidad genética *OPRM1*, *MIR23B* y *MIR107* con la presencia de dolor agudo y crónico postoperatorio tratados con tramadol y paracetamol en cáncer de mama con linfadenectomía axilar. Los pacientes fueron genotipados para *OPRM1* (rs1799971 y rs677830), *MIR23B* (rs1011784) y *MIR107* (rs2296616) mediante PCR competitiva específica de alelo. De esta forma, se evaluó la asociación de factores genéticos con el dolor agudo y crónico, así como los efectos adversos del tratamiento con tramadol en las primeras cuatro semanas tras la cirugía de cáncer de mama con linfadenectomía axilar, así como con el dolor crónico y neuropático al año de la cirugía. Como hallazgo relevante, se observó que los portadores de al menos un alelo polimórfico *OPRM1* (rs677830) experimentaron menos dolor neuropático en comparación con los portadores de dos alelos tipo salvaje.

A continuación, se presentan los resultados de 2 artículos similares realizados por el mismo equipo de investigación: el primero de ellos, se trata del artículo de Firfirey F et al. de 2022 (33) que incluye el análisis de SNPs en el gen *ABCB1* y de *OPRM1* y su capacidad para modular colectivamente el dolor crónico en el hombro y la disfunción física en sobrevivientes sudafricanas de cáncer de mama. En el estudio tomaron parte 252 pacientes, de los cuales 73 no presentaron dolor o era bajo y 27 presentaron dolor moderado o alto. En cuanto a la incapacidad funcional, 81 no presentaron o era baja y 19 presentaron incapacidad moderada o alta y por último en cuanto a lo referente a la combinación de los dos; 78 no presentaron o era bajo, y 22 tenían moderada o alta. Además de esto, los pacientes fueron genotipados para los SNPs: *ABCB1* (rs1045642 G>A, rs1128503 G>A) y *OPRM1* (rs1799971 A>G, rs540825 T>A). De los participantes, 27,0, 19,0 y 22,0% reportaron dolor moderado-alto, discapacidad y ambos combinados (dolor y discapacidad), respectivamente. Gracias a la evidencia generada, el gen *OPRM1* (rs1799971 A>G - rs540825 T > A) se relacionó con *ABCB1* (rs1045642 G>A - rs1128503 G>A): AG y (rs1799971 A>G - rs540825 T > A) GT los haplotipos se asociaron ambos con un aumento en la discapacidad y el dolor de hombro postoperatorio. Además, se observó que las combinaciones *OPRM1* (rs1799971 y rs540825 T>A), (AT) y (GA) estaban asociados con la discapacidad en el hombro.

En el segundo estudio de Firfirey F. et al en el año 2022 (34), se estudiaron los SNPs en los genes *COMT* y *OPRM1* y su contribución al dolor crónico de hombro y la discapacidad, frecuentes hasta en el 40% de supervivientes de cáncer de mama en Sudáfrica. Sobre la población de 252 pacientes mujeres, se realizó el genotipado de los SNPs de *COMT* (rs6269, rs4633, rs4818 rs4680) y de *OPRM1* (rs1799971, rs540825). Los análisis de interacción gen-gen mostraron además que las combinaciones de alelo-alelo para *COMT* (rs4680 G > A)- *OPRM1* (rs1799971 A > G) y *COMT* (rs4680 G > A)- *OPRM1* (rs540825 T > A) se asociaron con síntomas de dolor y combinación de ambos (dolor y discapacidad). Los hallazgos de este estudio sugieren que los SNP de *COMT* y *OPRM1* juegan un papel en el desarrollo de dolor/discapacidad crónica en el hombro en la población superviviente de cáncer de mama.

En relación con el estudio redactado por Matic M et al. en 2020 (35), se investigaron las implicaciones de los SNPs de los genes *OPRM1* y *COMT* en el dolor postoperatorio agudo, crónico y experimental después de la cirugía cardíaca; una dolencia común y que puede deberse a diversos factores, ya que la cirugía cardíaca es un procedimiento invasivo que puede implicar la apertura del esternón, la manipulación del corazón o la colocación de injertos o dispositivos. Este estudio se realizó en los Países Bajos e implicó a 126 pacientes adultos que fueron separados en dos grupos: a uno de ellos, compuesto por 63 pacientes aleatorios se le dio fentanilo durante y tras la cirugía; mientras que el segundo grupo, formado también por 63 participantes fue provisto por remifentanilo en las mismas instancias. Todos los pacientes (91% varones, 98% caucásicos) fueron genotipados para los SNP de *COMT* (rs4680, rs4818, rs4633) y *OPRM1* (rs1799971). No se encontró asociación entre algún haplotipo de *COMT* y algún polimorfismo de *OPRM1* para las modalidades del dolor. Sin embargo, sí se relacionó al gen *COMT* con la presencia de dolor postoperatorio.

El estudio llevado a cabo por Wang L et al. en el año 2019 (25) analizó la posible influencia de los SNPs *COMT* (rs4680) y *OPRM1* (rs1799971) sobre el DPP, el dolor agudo y consumo de analgésicos después de una cesárea electiva. En el estudio se analizó a 266 pacientes, los cuales fueron genotipados para *COMT* y para *OPRM1*. Se evaluaron las puntuaciones de dolor postoperatorio y el consumo de analgésicos durante 3 meses después de la cirugía. A través de sus resultados, 29 pacientes (11%) desarrollaron DPP a los 3 meses de la cirugía. Los factores de riesgo para CPSP incluyeron parto por cesárea anterior y un mayor consumo de analgésicos a las 24 horas y 48 horas después de la operación, pero no con los genotipos rs4860 y rs1799971 por sí solos o sus combinaciones.

4.2. Impacto de las alteraciones en el gen *OPRM1* sobre la efectividad de los analgésicos opioides

En este apartado se presentan aquellos estudios (6 artículos) relacionados con la efectividad del tratamiento opioide y de cómo esta se puede ver alterada por la influencia de los SNPs del gen *OPRM1*. Estos estudios se centraron en diversos dolores crónicos, desde el dolor lumbar crónico, hasta los partos por cesárea, pasando por DPP por cáncer de mama, dolor en distintos procesos postoperatorios, cardíaco y

un estudio que compara dos fármacos, y otro que estudia un nuevo plan de tratamiento con opiáceos individualizado.

En el primer caso, el estudio llevado a cabo por Margarit C et al. en el año 2019 (23) tuvo como objetivo fue analizar la eficacia de los opioides en el alivio del dolor lumbar crónico (CLBP) después de la titulación de opioides, explorando el impacto de la farmacogenética. Se evaluó una población de 231 pacientes sin uso previo de opioides (64% mujeres, edad media 63 años) y se genotiparon los genes *OPRM1*, *COMT*, *UGT2B7*, *ABCB1*, *KCNJ6* y *CYP3A5*3A* con el fin de estudiar la influencia de estos genotipos sobre CLBP. Para ello, se recopilaron datos clínicos al inicio del estudio, 3 meses después de la titulación de opioides y después de 2 a 4 años de seguimiento sobre el dolor (intensidad y alivio), calidad de vida, discapacidad, comorbilidades y prescripción de medicamentos (dosis de opioides, rotaciones y reacciones adversas). En este aspecto, el genotipo *OPRM1*, no se asoció con un diferente requerimiento de dosis opioide. Sin embargo, los genotipos GG- de A118G (*OPRM1*, rs1799971) y A854G (*UGT2B7*, rs776746) influyeron en el componente neuropático.

De forma similar, en el estudio español liderado por Barrachina J et al. del 2022 (36), se comparó el uso de la formulación de oxicodona/naloxona frente al tapentadol en el manejo del dolor crónico no oncológico. El estudio contó con un control con 216 pacientes y otro con 369 pacientes que se subdividió según se usase tapentadol (194 pacientes) y otro sometido a oxicodona/naloxona (175 pacientes). El objetivo del estudio fue comparar la efectividad y la seguridad en la práctica diaria del dolor con estos medicamentos, junto con la influencia de los marcadores farmacogenéticos. Se analizó la intensidad y el alivio del dolor, la calidad de vida, las dosis diarias equivalentes de morfina (MEDD), los fármacos analgésicos concomitantes, los eventos adversos (EA), la frecuentación hospitalaria y las variantes genéticas de los genes *OPRM1* (rs1799971, A118G) y *COMT* (rs4680, G472A). En relación con el gen *OPRM1* se pudo apreciar que los pacientes heterocigotos AG *OPRM1* A118G (rs1799971) necesitan significativamente menos morfina que los homocigotos; lo que apunta hacia una mejor efectividad de estos fármacos sobre los pacientes con este gen.

Por parte del grupo del doctor Chou WY et al. en el año 2021 (37) se presentó un estudio donde se analizaron a 111 pacientes (83 mujeres y 28 hombres) que se sometieron a una AT. Se registró su consumo de morfina postoperatoria durante un período específico, así como se realizaron análisis genéticos para determinar si el polimorfismo A118G del gen *OPRM1* estaba relacionado con diferencias en el consumo de morfina entre las pacientes. Las pacientes femeninas homocigóticas 118GG del gen *OPRM1* requirieron mayores dosis de morfina tanto a las 24 horas como a las 48 horas para el control del dolor postoperatorio que las pacientes de los genotipos AA y AG. No se reveló ninguna diferencia significativa en el consumo de morfina para el control del dolor postoperatorio entre los tres genotipos para pacientes masculinos. Esto da lugar a concluir en que las mujeres con homocigosis GG demandaban más consumo de opioides para el mismo efecto analgésico.

En el caso del estudio realizado por Aubrun F et al. en 2018 (38), se realizó un seguimiento para examinar la influencia en los requerimientos de dosis de morfina y

los eventos adversos durante el período postoperatorio analizando 4 SNPs: *OPRM1* (A118G rs1799971), *ABCB1* (T3435C (rs1045642) y G2677T/A (rs2032582)) y *COMT* (Val 158 Met (rs4680)) en un total de 438 adultos caucásicos programados para cirugía ortopédica mayor (columna vertebral, cadera y rodilla). Un total de 404 pacientes completaron el estudio a través del cual no se pudo lograr demostrar una relación importante entre SNP de *OPRM1* y requerimiento de morfina, nivel de dolor o efectos adversos en el postoperatorio.

Otro trabajo muy interesante es el estudio de Muriel J, et al. en 2018(9), se evaluó la efectividad de un plan de tratamiento individualizado (ITP) para la deshabituación de opioides prescritos para el dolor crónico no oncológico. Para ello se contó con 88 pacientes de a quienes se genotipó para *OPRM1* (A118G rs1799971), *OPRD1* (T921C rs2236857), *COMT* (G472A rs4680), *ABCB1* (C3435T rs1045642) y *ARRB2* (C8622T rs1045280). Los resultados del trabajo mostraron un éxito del ITP propuesto (64% de respuesta favorable) y se logró una reducción significativa de la dosis opioide. En cuanto al SNP del gen *OPRM1*, se encontró una necesidad de dosis opioides mayor en portadores de la variante G (A/G-G/G) frente a aquellos con la combinación alélica nativa (A/A), tanto en la visita inicial del ITP como en la final a los 6 meses.

Otro estudio que analizó la asociación del gen *OPRM1* sobre el tratamiento del dolor crónico es el de Matic M et al. (35), sin que se detectase un impacto significativo sobre la dosis de opioides requeridas.

Por último, a partir de los resultados incluidos en el artículo de Wang L et al. en el año 2019 (25), en relación al *OPRM1* (rs1799971), se observó una asociación entre el consumo de analgésicos y los pacientes portadores de la variante A118G, ya que estos requirieron una mayor cantidad de analgésicos a las 24 horas y 48 horas después de la operación en comparación con aquellos con el resto de genotipos (GG>AG>AA).

4.3. Impacto de las alteraciones en el gen *OPRM1* sobre la seguridad de los analgésicos opioides

En este apartado se expondrán 5 estudios sobre el impacto de *OPRM1* sobre la seguridad de los fármacos opioides empleados en el tratamiento de diferentes tipos de dolor, incluyendo dolor lumbar crónico, dolor crónico no oncológico y dolor postoperatorio.

En primer lugar, se resalta el estudio llevado a cabo por Margarit C et al. (23) donde después de iniciar la terapia con opioides, los pacientes con genotipo GG del gen *OPRM1* (rs1799971) consiguieron reducir la intensidad del CLBP, el componente neuropático, la discapacidad del dolor lumbar, la ansiedad y la depresión significativamente. Sin embargo, el análisis no reveló asociación con la presencia de eventos adversos.

A partir de revisar el estudio de Barrachina J et al. (36), se aprecia que el grupo de oxicodona/naloxona logró el mayor alivio del dolor (para lo que necesitó un 28 % más alto de dosis opioide) en comparación con quienes usaron tapentadol. Por su parte, el tapentadol mostró una mejor tolerabilidad debido al menor número de eventos

adversos por paciente. Por lo que no apreciamos una mejora significativa en la seguridad para los genotipados con *OPRM1* rs1799971. En este análisis, la variante de *OPRM1* se asoció con una menor frecuencia de eritema significativa (A/A 31%, A/G 15%, G/G 0%, $p = 0.037$), mientras no se observó influencia sobre el número total de eventos adversos reportados por paciente.

En el estudio realizado por Aubrun F et al. (38), en cuanto a seguridad se observaron eventos adversos relacionados con la morfina en el 37% de la población. En este sentido, no hubo relación entre los polimorfismos genéticos y la dosis de morfina, la concentración de morfina 3-glucurónido y morfina 6-glucurónido, los eventos adversos relacionados con la morfina o el nivel de dolor.

El estudio de Muriel J, et al. (9) investigó la variación de efectos adversos y la sintomatología del síndrome de abstinencia a opioides durante el PTI. En este sentido, la presencia de la variante en el gen *OPRM1* no se asoció con una mayor o menor sintomatología durante la abstinencia (coeficiente de correlación de Pearson 0,156, $p = 0,306$).

El artículo de Vidic Z et al. (8) analizó los efectos adversos relacionados con *OPRM1* en 113 pacientes, 55 (49%) de los cuales recibieron analgesia fuerte y 58 (51%) analgesia débil. Varios pacientes experimentaron efectos secundarios que podrían estar relacionados con el tratamiento con tramadol al menos una vez durante las primeras cuatro semanas, de la siguiente forma:

- 36 (37%) pacientes experimentaron náuseas
- 9 (9%) pacientes experimentaron emesis
- 35 (35%) pacientes experimentaron mareos
- 48 (49%) pacientes experimentaron estreñimiento

Entre todos los pacientes, 14 (12%) interrumpieron el tratamiento con tramadol debido a acontecimientos adversos graves antes de que transcurrieran cuatro semanas. Por lo tanto, se evaluaron los acontecimientos adversos en 99 pacientes. La gran mayoría de los pacientes que suspendieron el tramadol pertenecían al grupo de dosis más altas.

Los portadores de al menos un alelo polimórfico *OPRM1* rs1799971 presentaron un mayor riesgo de estreñimiento en las primeras cuatro semanas después de la cirugía en comparación con los no portadores. También se vio que los portadores de al menos un alelo polimórfico *OPRM1* rs677830 tenían un mayor riesgo de estreñimiento después de 21 días de tratamiento.

4.4. Impacto de otros polimorfismos implicados sobre la respuesta a los analgésicos opioides.

Por último, se presentan los diversos resultados provenientes de estudios que incluyeron el análisis de distintos genes distintos al *OPRM1* y su posible asociación con la respuesta a los opioides. En este caso, uno de los estudios analizó el SNP del gen *COMT* (rs4818), seis tratarán el *COMT* (rs4680), tres de ellos valoraron el gen

ABCB1, y también los genes *OPRD*, *ARRB2*, *KCNJ6* y *UGT2B7* tuvieron presencia con un estudio hablando de ellos.

En esta dirección, a partir del estudio de Hoofwijk DMN et al. (32) anteriormente descrito, se observó que el SNP rs4818 del gen *COMT* se asoció con la prevalencia de DPP a los 3 meses después de la histerectomía. Sin embargo, la inclusión del rs4818 en el modelo de predicción de DPP no mejoró significativamente la posibilidad de identificar pacientes histerectomizados con riesgo de DPP.

En el estudio llevado a cabo por Margarit C et al. (23) se pudo observar que los pacientes con el genotipo *COMT* (rs4680) y el alelo *KCNJ6* (rs2070995) respondieron de manera diferente a la titulación de opioides, con una mayor intensidad del dolor que requirió un mayor requerimiento de dosis. También se vislumbró que el gen *UGT2B7*, (rs776746) influyó en el componente neuropático del dolor.

Analizando el estudio del estudio de Barrachina J et al. (36) se pudo observar una asociación significativa entre el gen *COMT* G1947A (rs4680), donde se pudo apreciar que los pacientes heterocigóticos con esta variante necesitaron menores dosis opioide que los homocigotos. Además, los homocigotos *COMT*-AA mostraron mayores tasas de vómitos (*COMT* G/G 11%, G/A 5%, A/A 22%, $p = 0.031$), mientras los *COMT*-GG se asociaron con mayor frecuencia de eritema significativo (*COMT* G/G 38%, G/A 16% y A/A 24%, $p = 0.031$).

Siguiendo en esta línea encontramos el estudio realizado por Aubrun F et al. (38) que presentó unos resultados poco prometedores ya que solo los SNPs de la glicoproteína P (*ABCB1*) se asociaron significativamente con la concentración de morfina, pero cuando se tuvieron en cuenta como factores predictivos, el modelo fue deficiente ($R = 0,04$). Debido a esto no se ha podido demostrar una relación importante entre SNP de *ABCB1*, *COMT* y requerimiento de morfina, nivel de dolor o efectos adversos en el postoperatorio.

El estudio de Muriel J, et al. (9) investigó distintos SNP de *OPRD1* (T921C rs2236857), *COMT* (G472A rs4680), *ABCB1* (C3435T rs1045642) y *ARRB2* (C8622T rs1045280); sin obtener resultados significativos sobre los requerimientos de dosis opioides o la sintomatología de la abstinencia a opioides en relación ninguno de estos genes.

Nuevamente, en el estudio de Vidic Z et al. (8), destaca que los portadores de dos alelos polimórficos en el gen *MIR23B* (rs1011784) presentaron un mayor riesgo de náuseas, mientras que los heterocigotos para el alelo *MIR107* (rs2296616) presentaron un riesgo menor de náuseas bajo tratamiento con tramadol.

En cuanto al gen *ABCB1*, se observó a partir del artículo de Firfirey F et al. (33) que la combinación AA (rs1045642) se asoció significativamente con la discapacidad funcional (nada-baja, 15% vs. moderado-alto 4%). De igual forma, también se encontró una relación entre los portadores de la combinación A-G para los SNPs del gen *ABCB1* (rs1045642 G>A - rs1128503 G>A) y G-T para los del *OPRM1* (rs1799971 A>G - rs540825 T > A) y la discapacidad, de la misma forma que la interacción gen-gen entre las combinaciones A-T y G-A para los SNPs del gen *ABCB1* (rs1045642 G>A) con los del *OPRM1* (rs540825 T>A).

De nuevo otro estudio de Firfirey F. et al (34) presentó que el genotipo *COMT* rs4680: A/A se asoció significativamente con dolor moderado-alto, así como la presencia del propio alelo A de forma independiente. Para los análisis de haplotipos *COMT* inferidos (rs6269 A>G, rs4680 G>A), la combinación G-G y los haplotipos A-A se asociaron significativamente con probabilidades reducidas y aumentadas de informar de dolor moderado-alto, respectivamente. El haplotipo A-A inferido también se asoció significativamente con el combinado (dolor y discapacidad), no así el haplotipo G-G. Además, como ya hemos visto las combinaciones de alelo-alelo para *COMT* (rs4680 G > A)- *OPRM1* (rs1799971 A > G) y *COMT* (rs4680 G > A)- *OPRM1* (rs540825 T > A) se asociaron con dolor y combinación de ambos (dolor y discapacidad). Por lo que *COMT* podría ser importante en el desarrollo de dolor/discapacidad crónica en el hombro en BCS.

Continuando con lo referente al gen *COMT*, en el estudio de Matic M et al. en 2020 (35), los pacientes se clasificaron en 3 grupos según su haplotipo (combinación de variantes genéticas en el gen *COMT*): HPS (high pain sensibility), LPS (low pain sensibility), y APS (average pain sensibility). Los pacientes que usaron fentanilo y presentaron el HPS requirieron menos dosis opioide postoperatoria en comparación con el HPS (19 a 35, $p = 0.008$), pero no para el grupo LPS (30, $p = 0,013$), sugiriendo una influencia de las alteraciones en el gen *COMT* con un distinto requerimiento analgésico de morfina.

En el estudio llevado a cabo por Wang L et al. (25) se trata el gen *COMT* ya que se creía que podría estar involucrado en los factores de riesgo para DPP, pero no se halló relación con el genotipo rs4860. Tampoco se encontró relación entre *COMT* y el consumo de analgésicos ya que estos no requirieron una mayor cantidad de analgésicos controlados por el paciente a las 24 horas y 48 horas después de la operación en comparación con otros genotipos.

Tabla 2. Esquema de las principales características de los artículos incluidos en la revisión.

PMID	Autor, año	Dolor	n	País	Edad (años)	Sexo n (%)	Diseño	Genes	Resultado
30236242 (30)	Rice DA, et al. 2018	Posoperatorio crónico	300	Nueva Zelanda	69 (48-90)	M=144 (48) H=156 (52)	Observacional Prospectivo Cohortes	<i>OPRM1</i> (rs1799971) <i>COMT</i> (rs4680)	Otros factores no genéticos pueden haber influido para desarrollar DPP.
30234521 (25)	Wang L, et al. 2019	Posoperatorio crónico	266	China	27 ± 4	M=266 (100)	Observacional Prospectivo	<i>OPRM1</i> (rs1799971) <i>COMT</i> (rs4680)	El genotipo <i>OPRM1</i> -GG se asoció con el consumo de dosis analgésicas.
31269327 (23)	Margarit C, et al. 2019	Crónico no oncológico	231	España	63 ± 14	M=147 (64) H= 83 (36)	Observacional Prospectivo	<i>OPRM1</i> , <i>COMT</i> , <i>UGT2B7</i> , <i>ABCB1</i> , <i>KCNJ6</i> , <i>CYP3A5</i>	Los genotipos GG (<i>OPRM1</i> , rs1799971) y (<i>UGT2B7</i> , rs776746) se asociaron con el componente neuropático del dolor.
29781244 (9)	Muriel J, et al. 2018	Crónico no oncológico	83	España	53 ± 13	M= 53 (64) H= 30 (36)	Observacional Prospectivo	<i>OPRM1</i> , <i>OPRD1</i> , <i>COMT</i> , <i>ABCB1</i> , <i>ARRB2</i> .	Se encontró una necesidad de dosis opiode en los genotipos con la variante alélica <i>OPRM1</i> -G.
36942908 (8)	Vidic Z, et al. 2023	Postoperatorio agudo y crónico	113	Eslovenia	55 (48-63)	M=113 (100)	Ensayo controlado aleatorizado	<i>OPRM1</i> , <i>MIR23B</i> , <i>MIR107</i>	Se observó un mayor riesgo estreñimiento y menor de dolor neuropático en presencia de variantes genéticas.
35710811 (36)	Barrachina J et al. 2022	Crónico no oncológico	216	España	65 ± 14	M= 153 (71) H= 62 (29)	Observacional Prospectivo	<i>OPRM1</i> (rs1799971) <i>COMT</i> (rs4680)	Influencia genética del gen <i>COMT</i> sobre algunos eventos adversos.
31206175 (32)	Hoofwijk DMN, et al. 2019	Postoperatorio crónico	345	Países Bajos	47 ± 7	M=345 (100)	Observacional Prospectivo Multicéntrico	<i>COMT</i> (rs4633, rs6269, rs4818, rs4680) <i>OPRM1</i> (rs563649, rs1799971)	La variante genética del <i>COMT</i> se asoció con la prevalencia de DPP.

31967515 (35)	Matic M, et al. 2020	Postoperatorio agudo y crónico	125	Países Bajos	66 ± 8	M= 10 (8) H=115 (92)	Ensayo controlado monitorizado	<i>OPRM1</i> rs1799971, <i>COMT</i> (rs4680, rs4818 y rs4633)	No se hallaron asociaciones genéticas entre <i>COMT</i> y <i>OPRM1</i> y el desarrollo de dolor crónico
27389116 (31)	Thomazeau J, et al. 2016	Postoperatorio crónico	104	Francia	69 ± 9	M=31 (30) H=73 (70)	Observacional Prospectivo	<i>OPRM1 COMT</i>	No se observó asociación genética con un mayor riesgo de DPP.
29474345 (38)	Aubrun F, et al. 2018	Postoperatorio	404	Francia	60 ± 14	M=206 (51) H=198 (49)	Observacional Prospectivo	<i>OPRM1, ABCB1, COMT</i>	No se encontraron asociaciones significativas.
35727214 (33)	Firfirey F, et al. 2022	Crónico no oncológico	252	Sudáfrica	52	M=252 (100)	Observacional Transversal	<i>ABCB1</i> (rs1045642, rs1128503) <i>OPRM1</i> (rs1799971, rs540825)	Las alteraciones en los genes <i>OPRM1</i> y <i>ABCB1</i> , así como sus interacciones gen-gen entre se asociaron con el dolor de hombro crónico y la discapacidad
36672750 (34)	Firfirey F, et al. 2022	Crónico no oncológico	252	Sudáfrica	54 ± 10	M=252 (100)	Observacional Transversal	<i>COMT</i> (rs6269, rs4633, rs4818, rs4680), <i>OPRM1</i> (rs1799971, rs540825)	Las alteraciones en los genes de <i>COMT</i> y <i>OPRM1</i> jugaron un papel en el desarrollo de dolor/discapacidad crónicos en el hombro.
32800527 (37)	Chou WY, et al. 2021	Postoperatorio	111	China	63	M=83 (75) H=28 (25)	Observacional Prospectivo	<i>OPRM1</i> (rs1799971)	Los pacientes con la variante <i>OPRM1</i> GG consumieron más analgésicos que los AA o AG.

DPP: Dolor persistente postoperatorio; H: Hombres; M: Mujeres; n= tamaño muestral

5. DISCUSIÓN

Analizando el apartado de resultados podemos llegar a ciertas conclusiones que a continuación se discuten. Para ello, se propone un apartado de discusión para cada bloque de resultados.

5.1 Genética e intensidad del dolor crónico/postoperatorio

La posible influencia de las variantes genéticas sobre la presencia de dolor crónico de rodilla ha sido tratada en varios artículos seleccionados, de forma que tras evaluar el efecto del gen *OPRM1* en el dolor postoperatorio de rodilla tras una ATR podemos vislumbrar que estos estudios arrojan resultados poco prometedores para el posible efecto del gen *OPRM1* y de su influencia en este tipo de intervención quirúrgica salvo por una excepción (37). En este sentido, cabe analizar la procedencia de estos estudios, a través de la cual podemos observar una representación que va desde el continente Oceánico (30), hasta la vieja Europa Occidental (31) y por último valoramos un estudio realizado en el Gigante Asiático (37). Se puede observar que, tanto en el primer caso como en el segundo, la población de estos países (Nueva Zelanda y Francia) es de mayoría europea. Nueva Zelanda cuenta con una composición étnica que debido al colonialismo británico del siglo XIX se caracteriza por una mayoría blanca (70%) con predominio de grupos de Europa occidental y seguida por grupos indígenas maoríes, la minoría más representativa del país (17%), seguidos por los asiáticos (15%) y los isleños del Pacífico no maoríes (9%) (14). Estos datos absolutos de toda la entidad nacional pueden variar ligeramente al encontrarse el estudio en Auckland, la capital y ciudad más cosmopolita de Nueva Zelanda. Estos datos se apoyan en la gráfica adjunta junto al estudio que clarifica esta cuestión al mostrar la representación étnica en el estudio (276 europeos (92%), 12 maorí (4%), 6 isleños del pacífico no maoríes (2%) y 6 asiáticos (2%). En el caso del estudio francés, se observa que la etnicidad no está referida en este estudio ya que en el país se prohibió en 1978 censar razas o etnias. A pesar de ser Francia uno de los países europeos que mayor cambio étnico en su población está viviendo debido a las migraciones de origen magrebí o subsahariano de sus antiguas colonias (37). Podemos dilucidar que una población con una media de 69 años no sufre este efecto y que nos encontramos ante una muestra de origen europeo en su mayoría.

Sin embargo, al analizar la última muestra vemos la primera diferencia significativa entre las poblaciones de este estudio en cuanto a su etnicidad. China es la cuna de la cultura Han y, por ende; más del 90% (38) de la población de este país es de esta mayoría étnica. Los datos arrojados por estos estudios nos pueden llevar a pensar en una posible influencia de la etnia en los resultados, y que, de este modo, se obtengan resultados diversos en estos estudios.

Por lo que podríamos decir que estos estudios arrojan un diferente resultado en función de la etnia del paciente; por lo que la interacción con otros componentes genéticos podría ser el motivo de esta discrepancia en los resultados, provocando que la población Han necesite mayor cantidad de morfina para el genotipo GG del gen *OPRM1* rs1799971, a diferencia de otros estudios en población europea que no arrojan diferencia entre los genotipos AA, AG o GG (30, 31).

El estudio llevado a cabo por Hoofwijk DMN et al. (32) no pudo demostrar una asociación entre la prevalencia de DPP después de la histerectomía y los SNPs del gen *OPRM1*. Mientras que otro estudio (8) descubrió que los portadores de al menos un alelo polimórfico *OPRM1* (rs677830) experimentaron menos dolor neuropático en comparación con los portadores de dos alelos tipo salvaje.

Los trabajos de Firfirey F. se consideran realmente interesantes, ya que se presenta una población muy heterogénea como es la sudafricana, fruto del periodo colonial, tanto británica como bóer (8%), del mestizaje (9%) de las poblaciones y de la gran aglomeración de distintos grupos étnicos africanos (81%) como pueden ser los zulú, tswana o xosa (39) entre otros. Esto da lugar a una muestra muy diversa con la que trabajar y que puede arrojar resultados muy positivos al poder además comparar estos trabajos y sus resultados. En estos trabajos observamos que cuando el gen *OPRM1* rs1799971 y rs540825 se relacionaban con *ABCB1* aumentaba la discapacidad y el dolor de hombro postoperatorio. Además, se observó que las combinaciones heterocigotas de estos dos SNP estaban relacionados con la discapacidad en el hombro (33), mientras que si *OPRM1* rs1799971 y rs540825 interactúan con *COMT* rs4680 dando lugar a una asociación entre estos genes y síntomas de dolor y combinación de ambos (34). Cabe recordar que estos estudios se produjeron al amparo de una población sudafricana que como ya hemos dicho es muy heterogénea por lo que los resultados no se centraron en una etnia singular.

De forma global, se obtuvieron discrepancias sobre la evidencia de influencia del gen *OPRM1* rs1799971 en dolor postoperatorio en población (30) europea (31). Tan solo en etnia Han (37). Otros estudios sugieren una ausencia de efecto del gen sobre DPP (32), y otros estudios sobre DPP en supervivientes de cáncer de mama, determinaron que la presencia de este gen aumentaba la probabilidad de sufrir discapacidad y dolor en combinación con otros genes (34) y (35). Además, se observó que el gen *OPRM1* rs677830 condujo a una reducción del dolor neuropático en comparación con los portadores de dos alelos tipo salvaje (8)

De esta información se puede determinar que hacen falta más estudios para determinar el efecto verdadero de estas variantes en DPP. Los resultados podrían apuntar a una mayor asociación en población han y africana que en europea, pero por lo general, salvo excepciones (32) se apunta a una influencia directa de este gen en DPP.

5.2. Impacto del *OPRM1* sobre la efectividad de los opioides

La identificación de marcadores farmacogenéticos que pudieran predecir la efectividad de los opioides es esencial para un correcto manejo farmacológico de estos analgésicos, cuya falta de efectividad puede provocar un dolor innecesario y el exceso de su requerimiento puede comprometer la seguridad del paciente. Por ello, se ha propuesto el estudio de variantes en el gen *OPRM1* y su asociación con los requerimientos de dosis de pacientes con dolor.

Aquí, Margarit C et al. (23) se pudo apreciar que el gen *OPRM1* rs1799971 GG se asoció con un mayor nivel de componente neuropático del dolor, pudiendo requerir mayores dosis de opioides para la analgesia. En esta misma dirección (9) se detectó una mayor necesidad de dosis opioides en aquellos portadores del alelo G (A/G-G/G) en relación con quienes presentaron la combinación nativa A/A en el modelo dominante y en A/G en relación con A/A-G/G en el modelo sobredominante en la visita basal; un gen dominante es aquel que se expresa y determina un rasgo fenotípico (observable) incluso si sólo está presente en uno de los dos alelos en un par de cromosomas. Por otro lado, un gen sobredominante es aquel en el que ambos alelos se expresan y contribuyen al fenotipo. En este caso, ni uno de los alelos domina sobre el otro (39). Del mismo modo, en la visita final, el modelo codominante mostró una necesidad de aumentar las dosis opioides en los genotipos A/G y G/G en relación con A/A. Este ITP mostró efectividad y seguridad en la reducción de MEDD en pacientes dependientes de opioides y sugiere que contando con la información farmacogenética de antemano, la deshabituación de opioides podría ser más individualizada y efectiva. Nuevamente, el estudio de Chou WY et al. (37) determinó que las pacientes femeninas homocigóticas (GG) para el *OPRM1* requirieron más morfina tanto a las 24 horas como a las 48 horas para el control del dolor postoperatorio respecto a las pacientes de los genotipos AA y AG. Sin embargo, este resultado no se observó en los hombres, por lo que se sugiere estudiar si pudiera haber una influencia del sexo además de genética. Además, se observó que las mujeres, independientemente de su genotipo, eran más propensas a los efectos adversos como vómitos o náusea. Este estudio nos da una visión más amplia de la diferencia visible de sexos que se produce; además hay que recordar que este estudio se realizó en China; donde como antes hemos mencionado el gen *OPRM1* (rs1799971) tiene efecto más visible que en la población europea (25).

Por el contrario, se dispone de estudios con un diseño similar, y que no han llegado a las mismas conclusiones, como el estudio de Barrachina J et al. del 2022 (36), donde se reportó que los pacientes heterocigotos AG *OPRM1* A118G (rs1799971) necesitaban menos morfina que los homocigotos, lo que genera dudas acerca del verdadero impacto de este gen sobre los requerimientos opioides. Es de tener en cuenta que en este estudio se incluyó a pacientes con uso de oxycodona/naloxona y/o tapentadol, únicamente, por lo que sugiere que cada opioide pudiera verse afectado de forma distinta por las posibles variantes genéticas en el *OPRM1*. Además, en el estudio de Aubrun F (38) que no se pudo lograr demostrar una relación importante entre SNP de *OPRM1* y requerimiento de morfina, ni en las interacciones entre SNPs estudiados sobre pacientes con cesárea (37).

Destaca observar que de nuevo, la población han (25) obtuvo muy buenos resultados para el alelo GG del rs1799971; lo que podría reafirmar lo que veníamos diciendo anteriormente.

5.3. Impacto del *OPRM1* sobre la seguridad de los opioides.

Si contar con marcadores farmacogenéticos que pudieran anticipar la efectividad de los opioides resultaría una gran ayuda en la práctica clínica, no lo es menos disponer

de evidencia sobre alteraciones genéticas que influyan en la frecuencia o severidad de los eventos adversos asociados a los analgésicos opioides.

Así, a partir de los estudios sobre el dolor crónico lumbar (23) se observó cómo los pacientes con genotipo *OPRM1*-GG (rs1799971) consiguieron reducir efectos adversos como la intensidad del DPP, el componente neuropático, la discapacidad del dolor lumbar, la ansiedad y la depresión significativamente, mientras que la calidad de vida mejoró. Esto da luz a unos efectos adversos menos nocivos para este grupo de población.

En el trabajo de Barrachina J et al. Apreciamos una mejora significativa en la seguridad para los genotipados con *OPRM1* rs1799971, así como un mejor perfil de seguridad en el grupo bajo uso de tapentadol (36). En el estudio realizado por Aubrun F et al. (38) en cuanto a seguridad se observaron eventos adversos relacionados con la morfina en el 37 % pero no se relacionó con ningún SNP en concreto.

Sobre la posible asociación entre las alteraciones en *OPRM1* y la aparición del síndrome de abstinencia, el estudio de Muriel J, et al. (9) no observó cambios en la frecuencia de la sintomatología de abstinencia entre los distintos genotipos. Sin embargo, se sugiere la asociación de enzimas que metabolizan numerosos opioides (CYP2D6) y la frecuencia de eventos adversos y síntomas de la abstinencia como se recoge en sus nuevos trabajos (40).

Uno de los puntos más importantes sobre este punto nos lo muestra el artículo de Vidic Z et al.(8) donde el tratamiento con tramadol al menos una vez durante las primeras cuatro semanas arrojó resultados que nos indican que los SNPs relacionados con *OPRM1* investigados se asociaron entre los portadores de al menos un alelo polimórfico *OPRM1* rs1799971, quienes tenían un mayor riesgo de estreñimiento en las primeras cuatro semanas después de la cirugía en comparación con los no portadores. También se vio que los portadores de al menos un alelo polimórfico *OPRM1* rs677830 tenían un mayor riesgo de estreñimiento después de 21 días de tratamiento, también redujo el riesgo de dolor neuropático un año después de la cirugía.

En resumen, observamos que el gen *OPRM1* (rs1799971) en presencia de los alelos GG redujo efectos adversos, disminuyó componente neuropático y mejorar la calidad de vida (23), otro determinó que este gen se relacionó con mayor probabilidad de presentar estreñimiento (8) en otros estudios se demostró que portar rs1799971 también mejoró la seguridad (36); pero sin embargo otros estudios no arrojaron resultados que inviten a pensar en efecto por parte de este gen (32) (38)

Interesantemente, se determinó que el gen rs677830 aumentaba el riesgo de estreñimiento. (8)

Por todo ello, lo que se puede concluir con que hacen falta más estudios para determinar su efecto, ya que se contradicen los estudios; pueden influir factores externos y se ha estudiado también que las mujeres sufren más efectos adversos independientemente; por lo que se necesita más investigación (37).

5.4. Impacto de otros polimorfismos sobre la respuesta a los opioides

Además, del gen *OPRM1*, que codifica para la principal diana de los fármacos opioides, la actividad de numerosas proteínas y enzimas juegan un papel esencial en el efecto del fármaco en el organismo.

En este sentido, el gen *ABCB1*, que codifica una proteína llamada glicoproteína-P (P-gp), la cual es una bomba de eflujo que se encuentra en la membrana de muchas células, tiene como función principal actuar como un transportador de sustratos, lo que significa que puede reconocer y unir diferentes compuestos y expulsarlos fuera de la célula. Esto incluye una amplia gama de sustancias, como fármacos, toxinas y metabolitos, que pueden ser perjudiciales para la célula o el organismo (40). En cuanto a lo que estos estudios se refieren; hallamos la presencia de este gen en diversos estudios, siendo los resultados para este diverso.

En el estudio de Muriel J, et al. (9) estudió la variante rs1045642 y determinó que no tenía influencia durante un programa de deshabitación a opioides. Sin embargo, estudios sobre el DPP en supervivientes oncológicas determinaron que con los alelos AA se asociaron significativamente con un bajo nivel de dolor y de discapacidad funcional (33). Sin embargo, estos resultados mejoraban cuando se encontraba el alelo A solo (AA). Por lo que se deberá de seguir estudiando, aunque se apunta a un efecto sobre el dolor crónico.

Por otra parte, existe un gen con una importancia mayor dentro de la regulación de las vías del dolor que cualquier otro. Hablamos del gen *COMT*, que codifica la catecol-O-metiltransferasa, la cual es una enzima que está involucrada en el metabolismo de los neurotransmisores catecolaminérgicos, como la dopamina, la epinefrina y la norepinefrina, por lo que esta enzima puede tener un papel crucial en la inactivación y eliminación de estos neurotransmisores en el cerebro y otros tejidos (41).

De entre todos los SNP del *COMT* destaca por encima de todos el rs4680, el cual es muy abundante y que codifica la sustitución de valina (Val) por metionina (Met) en el codón 158, influyendo así en la actividad enzimática de la enzima *COMT*, ya que la forma Val tiene una mayor actividad enzimática en comparación con la forma Met. Esta forma Met produce una actividad reducida de la *COMT* y se asocia con niveles elevados de dopamina en regiones cerebrales clave para las vías del dolor. Estos niveles aumentados de dopamina pueden afectar a la percepción y modulación del dolor. Se ha observado que individuos con la variante Met del gen *COMT* pueden presentar una mayor sensibilidad al dolor crónico, como el dolor neuropático y la migraña. Se ha propuesto que esto pudiera deberse a una menor capacidad de inactivar y eliminar la dopamina, lo que conduce a una mayor excitación neuronal y una mayor transmisión del dolor (42).

Los resultados arrojados por los estudios analizados para rs4680 dicen que este gen en supervivientes oncológicas se asoció con el dolor por lo que los pacientes necesitaron más dosis de morfina (34), al igual que en el dolor no oncológico lumbar, donde estudios arrojaron resultados que hablan de que podría participar produciendo un dolor más intenso y por ende que se requiriera una mayor cantidad de morfina para contrarrestar este efecto (23). También se observó que en estudios que en dolor

postoperatorio cardíaco (35), donde los pacientes con *COMT*-HPS se relacionaron con un menor requerimiento de morfina postoperatoria durante las primeras 24 h. Este efecto sólo se encontró en los individuos que fueron asignados aleatoriamente a fentanilo. El estudio de Barrachina J et al. (36) observó un resultado significativo donde se pudo apreciar que los pacientes heterocigóticos con esta variante necesitan significativamente menos morfina que los homocigotos. Además, los homocigotos en tratamiento con oxicodona/naloxona *COMT*-AA mostraron mayores tasas de eritema y vómitos, especialmente en mujeres.

Por último, vemos que en el estudio llevado a cabo por Wang L et al. (25) se trata el gen *COMT* ya que se creía que podría estar involucrado en los factores de riesgo para DPP, pero no se halló relación con el genotipo rs4860.

También se revisó el gen *COMT* rs4818 en un estudio (32) se asoció con la prevalencia de CPSP 3 meses después de la histerectomía, pero la implementación de rs4818 en el modelo de predicción no mejoró significativamente la posibilidad de identificar pacientes histerectomizados con riesgo de CPSP. No se pudo demostrar una asociación entre la prevalencia de CPSP.

En líneas generales, se considera que este gen está implicado en un aumento de la dosis de morfina requerida y en el dolor percibido por el paciente; a pesar de artículos disidentes de esta opinión.

Otro trabajo en dolor lumbar crónico (23) determinó que los genes *KCNJ6* (rs2070995) y *UGT2B7* (rs776746) en relación con las vías del dolor; halló que el que respondieron con una mayor intensidad hacia el dolor; lo que hizo que estos pacientes requirieron una dosis más alta de opioides. Por el contrario, no se pudo demostrar una asociación entre la prevalencia de polimorfismos en otros genes (*OPRD1*, *ARRB2*) a partir de los estudios revisados (9).

CONCLUSIONES

Tras revisar todos estos estudios y examinarlos exhaustivamente se alcanzan las siguientes conclusiones:

- No hay evidencia suficiente de influencia del gen *OPRM1* rs1799971 en dolor postoperatorio crónico en población europea, pero en población Han si se apunta a mejores resultados; se ve influencia en CPSP en BCS aumentando la probabilidad de sufrir discapacidad y dolor. *OPRM1* rs677830 se asoció a una reducción del dolor neuropático y la variante rs540825 presentó los mismos resultados en BCS que rs1799971.
- En cuanto a efectividad; se demostró que un ITP opiáceo mejoró la calidad de vida. *OPRM1* A118G GG mejoró el componente neurológico en CLBP; sin embargo, no fue así en otros estudios sobre dolor postoperatorio
- Hablando de seguridad; observamos que *OPRM1* rs1799971 GG en CLBP redujo efectos adversos en comparación con el salvaje, se asoció con mayor probabilidad de estreñimiento, pero otros estudios no hallaron resultados, por lo que se debe seguir con la investigación sobre seguridad y este gen. También se determinó que el gen rs677830 aumentaba el riesgo de estreñimiento.
- En cuanto a otros genes que pudieran influir en el dolor crónico; cabe destacar *COMT* rs4680; Por lo que en líneas generales se determinó que este gen está implicado en un aumento de la dosis de morfina requerida y en el dolor percibido por el paciente; sin embargo, hace falta más estudios para esclarecer resultados finales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. junio de 2015;156(6):1003-7.
2. Ge L, Pereira MJ, Yap CW, Heng BH. Chronic low back pain and its impact on physical function, mental health, and health-related quality of life: a cross-sectional study in Singapore. *Sci Rep*. 21 de noviembre de 2022;12(1):20040.
3. Dale R, Stacey B. Multimodal Treatment of Chronic Pain. *Med Clin North Am*. enero de 2016;100(1):55-64.
4. George SZ, Fritz JM, Silfies SP, Schneider MJ, Beneciuk JM, Lentz TA, et al. Interventions for the Management of Acute and Chronic Low Back Pain: Revision 2021. *J Orthop Sports Phys Ther*. noviembre de 2021;51(11):CPG1-60.
5. Edinoff AN, Kaplan LA, Khan S, Petersen M, Sauce E, Causey CD, et al. Full Opioid Agonists and Tramadol: Pharmacological and Clinical Considerations. *Anesthesiol Pain Med*. agosto de 2021;11(4):e119156.
6. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 6 de marzo de 2018;319(9):872-82.
7. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 de junio de 2017;6(6):CD007938.
8. Vidic Z, Goricar K, Strazisar B, Besic N, Dolzan V. Association of OPRM1, MIR23B, and MIR107 genetic variability with acute pain, chronic pain and adverse effects after postoperative tramadol and paracetamol treatment in breast cancer. *Radiol Oncol*. 1 de marzo de 2023;57(1):111-20.
9. Muriel J, Margarit C, Planelles B, Serralta MJ, Puga C, Inda MDM, et al. OPRM1 influence on and effectiveness of an individualized treatment plan for prescription opioid use disorder patients. *Ann N Y Acad Sci*. agosto de 2018;1425(1):82-93.
10. Reeves KC, Shah N, Muñoz B, Atwood BK. Opioid Receptor-Mediated Regulation of Neurotransmission in the Brain. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:919773.
11. Kudla L, Przewlocki R. Influence of G protein-biased agonists of μ -opioid receptor on addiction-related behaviors. *Pharmacol Rep PR*. agosto de 2021;73(4):1033-51.
12. Ofoegbu A, B Ettienne E. Pharmacogenomics and Morphine. *J Clin Pharmacol*. septiembre de 2021;61(9):1149-55.
13. Wang S. Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors. *Cell Transplant*. marzo de 2019;28(3):233-8.
14. Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annu Rev Neurosci*. 8 de julio de 2018;41:453-73.

15. Guo L, Winzer T, Yang X, Li Y, Ning Z, He Z, et al. The opium poppy genome and morphinan production. *Science*. 19 de octubre de 2018;362(6412):343-7.
16. Hermann Adolph Koehler, Gustav Pabst. Köhler's Medizinal-Pflanzen. Vol. 3. 1883.
17. Beardsley PM, Zhang Y. Synthetic Opioids. *Handb Exp Pharmacol*. 2018;252:353-81.
18. Opioids. En: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547864/>
19. Pilozzi A, Carro C, Huang X. Roles of β -Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism. *Int J Mol Sci*. 30 de diciembre de 2020;22(1):338.
20. Crist RC, Clarke TK. OPRD1 Genetic Variation and Human Disease. *Handb Exp Pharmacol*. 2018;247:131-45.
21. Albonaim A, Sharafshah A, Keshavarz P. Haplotype-based association study of Opioid Receptor Kappa-type 1 (OPRK1) gene polymorphisms with nicotine dependence among male smokers. *Br J Biomed Sci*. julio de 2021;78(3):151-3.
22. Wang JT, Wang S, Liu SL, Wang YC, Li JG, Chen Y. [Molecular mechanism of Bupleuri Radix and Scutellariae Radix drug pair for depression based on integrative pharmacology platform of traditional Chinese medicine]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi Zhongguo Zhongyao Zazhi China J Chin Mater Medica*. abril de 2018;43(7):1323-30.
23. Margarit C, Roca R, Inda MDM, Muriel J, Ballester P, Moreu R, et al. Genetic Contribution in Low Back Pain: A Prospective Genetic Association Study. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. noviembre de 2019;19(8):836-47.
24. Ballester P, Muriel J, Peiró AM. CYP2D6 phenotypes and opioid metabolism: the path to personalized analgesia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. abril de 2022;18(4):261-75.
25. Wang L, Wei C, Xiao F, Chang X, Zhang Y. Influences of COMT rs4680 and OPRM1 rs1799971 Polymorphisms on Chronic Postsurgical Pain, Acute Pain, and Analgesic Consumption After Elective Cesarean Delivery. *Clin J Pain*. enero de 2019;35(1):31-6.
26. Ding S, Chen B, Zheng Y, Lu Q, Liu L, Zhuge QC. Association study of OPRM1 polymorphisms with Schizophrenia in Han Chinese population. *BMC Psychiatry*. 5 de abril de 2013;13:107.
27. Zhang W, Chang YZ, Kan QC, Zhang LR, Lu H, Chu QJ, et al. Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia*. febrero de 2010;65(2):130-5.

28. Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvåg T, Bhat SV, Skorpen F, Bruera E, et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain*. julio de 2007;130(1-2):25-30.
29. Barratt DT, Collier JK, Hallinan R, Byrne A, White JM, Foster DJR, et al. ABCB1 haplotype and OPRM1 118A > G genotype interaction in methadone maintenance treatment pharmacogenetics. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2012;5:53-62.
30. Rice DA, Kluger MT, McNair PJ, Lewis GN, Somogyi AA, Borotkanics R, et al. Persistent postoperative pain after total knee arthroplasty: a prospective cohort study of potential risk factors. *Br J Anaesth*. octubre de 2018;121(4):804-12.
31. Thomazeau J, Rouquette A, Martinez V, Rabuel C, Prince N, Laplanche JL, et al. Predictive Factors of Chronic Post-Surgical Pain at 6 Months Following Knee Replacement: Influence of Postoperative Pain Trajectory and Genetics. *Pain Physician*. julio de 2016;19(5):E729-741.
32. Hoofwijk DMN, van Reij RRI, Rutten BPF, Kenis G, Theunissen M, Joosten EA, et al. Genetic polymorphisms and prediction of chronic post-surgical pain after hysterectomy-a subgroup analysis of a multicenter cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand*. septiembre de 2019;63(8):1063-73.
33. Firfirey F, September AV, Shamley D. ABCB1 and OPRM1 single-nucleotide polymorphisms collectively modulate chronic shoulder pain and dysfunction in South African breast cancer survivors. *Pharmacogenomics*. junio de 2022;23(9):513-30.
34. Firfirey F, Shamley D, September AV. Polymorphisms in COMT and OPRM1 Collectively Contribute to Chronic Shoulder Pain and Disability in South African Breast Cancer Survivors'. *Genes*. 21 de diciembre de 2022;14(1):9.
35. Matic M, de Hoogd S, de Wildt SN, Tibboel D, Knibbe CA, van Schaik RH. OPRM1 and COMT polymorphisms: implications on postoperative acute, chronic and experimental pain after cardiac surgery. *Pharmacogenomics*. febrero de 2020;21(3):181-93.
36. Barrachina J, Margarit C, Muriel J, López-Gil S, López-Gil V, Vara-González A, et al. Oxycodone/naloxone versus tapentadol in real-world chronic non-cancer pain management: an observational and pharmacogenetic study. *Sci Rep*. 16 de junio de 2022;12(1):10126.
37. Chou WY, Hsu CJ. A118G polymorphism of OPRM1 gene caused different morphine consumption in female patients after total knee replacement. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc*. julio de 2021;26(4):629-35.
38. Aubrun F, Zahr N, Langeron O, Boccheciampe N, Cozic N, Belin L, et al. Opioid-related genetic polymorphisms do not influence postoperative opioid requirement: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. julio de 2018;35(7):496-504.
39. Hedrick PW. Maintenance of genetic variation with a frequency-dependent selection model as compared to the overdominant model. *Genetics*. diciembre de 1972;72(4):771-5.
40. Guerrero Camacho JL, Corona Vázquez T, Flores Rivera JJ, Ochoa Morales A, Martínez Ruano L, Torres Ramírez de Arellano I, et al. Variantes del gen ABCB1

como factores de riesgo y factores moduladores de la edad de inicio en pacientes mexicanos con enfermedad desmielinizante.

41. Escorial M, Muriel J, Margarit C, Agulló L, Morales D, Peiró Peiró AM. Sex-Differences in Pain and Opioid Use Disorder Management: A Cross-Sectional Real-World Study. *Biomedicines*. 16 de septiembre de 2022;10(9):2302.
42. Belfer I, Segall S. COMT genetic variants and pain. *Drugs Today Barc Spain* 1998. junio de 2011;47(6):457-67.
43. Kumar P, Yadav U, Rai V. Prevalence of COMT Val158Met polymorphism in Eastern UP population. *Cell Mol Biol Noisy--Gd Fr*. 31 de julio de 2017;63(6):21-4.



ANEXO I

Informe favorable de investigación responsable emitido por la OIR



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 8/05/2023

Nombre del tutor/a	Javier Muriel Serrano
Nombre del alumno/a	Miguel Ángel Chacón Cepeda
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Alteraciones en el receptor opioide mu y sus implicaciones en la respuesta farmacológica
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	230507113349
Código de Investigación Responsable	TFG.GFA.JMS.MACC.230507
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Alteraciones en el receptor opioide mu y sus implicaciones en la respuesta farmacológica** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.



La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

