



IMPACTO DEL SEXO Y EL GÉNERO EN LA RESPUESTA ANALGÉSICA AL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO MODULADA POR FACTORES FARMACOGENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS

Laura Agulló Antón

Directora

Dra. Ana María Peiró Peiró

Universidad Miguel Hernández de Elche



Programa de Doctorado en Bioingeniería

- Alicante 2023 -



La presente Tesis Doctoral, titulada “**Impacto del sexo y el género en la respuesta analgésica al tratamiento del dolor crónico modulada por factores farmacogenéticos y epigenéticos**”, se presenta bajo la modalidad de Tesis Doctoral por compendio de artículos (Anexo I):

Artículo 1. Laura Agulló, Javier Muriel, César Margarit, Mónica Escorial, Diana García, María José Herrero, David Hervás, Juan Sandoval, Ana M. Peiró. Sex Differences in Opioid Response Linked to *OPRM1* and *COMT* genes DNA Methylation/Genotypes Changes in Patients with Chronic Pain. Special Issue “The Biology of Chronic Pain: Applications in Clinical Practice”. **Aceptado**

Journal of Clinical Medicine. 12(10), 3449 (2023).

DOI: 10.3390/jcm12103449

Scimago (Scopus- Scimago Journal & Country Rank): **Q1**

Factor de Impacto (2021): 4.964 (Medicine, General & Internal)

Artículo 2. Laura Agulló, Isidro Aguado, Javier Muriel, Mónica Escorial, Astrid Sánchez, Alicia Fernández, César Margarit, Ana M. Peiró. Pharmacogenetic Guided Opioid Therapy Improves Chronic Pain: A Double-Blind, Randomized, Controlled Study. Special Issue “Pharmacogenetics and Personalized Medicine 3.0”. **Aceptado**

International Journal of Molecular Science. 24(13), 10754 (2023).

DOI: 10.3390/ijms241310754

Scimago (Scopus- Scimago Journal & Country Rank): **Q1**

Factor de Impacto (2021): 6.208 (Biochemistry & Molecular Biology)

PUBLICACIONES EN REVISIÓN

A continuación, se indican las publicaciones pendientes de evaluación que forman parte de la memoria de la presente Tesis Doctoral (Anexo II):

Artículo 3. Laura Agulló, Ana M. Peiró, Mónica Escorial, Anna Grimby-Ekman, Anke Samulowitz, Javier Muriel, César Margarit, María Teresa Ruiz-Cantero. Why Is Penelope Still Waiting? A Sex and Gender Interaction Study in Chronic Pain Treated with Opioids.

PLoS One. (En revisión)

Scimago (Scopus- Scimago Journal & Country Rank): **Q1**

Factor de Impacto (2021): 3.752 (Multidisciplinary Sciences)



La Dra. Dña. Ana María Peiró Peiró, profesora titular del Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica de la Facultad de Medicina y profesora del Programa de Doctorado en Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche, directora de la Tesis Doctoral.

INFORMA:

Que Dña. Laura Agulló Antón, ha realizado bajo mi supervisión el trabajo titulado **“Impacto del sexo y el género en la respuesta analgésica al tratamiento del dolor crónico modulada por factores farmacogenéticos y epigenéticos”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo con el Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como Tesis Doctoral.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, firmo el presente documento en Alicante a 30 de junio de 2023.

Dra. Dña. Ana María Peiró Peiró

Directora de la tesis



La Dra. Dña. Piedad N. De Aza Moya, Coordinadora del Programa de Doctorado en Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche por Resolución Rectoral 3120/19, de 09 de diciembre de 2019.

INFORMA:

Que Dña. Laura Agulló Antón, ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado “**Impacto del sexo y el género en la respuesta analgésica al tratamiento del dolor crónico modulada por factores farmacogenéticos y epigenéticos**” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo con el Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como Tesis Doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Elche a 30 de junio de 2023.

Dra. Dña. Piedad N. De Aza Moya

Coordinadora del Programa de Doctorado en Bioingeniería

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por las siguientes ayudas:

1. Ayuda a Proyectos de Investigación Clínica Independientes de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020 del **Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)**, cofinanciado por la Unión Europea, mediante fondos FEDER, “Una manera de hacer Europa”. Proyecto: “Sesgos de género en la medicina del dolor: de las ómicas a la atención sanitaria”. IP: Dra. Ana María Peiró (código AES ICI20/00146) 125.217 €
2. Ayudas para la realización de Acciones entre Investigadores de la **Universidad Miguel Hernández (UMH)** y el **Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe) de Valencia**, para la financiación parcial de la estancia formativa en la Unidad de Epigenómica (IIS La Fe). IP: Dra. Ana María Peiró y Dra. María José Herrero (código: AP2021-06) 5.000 €
3. Ayudas de Incentivos a las Áreas de la IX Convocatoria Intramural 2022 del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), para la publicación en Open Access de los siguientes artículos: “Sex Differences in Opioid Response Linked to *OPRM1* and *COMT* genes DNA Methylation/Genotypes Changes in Patients with Chronic Pain” y “Pharmacogenetic Guided Opioid Therapy Improves Chronic Pain: A Double-Blind, Randomized, Controlled Study” (código: UGP-22-172) 5.000 €
4. Ayudas al Estímulo de la Transferencia e Intercambio de Conocimiento (Programa DIFUNDE 2020) de la **UMH de Elche**, y fondos del Capítulo 2 del Dpto. de Farmacología Clínica, Pediatría y Química Orgánica UMH, para la financiación de la jornada de divulgación final del proyecto “Mujeres, dolores y viceversa” IP: Dra. Ana María Peiró (código: 01795/2020) 700 €

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría expresar mi agradecimiento a la Dra. Ana María Peiró, directora de esta Tesis Doctoral. Agradezco la confianza que depositó en mí para desarrollar este proyecto, su apoyo y motivación constante durante todo este tiempo me han ayudado a finalizar exitosamente esta etapa.

A mis compañeros del grupo de investigación, Javi, Jordi, Thomas y Pura, por su ayuda y disponibilidad en todo momento. A mi compañera Mónica, por tantos momentos juntas, mi experiencia durante este doctorado no hubiera sido la misma sin ella.

A las alumnas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, que han contribuido con su trabajo, Irene, Teresa, y en especial a Alba, por los buenos momentos en el laboratorio. A todo el Departamento de Farmacología Clínica del Hospital General de Alicante, Mayte, Isidro y Karem. A las técnicas del laboratorio de ISABIAL, Irene, Sandra y Ángela. Sin la contribución de todas estas personas no hubiera sido posible realizar este trabajo.

Gracias al equipo completo de la Unidad del Dolor, en especial a César, Alicia y Fernanda, grandes profesionales que han ayudado al desarrollo de este proyecto. A todas las médicos de Atención Primaria, Alicia y Astrid en especial, su colaboración ha sido esencial en este trabajo. También a los pacientes que han formado parte de los estudios clínicos, su participación es fundamental para el avance de la ciencia, y su contribución a la investigación médica es más necesaria que nunca.

También me gustaría agradecer a compañeros de otros grupos de investigación. A María Teresa Ruiz-Cantero de la Universidad de Alicante, y a las investigadoras de Suecia, Anke y Anna, por compartir conmigo su gran experiencia en la investigación con perspectiva de género. A Juan Sandoval y Diana García, del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia, por abrirme las puertas en la Unidad de Epigenómica, por todas sus enseñanzas a nivel técnico, y por hacer mi estancia en Valencia tan agradable. A M^a Rosa Ponce y Rosa Micol, del grupo de Genética de la Universidad Miguel Hernández de Elche, por acogerme en su laboratorio en esta última etapa y compartir conmigo sus conocimientos.

A toda mi familia, especialmente a mis padres y a mi hermano, por motivarme a seguir adelante y no rendirme en ningún momento. A Eduardo, por hacer que este camino sea más fácil, por estar siempre a mi lado, y por todo lo que nos queda juntos, GRACIAS.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	I
LISTADO DE FIGURAS.....	III
LISTADO DE TABLAS.....	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT.....	VI
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO.....	1
1.1.1. Prevalencia del DCNO.....	2
1.1.2. Abordaje terapéutico del DCNO	3
1.1.3. Variabilidad interindividual en la respuesta analgésica.....	3
1.2. INTERACCIÓN SEXO Y GÉNERO.....	4
1.2.1. Diferencias de sexo en el dolor crónico	6
1.2.2. Sesgos de género en la medicina del dolor.....	7
1.3. FARMACOGENÉTICA Y MEDICINA DE PRECISIÓN	8
1.3.1. Receptor opioide μ (gen OPRM1).....	10
1.3.2. Enzima Catecol O-Metiltransferasa (gen COMT).....	11
1.3.3. Fenotipo metabolizador citocromo P450 (gen CYP2D6).....	11
1.3.4. Recomendaciones farmacogenéticas.....	13
1.4. IMPACTO DE LA EPIGENÉTICA	15
1.4.1. Metilación del ADN.....	15
1.4.2. Interacción con otras ciencias ómicas.....	17
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	18
2.1. HIPÓTESIS	18
2.2. OBJETIVOS	19
2.2.1. Objetivo principal	19
2.2.2. Objetivos secundarios.....	19
3. MATERIAL Y MÉTODOS	20
3.1. PROYECTOS REALIZADOS	20
3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO	23
3.3. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN INCLUIDA	26
3.4. VARIABLES DE ESTUDIO.....	26
3.5. INNOVACIÓN Y ORIGINALIDAD METODOLÓGICA	29
3.6. ASPECTOS ÉTICOS	29
4. RESULTADOS.....	31
4.1. INFLUENCIA DEL PERFIL GENÉTICO, EPIGENÉTICO Y DEL SEXO	31
4.2. TRATAMIENTO DEL DOLOR GUIADO POR FARMACOGENÉTICA.....	32
4.3. DIFERENCIAS POR SEXO E IMPACTO DEL ROL DE GÉNERO	34

5.	DISCUSIÓN	37
5.1.	BIOMARCADORES GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS.....	37
5.2.	EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA GUIADA POR FARMACOGENÉTICA	40
5.3.	SESGOS DE GÉNERO EN LA MEDICINA DEL DOLOR.....	42
6.	LIMITACIONES Y PROYECCIONES FUTURAS	44
6.1.	LIMITACIONES Y FORTALEZAS	44
6.2.	PROYECCIONES FUTURAS	45
6.2.1.	<i>Plataforma de Farmacogenética Aplicada a la Investigación.....</i>	46
6.2.2.	<i>Plataforma Mujer y Dolor: Grupo Farmacología.....</i>	47
7.	CONCLUSIONES.....	48
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	49
9.	ANEXOS.....	58
	ANEXO I: COMPENDIO DE PUBLICACIONES	58
	ANEXO II: ARTÍCULOS EN REVISIÓN.....	92
	ANEXO III: APROBACIÓN ÉTICA DE LOS PROYECTOS	111
	ANEXO IV: CUESTIONARIOS.....	122

ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo
AP	Atención Primaria
AS	Puntuación de actividad metabolizadora (en inglés, <i>Activity Score</i>)
CEII	Comité de Ética e Integridad en la Investigación
CEIm	Comité Ético de la Investigación con medicamentos
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
COMT	Gen codificante de la enzima Catecol-O-Metiltransferasa
CpG	Pares nucleótidos de Citosina y Guanina enlazados por fosfatos
CPIC	Consortio para la implementación clínica de la farmacogenética (en inglés, <i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium</i>)
CYP3A4	Gen codificante de la isoforma 3A4 del citocromo P450
CYP2C19	Gen codificante de la isoforma C19 del citocromo P450
CYP2D6	Gen codificante de la isoforma 2D6 del citocromo P450
DCNO	Dolor Crónico No Oncológico
DDEM	Dosis Diaria Equivalente de Morfina
DRD2	Gen codificante del receptor de dopamina 2 (en inglés, <i>Dopamine Receptor D2</i>)
EA	Eventos Adversos
EVA	Escala Visual Analógica
GPSq	Cuestionario del estado global del dolor (en inglés, <i>Global Pain State questionnaire</i>)
HADS	Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (en inglés, <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>)
HGUDrBA	Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante
HUI	Índice de utilidades en salud (en inglés, <i>Health Utility Index</i>)

IASP	Asociación internacional para el estudio del dolor (en inglés, <i>International Association for the Study of Pain</i>)
IIS	Instituto de Investigación Sanitaria
IP	Investigador Principal
ISABIAL	Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante
MC1R	Gen codificante del receptor de Melacortina 1
ME	Metabolizador Extensivo o Normal según <i>CYP2D6</i>
MI	Metabolizador Intermedio según <i>CYP2D6</i>
MP	Metabolizador Pobre o Lento según <i>CYP2D6</i>
MU	Metabolizador Ultrarrápido según <i>CYP2D6</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPRD1	Gen codificante del receptor opioide δ (en inglés, <i>Opioid Receptor δ</i>)
OPRK1	Gen codificante del receptor opioide κ (en inglés, <i>Opioid Receptor κ</i>)
OPRM1	Gen codificante del receptor opioide μ (en inglés, <i>Opioid Receptor μ</i>)
PGx	Farmacogenética
SF12	Cuestionario de salud de 12 ítems (en inglés, <i>Short Format health survey 12</i>)
SNP	Polimorfismos de un solo nucleótido (en inglés, <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
SNS	Sistema Nacional de Salud
TCOP	Trastorno por Consumo de Opioides de Prescripción
UDO	Unidad del Dolor
UMH	Universidad Miguel Hernández
UPV	Universidad Politécnica de Valencia

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación del dolor crónico según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) de 2019. Elaboración propia en base a la Organización Mundial de la Salud (2022).

Figura 2. Prevalencia del dolor crónico por sexo y edad. Adaptada de la Fundación Grünenthal y el Observatorio del Dolor de la Universidad de Cádiz (2022).

Figura 3. Factores que contribuyen a la variabilidad interindividual en la respuesta analgésica, incluyendo genes de los cuales se conoce su influencia en el manejo de opioides. Adaptada de Benjeddou y Peiró (2021).

Figura 4. Distinción entre “sexo” y “género”. Adaptada de Lancet Series (2019).

Figura 5. Variantes de genes clave en la farmacodinámica y farmacocinética de algunos fármacos opioides. Elaboración propia adaptada de Owusu Obeng *et al.* (2017).

Figura 6. Proporción de visitas al servicio de urgencias y hospitalizaciones según el fenotipo de *CYP2D6*. Adaptada de Takahashi *et al.* (2017).

Figura 7. Metilación del ADN como regulador de la expresión génica. Adaptada de Díaz-Lagares (2018).

Figura 8. El dogma de la biología molecular y su relación con las ciencias ómicas. Adaptada de la Fundación Instituto Roche (2019).

Figura 9. Diagrama de flujo de proyectos que incluyen el estudio de la interacción sexo/género y de las ciencias ómicas, en la respuesta analgésica con opioides. PGx: farmacogenética. TCOP: trastorno por consumo de opioides de prescripción. Elaboración propia Biorender.

Figura 10. Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la terapia personalizada, incluyendo el genotipo *vs.* rutina habitual. Elaboración propia Biorender.

Figura 11. Fases del proyecto que incluye el análisis del impacto del perfil genético/epigenético, el estudio de la implicación del sexo/género, junto con la evaluación del tratamiento guiado por farmacogenética en el manejo analgésico del dolor crónico. Elaboración propia Biorender.

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Recomendaciones terapéuticas para el tramadol basadas en el fenotipo *CYP2D6*.

Tabla 2. Recomendaciones terapéuticas para la codeína basadas en el fenotipo *CYP2D6*.

Tabla 3. Resumen de los proyectos vinculados a la presente Tesis Doctoral.

Tabla 4. Resumen de líneas futuras, proyectos y colaboraciones surgidas a raíz de esta Tesis Doctoral.

RESUMEN

Introducción: El Dolor Crónico No Oncológico (DCNO) es una de las principales afecciones graves de la salud, que afecta al 25 % de la población, siendo dos de cada tres personas que lo padecen mujeres. Existe una evidencia creciente que sugiere que los hombres y las mujeres difieren en su respuesta analgésica al dolor, lo cual puede ser debido a diversos factores biológicos y ambientales. La influencia de polimorfismos en genes clave, junto con las modificaciones epigenéticas, podrían ayudar a la comprensión de estas diferencias. Además, factores sociales y psicológicos asociados al género, como los roles de género, también podrían actuar como moduladores de la fisiopatología del dolor y la respuesta farmacológica. **Objetivo:** Analizar la interacción sexo/género en el DCNO, evaluando el impacto de la farmacogenética y la epigenética. **Metodología:** Se realizó un análisis retrospectivo de 250 pacientes con DCNO para estudiar la influencia de la metilación de los genes *OPRM1* (A118G) y *COMT* (G472A), y sus variantes genéticas, en la diferente respuesta analgésica entre sexos. A continuación, se inició un ensayo clínico en la Unidad del Dolor (UDO), donde se aleatorizó, en dos grupos distintos, a las personas con DCNO que iniciaban tratamiento con opioides: titulación guiada por genotipo *CYP2D6*, *OPRM1* y *COMT* ($n = 38$) vs. tratamiento habitual (control, $n = 22$). Por otro lado, se desarrolló un estudio observacional, cuyo propósito fue analizar los resultados guiados por el concepto de género, y las experiencias percibidas por hombres y mujeres con DCNO en relación con sus roles productivos y reproductivos ($n = 143$). Los estudios fueron aprobados por el Comité Ético de Investigaciones con medicamentos del centro. **Resultados:** Los análisis epigenéticos mostraron un impacto diferencial de la metilación de *OPRM1* en función del sexo, mostrando en el caso de las mujeres, una menor prevalencia del Trastorno por Consumo de Opioides de Prescripción (TCOP). Además, se encontró una interacción metilación/genotipo del gen *OPRM1* para la dosis de opioide requerida (DDEM). Por otro lado, los niveles de metilación de *COMT* se relacionaron negativamente con el alivio del dolor, la calidad de vida y algunos eventos adversos (EA). En el ensayo clínico, el grupo guiado por genotipo presentó un mayor alivio del dolor y una mejor calidad de vida, disminuyendo su requerimiento de opioides en comparación con el grupo control. En el estudio del impacto del género, las mujeres presentaron un mayor retraso en la derivación a la UDO (> 5 años), frente a los hombres, con más casos de ansiedad y una mayor prescripción de medicamentos sintomáticos. Las mujeres tuvieron un mayor impacto en su rol de “responsabilidades domésticas”, mientras que los hombres manifestaron un impacto significativo en el rol de “trabajo”. **Conclusiones:** Los resultados describen un nuevo papel regulador de *OPRM1* en la metilación del ADN, y brindan información adicional sobre la compleja regulación del TCOP. Cabe destacar los beneficios de la implementación de la farmacogenética en el manejo del dolor, aunque sería necesario evaluar su coste-efectividad. Asimismo, las diferencias entre hombres y mujeres, con relación al uso de recursos sanitarios, deberían analizarse en profundidad para mejorar la equidad en el manejo del dolor.

ABSTRACT

Introduction: Chronic Non-Cancer Pain (CNCP) is one of the major serious health conditions, affecting 25 % of the population, with two out of three people affected being women. Increasing evidence suggests that men and women differ in their analgesic response to pain, which may be due to a variety of biological and environmental factors. The influence of polymorphisms in key genes, together with epigenetic modifications, could help in understanding these differences. In addition, social and psychological factors associated with gender, such as gender roles, could also act as modulators of pain pathophysiology and pharmacological response. **Objective:** Analyze the sex/gender interaction in CNCP, assessing the impact of pharmacogenetics and epigenetics. **Methodology:** A retrospective analysis of 250 patients with CNCP was performed to study the influence of *OPRM1* (A118G) and *COMT* (G472A) genes DNA methylation and their genetic variants, on the different analgesic response between sexes. A clinical trial was then initiated in the Pain Unit (PU), where people with CNCP, who started opioid treatment, were randomized into two different groups: treatment guided by *CYP2D6*, *OPRM1* and *COMT* genotype ($n = 38$) vs. usual treatment (control, $n = 22$). Simultaneously, an observational study was conducted to analyze gender-guided outcomes and the perceived experiences of women and men with CNCP in relation to their productive and reproductive roles ($n = 143$). These studies were approved by the center's Drug Research Ethics Committee. **Results:** Epigenetic analyses showed a differential impact of *OPRM1* methylation according to sex, which was associated with fewer cases of Opioid Use Disorder (OUD) in women. Moreover, a methylation/genotype interaction of the *OPRM1* gene was also found for the required opioid dose (MEDD). On the other hand, *COMT* methylation levels were negatively correlated with pain relief, quality of life and some adverse events (AE). In the clinical trial, the genotype-guided group presented better pain control and quality of life, decreasing their opioid requirement, compared to the control group. In the study of the impact of gender, women presented a significantly longer delay in the referral to the PU (> 5 years), with more cases of anxiety and a higher prescription of symptomatic medications, compared to men. Women had a greater impact on their “domestic responsibilities” role, while men manifested a significant impact on their “work” role. **Conclusions:** The results describe a novel regulatory role of *OPRM1* in DNA methylation and provide additional information on the complex regulation of the OUD condition. The benefits of implementing pharmacogenetics in pain management are noteworthy, although its cost-effectiveness would need to be evaluated. Likewise, the differences between men and women, in relation to the use of healthcare resources, should be analyzed in depth to improve equity in pain management.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Dolor crónico no oncológico

El dolor es una experiencia universal y compleja, que ha sido objeto de atención e investigación a lo largo de la historia humana. Según la definición recientemente actualizada por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), **el dolor se describe como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada, o similar a la asociada, con daño tisular real o potencial”** [1]. En la literatura se han documentado diferentes maneras de categorizar el dolor, existiendo criterios tales como la fisiopatología, etiología, localización o duración [2]. Según este último aspecto, el dolor puede clasificarse en agudo o crónico. El dolor agudo constituye mayoritariamente un síntoma o manifestación de una lesión tisular, mientras que, **el dolor crónico** se considera una patología en sí mismo, con una **duración de al menos tres meses**, y se trata de una enfermedad altamente incapacitante, que afecta a nivel físico, psicológico, social, familiar y económico [3].

Existen otros criterios que han permitido subclassificar el dolor crónico (Figura 1). En este sentido, cuando éste no está asociado a una enfermedad oncológica, se denomina **dolor crónico no oncológico (DCNO)** [4].

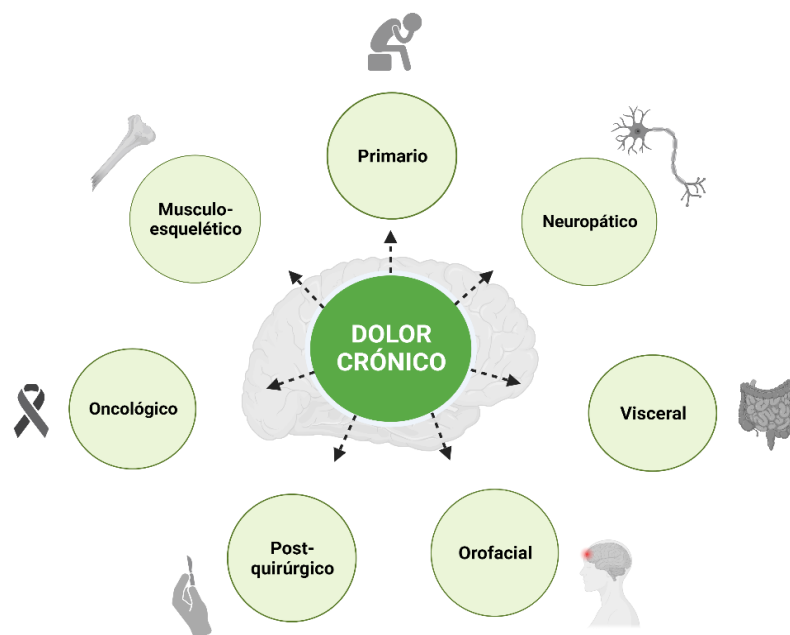


Figura 1. Clasificación del dolor crónico según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) de 2019. Elaboración propia en base a la Organización Mundial de la Salud (2022) [5].

1.1.1. Prevalencia del DCNO

El **dolor crónico** representa un desafío significativo para la salud pública, ya que **afecta al 20 % de la población mundial** [6]. En Europa, entre los años 2006 y 2011 se estimó que alrededor del 19 % de la población sufría de dolor crónico (~140 millones de personas en la actualidad), lo que refleja su amplia repercusión en el continente [7,8]. En el caso específico de España, diferentes estudios realizados entre los años 2011 y 2016, estimaron que la incidencia del dolor crónico en la población es cercana al 17 – 18 % [9,10]. Posteriormente, en el año 2022, la Fundación Grünenthal y el Observatorio del Dolor de la Universidad de Cádiz, elaboraron el “Barómetro del dolor crónico en España”, donde señalan que la cifra es del 25,9 %. Además, también señalan, que **las mujeres son más propensas que los hombres a experimentar dolor crónico**, al igual que la **prevalencia general del dolor crónico aumenta con la edad**, siendo mayor en personas entre 55 y 75 años (Figura 2) [11].

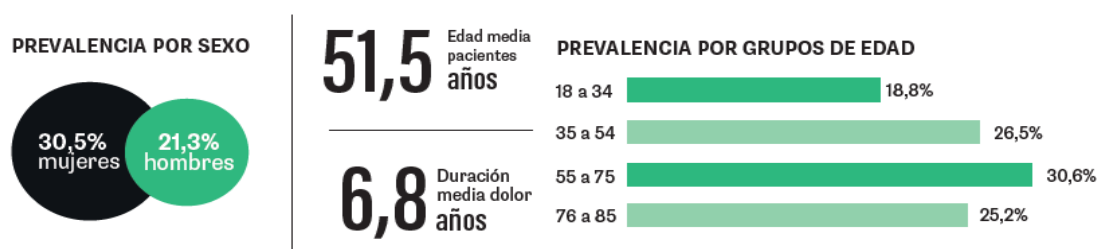


Figura 2. Prevalencia del dolor crónico por sexo y edad. Adaptada de la Fundación Grünenthal y el Observatorio del Dolor de la Universidad de Cádiz (2022) [12].

Estudios recientes estiman que el **65 % de pacientes** con dolor crónico en España, 5,2 millones de personas, sufren de **dolor crónico discapacitante**, mientras que solo el 35 % presenta dolor crónico no discapacitante [13]. En el año 2017, la Encuesta Nacional de Salud analizó los principales problemas de salud a nivel nacional, destacándose entre las patologías asociadas al dolor crónico el dolor lumbar (19,7 %), la artrosis (18,2 %), el dolor cervical (15,8 %) y la migraña (9,5 %) [14].

La tendencia al **envejecimiento de la población**, especialmente notoria en España por su elevada esperanza de vida, podría suponer un **futuro incremento del impacto de la enfermedad de dolor crónico** a nivel sociosanitario y económico. Debido a ello, es fundamental el adecuado reconocimiento y valoración de la enfermedad, así como el fomento de la prevención y el abordaje asistencial [15].

1.1.2. Abordaje terapéutico del DCNO

El abordaje del DCNO generalmente implica un **enfoque multidisciplinario**, incluyendo estrategias tanto farmacológicas como no farmacológicas (terapias físicas, psicológicas, cambios en el estilo de vida y técnicas de manejo del estrés). La meta es promover el bienestar general del paciente, aliviando el dolor en la medida de lo posible, y mejorando la funcionalidad, por lo que se aconseja una evaluación integral de cada situación para guiar, de la mejor forma posible, la toma de decisiones terapéuticas [16,17]. Sin embargo, su manejo presenta un **desafío terapéutico significativo**, ya que menos del 10 % de los pacientes son atendidos en unidades especializadas, y el 40 % de ellos no recibe ningún tratamiento analgésico. Incluso entre aquellos que sí reciben tratamiento, **cerca del 64 % no logra controlar satisfactoriamente su dolor**, debido a la falta de efectividad o a problemas relacionados con la seguridad de los medicamentos analgésicos [18–21]. La falta de un tratamiento adecuado conlleva una disminución de la calidad de vida, una menor productividad, la aparición de síntomas y enfermedades psiquiátricas (depresión, insomnio, ansiedad) y un mayor riesgo de suicidio [22]. Además, el dolor crónico no solo impacta de forma negativa en la calidad de vida de las personas que lo padecen, sino que también genera una carga económica para los sistemas de salud, con un **costo estimado en 16.000 millones de euros anuales en España**, un 2,5 % del Producto Interior Bruto [23].

Dentro de las opciones farmacológicas se encuentran los analgésicos opioides, no opioides y coadyuvantes (utilizados para prevenir o tratar los efectos secundarios de los analgésicos o potenciar su capacidad de analgesia) [24]. En general, **la terapia con opioides constituye un componente básico en el plan de manejo de los pacientes con DCNO** [25]. Aunque estos medicamentos son ampliamente utilizados para el alivio del dolor, la manera en que cada individuo responde a ellos puede variar significativamente, existiendo grandes diferencias en la respuesta analgésica por parte de los pacientes.

1.1.3. Variabilidad interindividual en la respuesta analgésica

La variabilidad en la respuesta analgésica a los opioides es un fenómeno comúnmente observado en la práctica clínica, y aunque todavía no se comprenden completamente sus causas, se sabe que **factores intrínsecos y extrínsecos** al paciente desempeñan un papel importante en la respuesta al dolor (Figura 3).

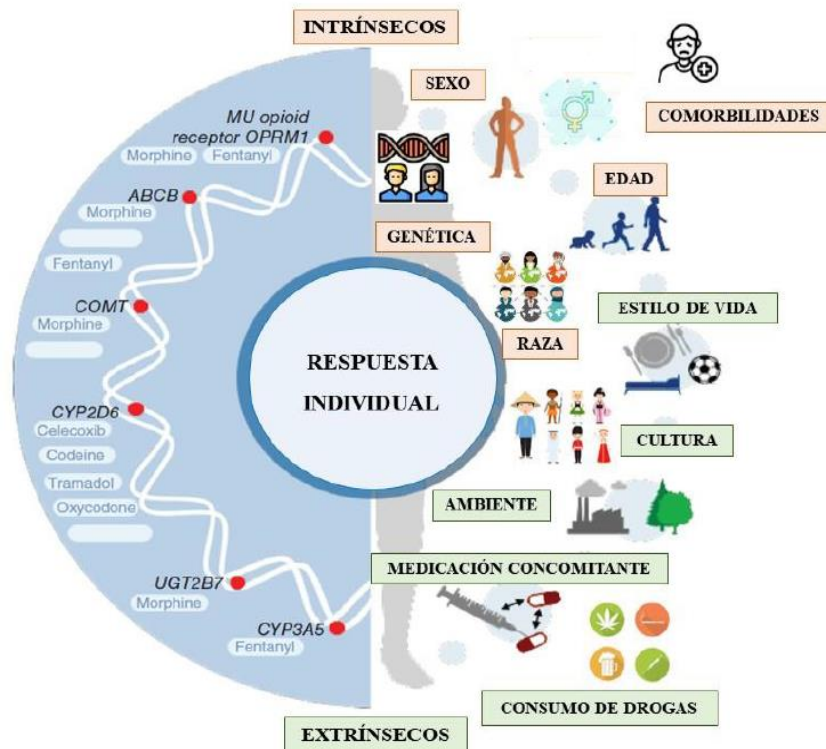


Figura 3. Factores que contribuyen a la variabilidad interindividual en la respuesta analgésica, incluyendo genes de los cuales se conoce su influencia en el manejo de opioides. Adaptada de Benjeddou y Peiró (2021) [26].

Estos factores, junto con las características individuales, pueden condicionar y modificar la respuesta a los fármacos. Por lo tanto, es crucial utilizar un **enfoque personalizado** en el desarrollo del plan terapéutico de cada paciente, ya que la evolución del tratamiento dependerá de las características únicas de cada individuo. En este sentido, los factores intrínsecos, como **la genética y el sexo biológico**, han sido estudiados en profundidad, mientras que, a nivel externo, factores menos estudiados como **el género, el entorno y el consumo de medicación concomitante**, también pueden influir en la respuesta a los medicamentos prescritos.

1.2. Interacción sexo y género

En este contexto, es fundamental comprender la diferencia entre sexo y género. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), **el concepto “sexo” hace referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres**, es decir, al conjunto de atributos biológicos como los cromosomas, la expresión génica, los niveles hormonales y la anatomía reproductiva/sexual. De acuerdo con esta descripción, la OMS considera que “hombre” y “mujer” son categorías de sexo.

Por otro lado, el “género” se refiere a los roles, conductas, actividades y atributos **construidos socialmente**, que una cultura determinada considera apropiados para **hombres y mujeres**, siendo sus categorías “masculino” y “femenino”. Influye en como las personas se ven a sí mismas y a los demás, y en cómo actúan e interactúan. El género es, por tanto, otro factor para tener en cuenta en la personalización del tratamiento del dolor, ya que, junto al sexo, nos moldean tanto interna como externamente, influenciando nuestra biología y comportamiento (Figura 4).

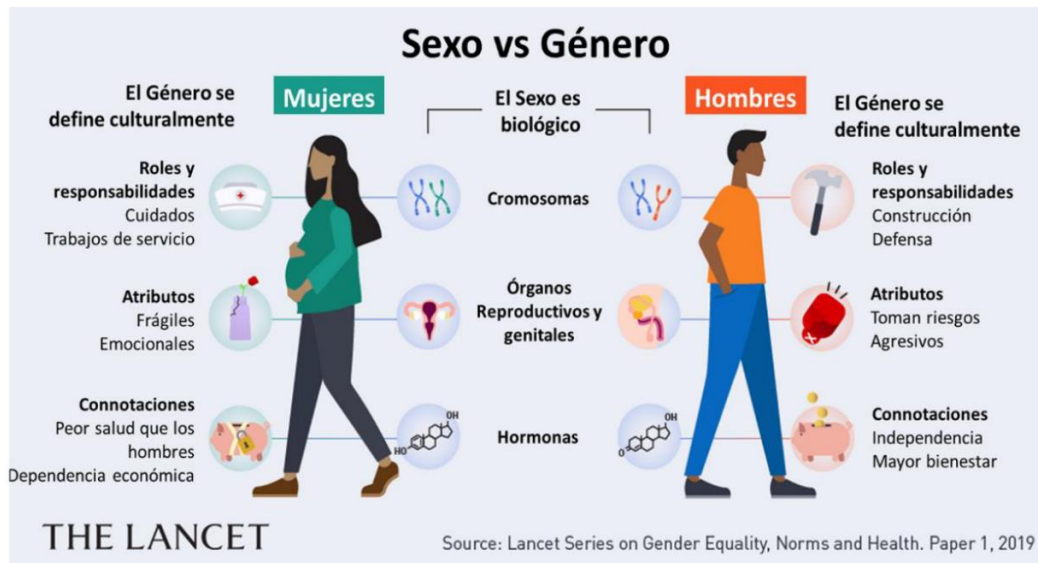


Figura 4. Distinción entre “sexo” y “género”. Adaptada de Lancet Series (2019) [27].

La comprensión y distinción de estos conceptos plantea dificultades, ya que con frecuencia se han utilizado de manera indistinta. En ciertas ocasiones, se ha utilizado el término “género” como una forma de sustituir educadamente al término “sexo”, lo cual ha influido en cómo los prejuicios culturales en torno a hombres y mujeres han condicionado las teorías científicas [28]. Teniendo en cuenta la importancia de esta variable, resulta fundamental que los investigadores sean conscientes de que estos términos no pueden ser empleados de manera intercambiable, ya que presentan notables disparidades. Si el aspecto sociocultural es relevante para un estudio, se podría incorporar tanto la asignación de sexo al nacer como la identidad de género en el registro de datos, ampliando las opciones de respuesta más allá de “masculino” y “femenino”, y de esta manera, reconocer y valorar la diversidad en la manifestación de género [29].

Otra cuestión para tener en cuenta es **la perspectiva de “género” en la investigación biomédica**, la cual permite analizar cómo las construcciones sociales y biológicas influyen de manera distinta en el fenómeno estudiado según el sexo. Desde esta perspectiva, se

resaltan los roles tradicionales que implican relaciones de poder y subordinación entre hombres y mujeres, además de destacar los diversos niveles de exposición a ellos, muchas veces relacionados, por ejemplo, con la predisposición a padecer enfermedades que se manifiestan de formas diferentes [30].

Es crucial que se tomen en cuenta estas diferencias desde el inicio de la formación profesional, ya que es en ese momento cuando se adquieren muchas de las herramientas necesarias para la investigación. En relación con esto, Miller *et al.* (2013) recalcan la necesidad de desarrollar estrategias para incorporar estos conceptos en los planes de estudios profesionales de la salud, distinguiendo “sexo” de “género”, y que las autoridades, docentes y estudiantes de las universidades, tengan claras las diferencias entre estos conceptos, así como sus implicaciones en el campo de la medicina y la salud [25].

1.2.1. Diferencias de sexo en el dolor crónico

Los datos presentes en la literatura sugieren que hombres y mujeres pueden diferir en su respuesta frente al dolor, posiblemente debido a la **diferente modulación del sistema opioide endógeno y a las hormonas sexuales**. En España, **dos de cada tres pacientes con dolor crónico son mujeres**, principalmente entre los 45 – 64 años [31]. Además, muchos estados de dolor crónico son más comunes y/o agresivos en mujeres, como, por ejemplo, la presencia de migrañas, o un mayor dolor en enfermedades reumáticas. Incluso, se han registrado **efectos inmunológicos, genéticos y epigenéticos** causados por la herencia y la dosificación desigual de los genes ubicados en los cromosomas X e Y [32]. Esta diferencia en la respuesta al dolor no solo es debida a estos factores, más o menos obvios, sino también a posibles **diferencias farmacológicas** en la unión de los receptores opioides μ y κ del sistema nervioso central, así como a la actividad del citocromo P450, lo que sugiere que los fármacos se metabolizan más rápidamente en las mujeres [33], afectando directamente a los niveles farmacocinéticos de los analgésicos (concentración plasmática del fármaco) y a su respuesta analgésica.

En lo que respecta al modelo de tolerancia, diversos estudios han evidenciado una **mayor incidencia de eventos adversos (EA) de naturaleza gastrointestinal, psiquiátrica y neurológica en el caso de las mujeres**, algunos asociados a los fenotipos del gen *CYP2D6*, lo cual podría tener un impacto considerable en su bienestar y calidad de vida [34,35]. Estas diferencias según el sexo han sido sistemáticamente obviadas, y no son tenidas en cuenta en la atención médica actual.

1.2.2. Sesgos de género en la medicina del dolor

La Sociedad Americana de Mujeres Médicas define **sesgo de género** como “**la diferencia en el tratamiento de hombres y mujeres con un mismo diagnóstico clínico, pudiendo tener consecuencias positivas, negativas o neutras para la salud de estos**” [36]. Las evidencias muestran que, hoy en día, dichas diferencias persisten en la asistencia sanitaria de nuestro país, tanto en el esfuerzo terapéutico como en el diagnóstico, generando retrasos o incluso errores diagnósticos [37–40].

El **retraso en el diagnóstico** de enfermedades en las mujeres ha sido documentado en varios estudios [41]. El dolor, en particular, tiende a ser peor detectado en las mujeres, pudiendo llegar a ser confundido en algunas ocasiones, como es el caso de la espondiloartritis, donde hay una diferencia de 2 años en el diagnóstico entre hombres y mujeres, ya que se suele confundir con la fibromialgia u otras patologías [42].

Además, se ha observado que **las mujeres son menos propensas a recibir las mismas intervenciones médicas y procedimientos invasivos que los hombres**, experimentando a menudo, una falta de reconocimiento y subestimación de sus síntomas por parte de los profesionales de la salud, que puede tener consecuencias negativas en términos de empeoramiento de los síntomas, disminución de la calidad de vida y mayores costos para el sistema de salud. Es decir, a igual necesidad sanitaria, la utilización de recursos sanitarios, tasas de readmisión hospitalaria y aplicación de procedimientos terapéuticos, suele ser superior en los hombres, mientras que en las mujeres persiste una mayor prescripción de fármacos sintomáticos como psicótropos o analgésicos. Además, en estos medicamentos tampoco se ha analizado la influencia de las fluctuaciones hormonales femeninas donde, aparte de su efecto en aspectos farmacocinéticos, puede haber cambios en los neurotransmisores centrales, incluso en el número y la sensibilidad de los receptores [43].

Por otro lado, también se ha encontrado que **el género del paciente puede influir en la percepción del dolor por parte del personal sanitario**, que puede llevar a diferencias en la medicación prescrita entre hombres y mujeres. Además, las diferentes narrativas entre pacientes de diferentes géneros podrían suponer un factor diferencial y, por tanto, a tener en cuenta por parte del personal sanitario, implicando un esfuerzo diagnóstico y terapéutico diferente entre hombres y mujeres ante la misma necesidad sanitaria [44]. Por dichas razones, estas diferencias deben ser analizadas para mejorar su comprensión y poder realizar un diagnóstico precoz que mejore el pronóstico de la enfermedad.

Estos sesgos en la investigación generan un círculo vicioso que resta importancia a las cuestiones de género en la salud y perpetúa su descuido, provocando una desigual atención sanitaria. **Mejorarlos depende tanto de los profesionales sanitarios** (la interpretación de los signos y síntomas, y la valoración de la gravedad inicial) **como de incrementar el conocimiento de los condicionantes biológicos y de género (socioculturales)**. La incorporación del enfoque de género en la atención médica es, por tanto, fundamental para el desarrollo de herramientas de investigación que puedan detectar los factores de riesgo y abordarlos con intervenciones eficaces. Estos factores pueden contribuir a un estado de salud más desfavorable, que suele ser informado con mayor frecuencia por las mujeres, especialmente en el caso de las personas mayores. Esto se refleja en la disminución de la movilidad, el aumento del dolor y los trastornos del sueño [45].

1.3. Farmacogenética y medicina de precisión

La **farmacogenética (PGx)** es la disciplina científica orientada al estudio de los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad de la respuesta interindividual a los medicamentos [46]. Las variantes genéticas implicadas en la PGx se heredan comúnmente a través de polimorfismos, que son pequeños cambios de un solo nucleótido (SNP) en la secuencia del ADN [47]. Si bien la mayoría de los SNP no tienen ningún impacto en la función de las proteínas, algunos pueden predisponer a enfermedades y/o respuestas a fármacos (fenotipo), tanto en su eficacia como en su seguridad.

Por otro lado, **la medicina de precisión es una herramienta valiosa en la práctica clínica, que consiste en ajustar el tratamiento en función de las necesidades específicas de cada paciente**, en lugar de tratar a todos como si compartieran características idénticas. En este sentido, las pruebas genómicas pueden utilizarse para conocer mejor la composición genética del paciente, ayudando a los médicos a entender cómo reaccionarán determinados medicamentos con la química de su organismo. Además, puede ayudarles a determinar si existen antecedentes familiares de ciertas enfermedades o afecciones, que podría guiar las decisiones de tratamiento futuras [48].

Hasta la fecha, se ha registrado **información genética relevante de más de 300 fármacos**, relacionada con biomarcadores que influyen en aspectos como la exposición al medicamento, la variabilidad en la respuesta clínica, el riesgo de efectos adversos, la dosificación adecuada, los mecanismos de acción y los objetivos terapéuticos específicos [49].

Actualmente, en el caso del tratamiento del dolor con opioides, nos encontramos en un punto donde es más importante que nunca conseguir que la terapia no sea solamente efectiva, sino también segura. Además, es necesario disponer de guías terapéuticas en la rutina médica para adaptar o prescribir el opioide adecuado al paciente, optimizando al máximo el tratamiento.

Así pues, en el campo del dolor, los genes que codifican **receptores opioides** (*OPRM1*, *OPRD1*, *OPRK1*), **transportadores de membrana** (*ABCB1*, *SLCO1A2*), **moléculas implicadas en la transmisión del impulso nervioso** (*COMT*, *MC1R*, *DRD2*), y **enzimas relacionadas con el metabolismo de los opioides** (*CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP2C19*) desempeñan un papel fundamental [50]. Para que los opioides puedan llevar a cabo su función específica, estos deben de poder atravesar en primer lugar la barrera hematoencefálica. Este paso está regulado por proteínas transportadoras, como la P-glicoproteína, la cual es codificada por el gen *ABCB1* [51]. Cuando el opioide llega al receptor, éste inhibe la transmisión del dolor a través de una cascada de señalización intracelular que incluye la interacción con otros sistemas, como el catecolaminérgico, donde la Catecol-O-Metiltransferasa, codificada por el gen *COMT*, interviene en su metabolismo [52].

En la Figura 5 se muestra un resumen de los genes más estudiados, así como la influencia de algunos de sus polimorfismos en diferentes opioides, incluyendo en su caso, recomendaciones terapéuticas.

Polimorfismo en el gen	Opiáceos con efecto polimorfismo dependiente	Terapia individualizada: dónde estamos?
	<ul style="list-style-type: none"> • CODEÍNA • TRAMADOL 	 Efecto conocido Guía disponible para la clínica <i>"Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines"</i> 
	<ul style="list-style-type: none"> • MORFINA 	 Evidencias existen, sugiriendo adopción clínica  Faltan guías revisadas por pares
	<ul style="list-style-type: none"> • OXICODONA • HIDROCODONA 	 Evidencias débiles
	<ul style="list-style-type: none"> • FENTANILO 	 No hay guías Más estudios necesarios

Figura 5. Variantes de genes clave en la farmacodinámica y farmacocinética de algunos fármacos opioides. Elaboración propia adaptada de Owusu Obeng *et al.* (2017) [53].

Aunque se han examinado numerosas variantes genéticas en el campo del dolor, el enfoque principal de esta investigación se centró en analizar la influencia de las variaciones en los genes ***OPRM1***, ***COMT*** y ***CYP2D6***. El estudio de estas modificaciones genéticas, que afectan a la respuesta analgésica, nos permite avanzar hacia un enfoque de tratamiento personalizado, adaptado a las necesidades individuales de cada paciente [54].

1.3.1. Receptor opioide μ (gen ***OPRM1***)

El gen *OPRM1* codifica el **receptor opioide μ** , el cual es la **principal diana molecular para la analgesia**. Este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 6q24-q25, formado por 4 exones y 3 intrones [55]. Se han descrito más de 250 SNP de este gen, los cuales han sido candidatos primarios para demostrar la influencia genética en la respuesta analgésica a opioides. **El SNP más estudiado en el campo del dolor es el A118G (rs1799971)**, que consiste en el cambio de una adenina por una guanina en la posición 118, lo cual conduce a la pérdida de un sitio de N-glicosilación en la región extracelular [56]. Se estima que la prevalencia de este polimorfismo es de entre el 10 – 32 % de la población, siendo la distribución de los alelos diferente en función de la etnia. Por ejemplo, en la población europea, la frecuencia del SNP es del 16 %, mientras que en asiáticos es del 50 %, en africanos del 3 % y en americanos del 5 % [57].

A nivel molecular, se ha observado que la presencia del polimorfismo provoca una mayor afinidad por la β -endorfina, en comparación con la variante natural (*wild type*) [58], dando lugar a un descenso en la percepción de la intensidad del dolor y a una menor respuesta cortical al estímulo doloroso en homocigotos G. Si bien es cierto que, en ciertas investigaciones, se ha podido observar cómo los portadores del alelo G requirieron mayores dosis de morfina o fentanilo para conseguir un nivel de analgesia similar al de otros individuos [59,60].

En estudios previos, los portadores del genotipo *OPRM1* – AA nativo informaron de un mayor número de eventos adversos (EA), particularmente del sistema gastrointestinal [34]. Por otro lado, también se ha sugerido que ser portador del alelo G puede representar un importante factor de riesgo para el abuso de sustancias. Varios estudios han establecido una conexión significativa entre los adultos portadores del alelo G y un mayor riesgo de desarrollar dependencia a los opioides [61,62]. Se ha observado que el SNP rs1799971 regula de forma diferencial la señalización opioide y la posterior liberación de dopamina en las

regiones del sistema de recompensa en los individuos homocigotos para el alelo A, en comparación con el alelo G [63].

1.3.2. Enzima Catecol O-Metiltransferasa (gen *COMT*)

La estimulación de los receptores opioides bloquea la transmisión del dolor mediante una serie de procesos de señalización interna, que involucran la interacción con otros sistemas, como el sistema catecolaminérgico. Es en este punto donde interviene el **gen *COMT***, el cual codifica para la **enzima Catecol-O-Metiltransferasa**. Esta enzima participa en el proceso de **degradación de las catecolaminas**, un grupo de neurotransmisores entre los que se puede encontrar la adrenalina, noradrenalina y dopamina. Este gen está situado en el brazo largo del cromosoma 22q11.21, siendo uno de sus **polimorfismos más estudiados el G472A (rs4680)**. Esta variante se traduce en una sustitución de un residuo de valina por metionina en el codón 158 (Val158Met) [64].

La presencia del SNP G472A se ha asociado con una reducción de la enzima COMT (hasta cuatro veces inferior) comparado con la variante *wild type* [65]. Además, también se ha podido observar que la presencia de este polimorfismo está asociada con una disminución de la respuesta del sistema opioide y una mayor densidad de receptores μ , que puede conducir a una mayor efectividad, sobre todo relacionada con la morfina y el fentanilo [66,67]. Dicho efecto es mayor en aquellos pacientes que presentan el polimorfismo A118G en el gen *OPRM1*, necesitando menor requerimiento de dosis para alcanzar el alivio del dolor [68].

1.3.3. Fenotipo metabolizador citocromo P450 (gen *CYP2D6*)

El **complejo enzimático citocromo P450**, codificado por el **gen *CYP2D6***, es **responsable de metabolizar entre el 20 – 25 % de los fármacos**. El metabolismo de los fármacos analgésicos puede suceder por reacciones de fase 1 (reacciones de conjugación con metabolitos más fáciles de excretar por vía renal o hepática, p.e. morfina) y/o reacciones de fase 2 (reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis, p.e. tramadol). En esta última fase están involucradas las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP3A4 y CYP2D6 [69].

El gen *CYP2D6* presenta un elevado número de polimorfismos y permite la expresión de varios fenotipos según su actividad metabolizadora o **“Activity Score” (AS): metabolizador pobre o lento (MP), metabolizador extensivo o normal (ME), y metabolizador ultrarrápido (MU)**. Estos fenotipos resultan de la combinación de los

distintos alelos simples (*2, *3, *4, *6, *10, *17, *29, *35, *41), las duplicaciones del gen, la presencia o ausencia del alelo *5 (3.5 kb) y las variaciones en el número de copias del gen (xN). Existen más variantes a lo largo del gen, pero su interpretación y aplicación para la práctica clínica no está validada.

Las recomendaciones descritas en la literatura previa se realizan utilizando el sistema de puntuación AS [70]. Para calcular esta puntuación, los alelos se agrupan según su funcionalidad, asignándose un valor a cada alelo: alelos no funcionales (*3, *4, *5 y *6, otorgan una puntuación igual a 0), alelos de función disminuida (0,25 para el caso de *10, y 0,5 para *17, *29 y *41), alelos de función normal (*1, *2 y *35, tienen un valor de 1) y alelos de función incrementada (*1xN, *2xN y *35xN, otorgan una puntuación de 2). Dicha clasificación da lugar a los tres perfiles metabolizadores mencionados anteriormente: **MP**, los cuales poseen dos alelos no funcionales que otorgan una **actividad nula a la enzima**, esto significa menores niveles del metabolito activo, lo que provoca **una menor efectividad analgésica** [71]; **ME**, entre los que se incluyen aquellos con una **actividad normal** de la enzima; y por último **MU**, que son aquellos que tienen varias copias del gen, siendo la **actividad superior a la normal**, por lo que presentan **mayores niveles de la molécula activa** más rápidamente. En este caso, el metabolismo de diversos opioides podría ser **más eficiente, requiriendo menores dosis analgésicas** [72], sin embargo, este fenotipo **sería más propenso a la toxicidad opioide**, incluyendo la aparición de EA [73].

El estudio de este gen es relevante, sobre todo, por el uso concomitante de inhibidores de la enzima citocromo P450 (paroxetina, fluoxetina y bupropión) o inductores (carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), lo que podría contrarrestar el efecto clínico o desencadenar efectos secundarios de analgésicos, de la misma manera que las diferencias genéticamente determinadas en el metabolismo de muchos opioides mediado por *CYP2D6* [26,74]. En la Figura 6, se muestra la proporción de hospitalizaciones y visitas al servicio de urgencias según el fenotipo de *CYP2D6*. Se observa que, a pesar de que ambos grupos (MP y MU) tienen la misma probabilidad de acudir a los servicios de urgencias, los pacientes MU tienen un mayor riesgo de ingreso hospitalario. Esto podría ser debido a la generación de EA, a consecuencia de una mayor concentración de fármacos en el organismo [75].

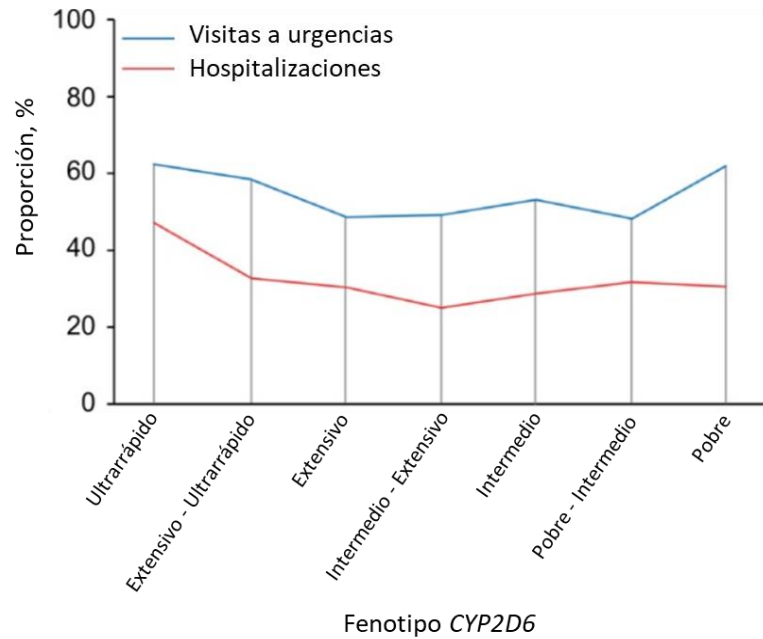


Figura 6. Proporción de visitas al servicio de urgencias y hospitalizaciones según el fenotipo de *CYP2D6*. Adaptada de Takahashi *et al.* (2017) [76].

No obstante, además de la configuración genotípica, la actividad de la enzima *CYP2D6* también está regulada por **factores fisiológicos** (ciclo menstrual, embarazo) **patológicos** (enfermedad hepática, inflamación) y/o **ambientales** (tabaco, alcohol). Además, la expresión, y por tanto la actividad de esta enzima, puede estar influenciada por **factores epigenéticos**, por ejemplo, la hipermetilación del ADN o las modificaciones de histonas, que pueden inactivar la transcripción del gen *CYP2D6*, reprimiendo su expresión. A su vez, como se ha comentado anteriormente, es bien sabido que un **gran número de sustratos de la enzima CYP2D6 tienen la capacidad de inhibirla**, por lo que la comedición con estos inhibidores podría causar interacciones fármaco-fármaco, muchas de las cuales han sido observadas en la práctica clínica [70]. Estos factores, junto con el alto nivel de polimorfismos, implican una alta modularidad de esta enzima, la cual se postula como la principal causa de las diferencias observadas en la respuesta al metabolismo de fármacos analgésicos [77].

1.3.4. Recomendaciones farmacogenéticas

La actualización más reciente de las directrices clínicas para el uso de opioides, implantadas por el “**Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium**” (CPIC) en 2021, ha establecido guías terapéuticas en los genes *CYP2D6*, *OPRM1* y *COMT* [78]. De estos tres genes, únicamente se establecen pautas clínicas con nivel de recomendación alto

para el gen *CYP2D6*, en relación con los opioides tramadol y codeína (Tabla 1 y 2), debido a que la evidencia es insuficiente para los genes *OPRM1* y *COMT*.

Tabla 1. Recomendaciones terapéuticas para el tramadol basadas en el fenotipo *CYP2D6*.

Fenotipo	Implicaciones	Recomendaciones
Ultrarrápido	Aumento de la conversión a O-desmetiltramadol (M1) que conduce a un mayor riesgo de toxicidad	Evitar su uso debido a toxicidad Estar alerta a los EA
Normal	Conversión normal a M1	Usar la dosis específica por edad o peso
Intermedio	Conversión reducida a M1 que conduce a una menor analgesia	Usar la dosis recomendada en la etiqueta Estar alerta a la falta de eficacia
Pobre	Conversión muy reducida a M1 que conduce a una analgesia reducida	Evitar su uso debido a la falta de eficacia Estar alerta por alivio insuficiente

Tabla 2. Recomendaciones terapéuticas para la codeína basadas en el fenotipo *CYP2D6*.

Fenotipo	Implicaciones	Recomendaciones
Ultrarrápido	Aumento de la conversión a morfina, incluso en dosis bajas, que aumenta el riesgo de toxicidad	Evitar su uso debido a toxicidad Estar alerta a los EA
Normal	Formación prevista de morfina	Usar la dosis específica por edad o peso
Intermedio	Conversión reducida a morfina, por lo general sin significado analgésico clínico	Usar la dosis recomendada en la etiqueta Estar alerta a la falta de eficacia
Pobre	Conversión reducida a morfina que causa menor analgesia, con EA centrales persistentes (sedación, náuseas, xerostomía)	Evitar su uso debido a la falta de eficacia Estar alerta por alivio insuficiente

1.4. Impacto de la epigenética

La **epigenética** es la ciencia que estudia el conjunto de **modificaciones reversibles del ADN** o de las proteínas asociadas al ADN, que actúan como elementos funcionales de regulación de la expresión génica de una célula [79]. Se trata por tanto de modificaciones, como la **metilación de la secuencia del ADN** (islas Citosina – Guanina, CpG), la acetilación de histonas o la expresión de microARNs (miRNAs), entre otras, que establecen qué se transcribe y qué no, influyendo en el destino celular [80].

En los últimos años, ha crecido la evidencia de que **los mecanismos epigenéticos juegan un papel importante en las enfermedades consideradas multifactoriales**. Se ha visto que factores del entorno (el consumo de tabaco, la alimentación o el nivel de actividad física) incrementan la susceptibilidad a sufrir ciertas enfermedades, siendo las alteraciones epigenéticas una vía plausible para explicar la conexión entre los factores ambientales y las modificaciones en la expresión de los genes que pueden desembocar en una enfermedad [81].

La búsqueda bibliográfica del término “genética y dolor” en Pubmed, da como resultado 38.083 artículos, de los cuales, 7.321 son revisiones. Sin embargo, la misma búsqueda con las palabras “epigenética y dolor”, da como resultado 1.152 artículos, de los cuales 414 son revisiones (junio 2023). Esto es indicativo de **la escasez de investigaciones sobre el impacto de la epigenética en el dolor**. A pesar de que existe una mayor cantidad de información relacionada con la genética del dolor, el campo de la epigenética también puede proporcionar información de gran utilidad para la investigación en esta área [82].

1.4.1. Metilación del ADN

La **metilación del ADN** es una de las modificaciones epigenéticas más estudiadas [83], e implica la adición de grupos metilo a la molécula de ADN, específicamente a las citosinas en posición 5 de los sitios CpG (Citosina – Guanina). Esta modificación química, generalmente **asociada con la represión de la transcripción, puede afectar a la expresión génica** [84] (Figura 7).

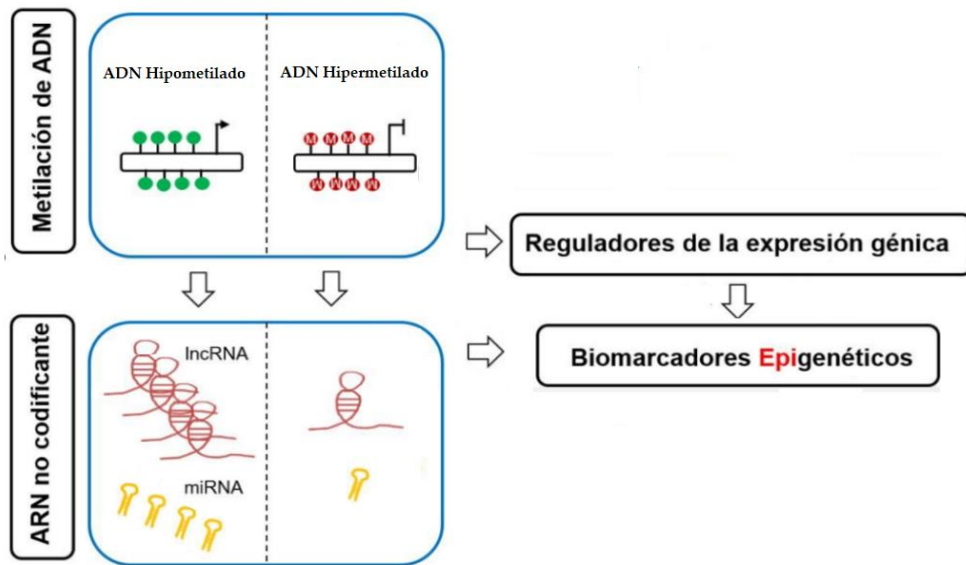


Figura 7. Metilación del ADN como regulador de la expresión génica. Adaptada de Díaz-Lagares (2018) [85].

En estudios sobre el dolor crónico, se han observado **cambios en los patrones de metilación del ADN en regiones específicas del genoma**. Estos cambios pueden alterar la expresión de genes relacionados con la transmisión del dolor, la respuesta inflamatoria y la plasticidad neuronal [86].

Por otro lado, se han encontrado evidencias de que la metilación del ADN puede regular la expresión del receptor opioide μ (gen *OPRM1*) en el sistema nervioso central. El aumento de la metilación en la región promotora de este gen ha sido asociada con una disminución en la expresión del receptor opioide μ , y una menor eficacia de los opioides en el tratamiento del dolor crónico, que provoca una mayor experiencia del dolor [87]. También se ha observado un aumento de la metilación en el gen *OPRM1* en adictos a opioides, habiéndose identificado además un aumento de estas islas en la posición +117 del SNP A118G en los pacientes que presentan el alelo G [88,89]. Por otro lado, también podemos encontrar en la literatura estudios en los que se ha visto que los patrones de metilación en la variante genética G472A del gen *COMT*, modifican la regulación de su expresión [90].

Si bien la metilación del ADN y su relación con el dolor crónico aún se está investigando en profundidad, los estudios sugieren que los cambios epigenéticos, como la metilación anómala del ADN, pueden desempeñar un papel importante en la fisiopatología y el mantenimiento del dolor crónico. La comprensión de estos mecanismos epigenéticos puede abrir nuevas vías para el desarrollo de terapias más efectivas y personalizadas para el tratamiento del dolor crónico.

1.4.2. Interacción con otras ciencias ómicas

Los pacientes con dolor crónico componen una **población habitualmente polimedificada y con importantes comorbilidades**, que puede resultar difícil de tratar, observándose además una elevada **variabilidad interindividual** en la respuesta analgésica, como se ha comentado anteriormente. En este contexto, las ciencias “ómicas”, como **la genómica, la epigenómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica**, ofrecen nuevas oportunidades para comprender y abordar el dolor de manera más efectiva. Estas disciplinas permiten analizar los perfiles moleculares y los cambios biológicos asociados con el dolor crónico (Figura 8).

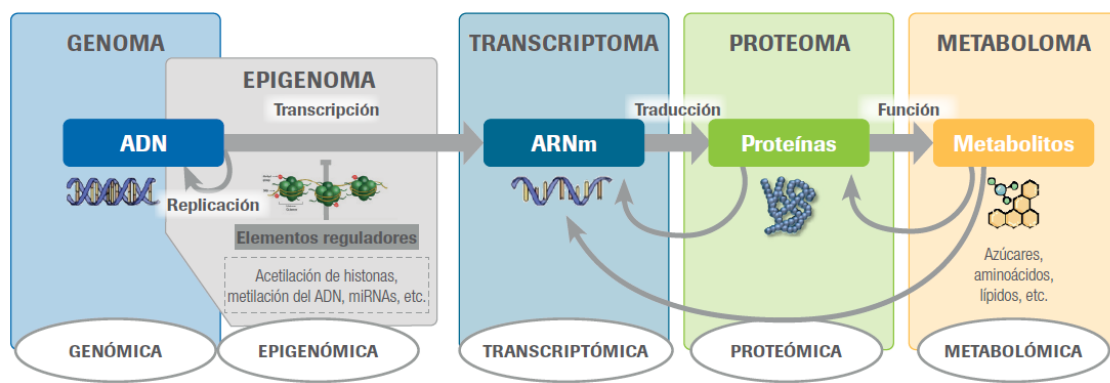


Figura 8. El dogma de la biología molecular y su relación con las ciencias ómicas. Adaptada de la Fundación Instituto Roche (2019) [91].

La **transcriptómica** y la **proteómica** permiten analizar los cambios en la expresión génica y en las proteínas involucradas en el dolor crónico, respectivamente. Esto proporciona información sobre las vías moleculares específicas que están alteradas en esta condición, que puede conducir al descubrimiento de nuevos blancos terapéuticos. Por su parte, la **metabolómica** estudia los cambios en los metabolitos y las vías metabólicas relacionadas con el dolor crónico, que puede ayudar a identificar biomarcadores que permitan diagnosticar y monitorear la enfermedad, así como evaluar la respuesta a los tratamientos.

En este estudio se utilizan en conjunto las **ciencias ómicas**, con el fin de generar conocimiento que integre la genómica, epigenómica, transcriptómica y metabolómica, para proporcionar una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes al dolor crónico, **ayudando a identificar nuevas dianas terapéuticas**. De este modo, la implementación de este conocimiento en la práctica clínica, abre la puerta a **enfoques de tratamiento más personalizados y efectivos**, que podrían ofrecer una mayor calidad en la asistencia de personas con dolor crónico.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

Las diferencias en la respuesta analgésica entre hombres y mujeres pueden estar influenciadas por aspectos biológicos relacionados con el sexo y las ciencias ómicas, así como por factores sociales y psicológicos asociados al género, como los roles y la identidad de género. Estos factores podrían actuar como moduladores de la fisiopatología, los signos y síntomas al inicio de una enfermedad y la respuesta farmacológica.

Esta Tesis Doctoral propone un posible impacto de factores farmacogenéticos y epigenéticos, que pueden estar influenciando las diferencias de sexo observadas en la respuesta a los analgésicos. Se espera encontrar una respuesta analgésica más baja en mujeres, con fenotipos *CYP2D6* extremos (lentos o ultrarrápidos), y un mayor porcentaje de metilación en los genes *OPRM1* y *COMT*. Estas diferencias podrían estar asociadas a variaciones en la expresión y el funcionamiento de proteínas clave en la vía de los opioides.

Además, se plantea la existencia de sesgos de género en la atención sanitaria, que puedan estar contribuyendo a la desigualdad en la atención y tratamiento del dolor, como, entre otros, una mayor prescripción en mujeres de fármacos sintomáticos, psicótropos o analgésicos. Estos sesgos pueden generar un círculo vicioso que subestima la importancia de las cuestiones de género en la salud, resultando en una desigual atención sanitaria. Esto puede dar lugar a retrasos diagnósticos o errores terapéuticos, así como ocasionar un impacto diferencial en la calidad de vida de los pacientes en base al género.

La comprensión de esta información podría proporcionar una guía para la individualización terapéutica por parte de los profesionales médicos, potencialmente mejorando la efectividad y seguridad de la prescripción analgésica en todas las personas que sufren dolor y requieren opioides.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo principal

Evaluar el impacto del sexo y el género en la respuesta analgésica al tratamiento con opioides en pacientes con DCNO, analizando la influencia de los factores farmacogenéticos y epigenéticos.

2.2.2. Objetivos secundarios

1 – Estudiar las diferencias en el perfil epigenético (metilación del ADN) del gen *OPRM1* y *COMT*, y sus variantes genéticas, en base al sexo, analizando su implicación en la respuesta analgésica a opioides.

2 – Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia con opioides guiada por PGx, en pacientes con DCNO, utilizando el perfil metabolizador *CYP2D6*, y las variantes genéticas *OPRM1* y *COMT*.

3 – Analizar la interacción sexo y género, guiada por el concepto de sesgo de género, en la práctica médica, y las experiencias percibidas por hombres y mujeres con DCNO, en relación con sus roles productivos y reproductivos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Proyectos realizados

La presente Tesis Doctoral está formada por tres proyectos, aprobados previamente por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), que se encuentran actualmente en desarrollo:

1) **Proyecto 1 (SESGEN)**. En este proyecto **se analiza el impacto de la farmacogenética y otras ciencias ómicas, en la variabilidad de la respuesta analgésica**, teniendo en cuenta las diferencias de sexo y género. Este estudio contó con la participación de la Unidad del Dolor (UDO) del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante (HGUDrBA), el Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), y la Plataforma de Epigenómica del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia (IIS La Fe). Este proyecto está formado por dos fases, en primer lugar, se desarrolló un estudio retrospectivo (**Fase I**) con el fin de **analizar los cambios epigenéticos entre hombres y mujeres, y su impacto en la respuesta analgésica** (Anexo I, Art. 1). A continuación, se inició un ensayo clínico (**Fase II**), donde **se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con opioides guiado por farmacogenética (PGx)** (Anexo I, Art. 2). De forma paralela, también se desarrolló un estudio observacional prospectivo con el objetivo de **analizar la influencia de los roles de género en la experiencia del DCNO** (Anexo II, Art. 3).

2) **Proyecto 2 (epiDESOPi)**. Los resultados obtenidos en la Fase I del proyecto SESGEN sirvieron de guía hacia una nueva línea de investigación, centrada en **los cambios epigenéticos y su influencia en el trastorno por consumo de opioides de prescripción (TCOP)**(Art. 4, en desarrollo).

3) **Proyecto 3 (SESGEN – Text mining)**. Durante el análisis del impacto del sexo y el género dentro del proyecto SESGEN, se identificó una necesidad actualmente no cubierta: la falta de una herramienta clínica que analice la influencia del género (rol e identidad). Debido a este motivo, se inició una colaboración con la Universidad Politécnica de Valencia (UPV), para desarrollar un **análisis de la información cualitativa** recogida durante el estudio SESGEN, analizando las diferencias por sexo/género (Art. 5 en desarrollo). Por otro lado, también se propuso ampliar este análisis de forma internacional con la inclusión de pacientes del hospital de Gotemburgo, Suecia (**Proy. 4 SESGEN – UGOT**).

Esta línea de investigación continúa con un nuevo estudio, actualmente en desarrollo, donde se busca analizar los cambios epigenéticos en las personas con DCNO, antes y después de recibir tratamiento con opioides de modo continuado durante 3 meses (epiLONG, subestudio dentro del Proy.1 SESGEN). También continúa en marcha el análisis farmacocinético y metabolómico (**Proy. 5 PKditos**), con la colaboración de la Universidad de Bolonia (Italia), con el fin de determinar las concentraciones plasmáticas de los analgésicos y sus metabolitos activos, que podrían ser correlacionadas con las variaciones genéticas. Del mismo modo, se ha abierto una línea de estudio epigenético en otras áreas clínicas como son la Cardiología y la Andrología (**Proy. 6 epiOPICARDIO**) con el fin de estudiar la implicación de los miRNAs en el riesgo de disfunción eréctil y la enfermedad cardiovascular. Todo este recorrido se puede observar en la Figura 9.

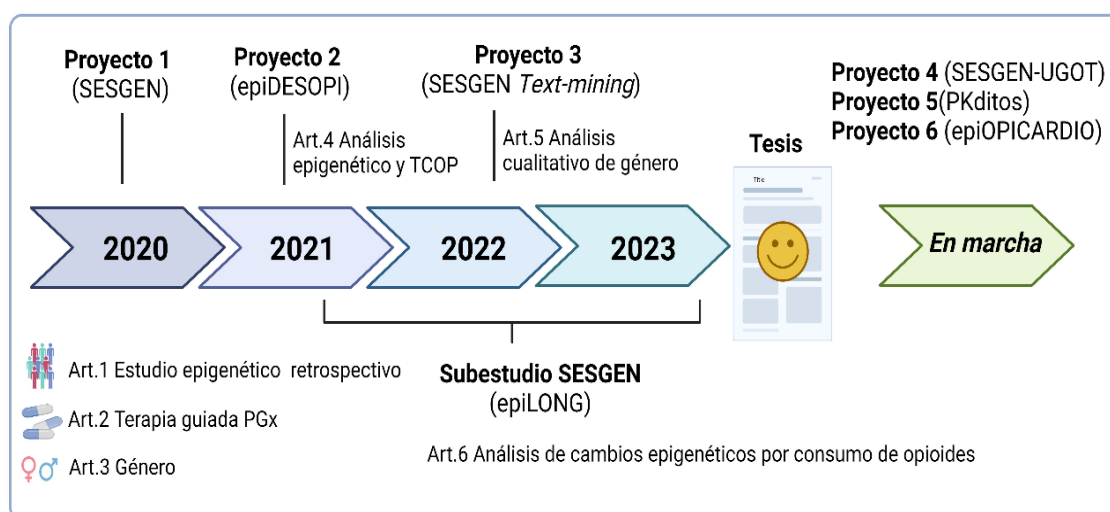


Figura 9. Diagrama de flujo de proyectos que incluyen el estudio de la interacción sexo/género y de las ciencias ómicas, en la respuesta analgésica con opioides. PGx: farmacogenética. TCOP: trastorno por consumo de opioides de prescripción. Elaboración propia Biorender.

Este nuevo conocimiento también ha tenido un impacto social, puesto que nos hemos adscrito a la Plataforma Mujer y Dolor, iniciando la difusión social de los resultados en una Jornada científico-social titulada “Mujeres, dolores y viceversa”.

A continuación, en la Tabla 3 se presentan los proyectos de investigación realizados durante el desarrollo de la presente Tesis Doctoral; en la Tabla 4 se resumen las líneas de investigación que siguen en marcha junto con las colaboraciones que han surgido.

Tabla 3. Resumen de los proyectos vinculados a la presente Tesis Doctoral.

Proyecto 1	Sesgos de género en la medicina del dolor: de las ómicas a la atención sanitaria.
Código	2020 – SESGEN
Promotor e IP	Dra. Ana María Peiró Peiró
Invest. Colab.	Dr. Javier Muriel Serrano, Dr. César Margarit Ferri, Dra. María José Herrero, Dr. Juan Sandoval del Amor, Dña. Laura Agulló Antón
Aprobación CEIm	24/Marzo/2021 Ref.: 2020-158. Anexo III
Artículo 1	L. Agulló , J. Muriel, C. Margarit, M. Escorial, D. García, M. J. Herrero, D. Hervás, J. Sandoval, A. M. Peiró. Sex differences in opioid response linked to <i>OPRM1</i> and <i>COMT</i> genes DNA methylation/ genotypes changes in patients with chronic Pain. J. Clin. Med. 2023, 12, 3449.
Artículo 2	L. Agulló , I. Aguado, J. Muriel, M. Escorial, A. Sánchez, A. Fernández, C. Margarit, A. M. Peiró. Pharmacogenetic guided opioid therapy improves chronic pain: a double-blind, randomized, controlled study. J. Mol. Sci. Int. 2023, 24, 10754.
Artículo 3	L. Agulló , A. M. Peiró, M. Escorial, A. Grimby-Ekman, A. Samulowitz, J. Muriel, C. Margarit, M. T. Ruiz-Cantero. Why is Penelope still waiting? A sex and gender interaction study in chronic pain treated with opioids. PLoS One (En revisión)
Proyecto 2	Impacto farmacopigenético y del sexo, en el riesgo de uso problemático de opioides: genes <i>OPRM1</i> (Receptor opioide μ) y <i>COMT</i> (enzima Catecol-O-Metiltransferasa).
Código	2022 – epiDESOPI
Promotor e IP	Dña. Laura Agulló Antón
Invest. Colab.	Dra. Astrid J. Sánchez Calderón, Dra. Luliia Patrusheva
Aprobación CEIm	25/Enero/2023 Ref.: PI2023-018. Anexo III
Artículo 4	L. Agulló , S. Ortuño, C. Margarit, M. Escorial, J. Muriel, J. Sandoval, M. J. Herrero, A. M. Peiró. Opioid use disorder linked to <i>OPRM1</i> methylation/genotype: An observational real-world study in chronic Pain. (En desarrollo)
Proyecto 3	Análisis <i>text mining</i> en la interacción sexo/género sobre la respuesta analgésica.
Código	SESGEN – <i>Text Mining</i>
Promotor e IP	Dra. Ana María Peiró Peiró
Invest. Colab.	Dra. Patricia Carracedo, Dr. Pau Miró
Aprobación CEIm	23/Febrero/2023 Ref.: PI2023-021. Anexo III
Artículo 5	A. M. Peiró, L. Agullo , K. Rincón, M. Escorial, J. Muriel, T. Brinca, P. Miró, S. Oltra, P. Carracedo. Sex and gender impact in individual differences in pain: A text mining analysis. (En desarrollo)

Tabla 4. Resumen de líneas futuras, proyectos y colaboraciones surgidas a raíz de esta Tesis Doctoral.

CÓDIGO	TÍTULO / AYUDA SOLICITADA	NUEVAS COLABORACIONES
Proyecto 4 SESGEN – UGOT PI2022/159	Interacción sexo/género en la respuesta analgésica con búsqueda de biomarcadores: Suecia vs. España IP. Dra. Ana M. Peiró	Dra. Anke Samulowitz Dra. Anna Grimby-Ekman Universidad de Gotemburgo, Suecia
Proyecto 5 PKditos PI2022/0519	Validación de una técnica innovadora por microsampling para el análisis farmacocinético de medicamentos. Proy. solicitado Ayudas Fundación Navarro Tripodi 2022–23 IP. Dr. Thomas Zandonai	Dra. Laura Mercolini Universidad de Bolognia, Italia
Proyecto 6 epiOPICARDIO PI2022/114	Implicación miRNA en el riesgo cardiovascular de los pacientes con disfunción eréctil. IP. Dña. Laura Agulló	Dña. Ana Teresa Brinca Universidade da Beira Interior, Portugal

3.2. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio multicéntrico con una duración total de 3 años. El trabajo se dividió en las dos fases anteriormente comentadas:

– **Fase I:** se desarrolló un **estudio retrospectivo con 250 muestras de ADN de pacientes con DCNO (125 mujeres y 125 hombres)**, incluidas previamente en otros proyectos del grupo, y donadas como excedente a Biobanco. A continuación, se recuperó su información clínica de las bases de datos disponibles, y se diseñó la base de datos específica para este trabajo. El estudio contó con la colaboración de la Plataforma de Epigenómica del IIS La Fe de Valencia, donde se llevó a cabo el **análisis epigenético** (porcentaje de metilación de sitios CpG) de los genes *OPRM1* y *COMT*, en base a diferencias de sexo, con el fin de encontrar asociaciones con las variables de estudio (**Proy. 1 SESGEN – Art. 1**).

– **Fase II:** se inició un **estudio prospectivo** con la inclusión de pacientes con DCNO que requerían indicación de opioides y titulación individualizada para tratar su dolor. Con el fin de aumentar el reclutamiento de participantes, se generó una red de contacto con médicos

de Atención Primaria (AP) de Alicante, para establecer un **protocolo de derivación asistencial entre AP** (por parte de 5 Centros de Salud de nuestra área de Salud) y **la UDO del HGUDrBA**.

La Fase II estaba dividida en dos objetivos diferentes:

1) Iniciar un ensayo clínico (actualmente en marcha) de prueba de concepto, aleatorizado, controlado y simple ciego, con el objetivo de **evaluar la eficacia y seguridad de la terapia guiada por PGx**. Los pacientes incluidos ($n = 60$) eran en su mayoría *naïve* a opioides, y fueron remitidos desde AP a la UDO para la prescripción de opioides dada la intensidad del DCNO. En la visita inicial, los pacientes fueron divididos en dos grupos según el tratamiento recibido: terapia guiada por PGx (caso) *vs.* terapia habitual (control). Al finalizar el ensayo, el **17 % de los pacientes fueron excluidos ($n = 10$)** debido a la falta de adherencia a los opioides o a la pérdida de las muestras de saliva. Finalmente, **50 pacientes (80 % mujeres)**, completaron el seguimiento de 3 meses ($n = 28$ en el grupo caso *vs.* $n = 22$ en grupo control) (Figura 10).

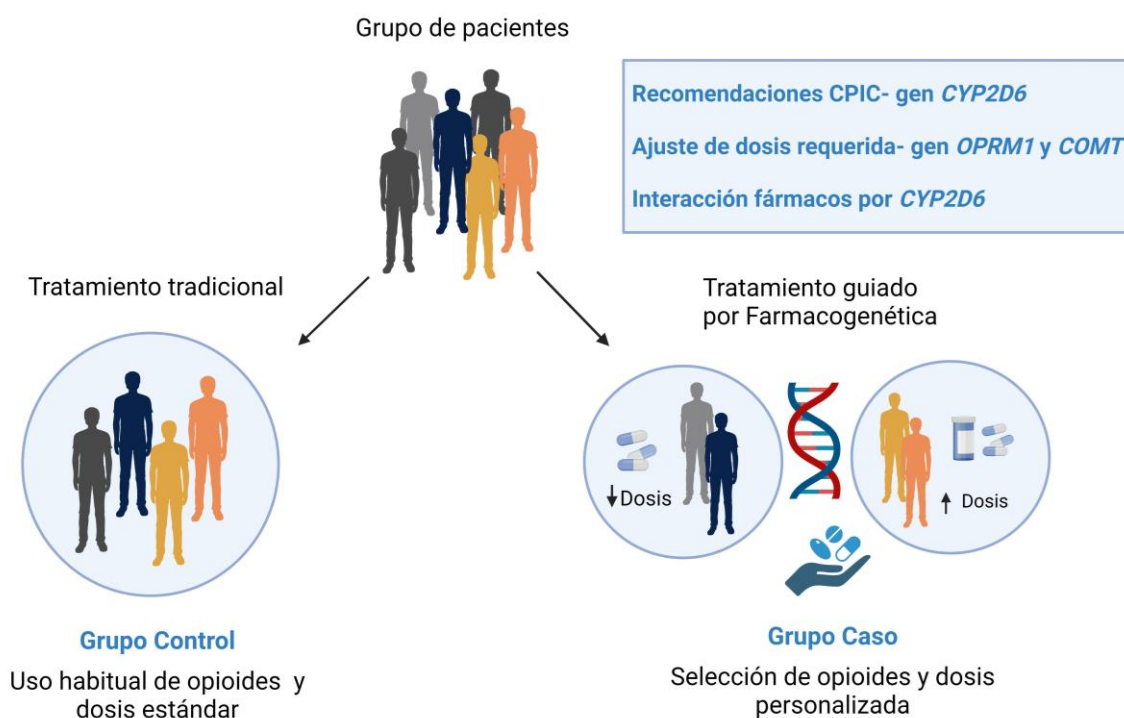


Figura 10. Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la terapia personalizada, incluyendo el genotipo *vs.* rutina habitual. Elaboración propia Biorender.

La terapia guiada por PGx se diseñó siguiendo la evidencia científica (nivel de recomendación alto en guías clínicas CPIC), junto con recomendaciones sobre los requerimientos de dosis de opioide en función de los genotipos *OPRM1* y *COMT* (información respaldada por estudios externos y/o internos). Además, también se tuvieron en cuenta las interacciones de los fármacos, ya que la presencia de inhibidores de CYP2D6 podría disminuir o aumentar la eficacia de determinados fármacos. Estas recomendaciones se utilizaron para la toma de decisiones terapéuticas como prescribir, rotar, suprimir el uso de los distintos opioides y/o ajustar su dosis. Por último, se analizaron las diferencias entre ambos grupos al finalizar el ensayo (después de tres meses de tratamiento) (**Proy. 1 SESGEN – Art. 2**).

2) **Estudiar las diferencias de sexo/género en la experiencia del dolor crónico.** Para este estudio, se recogió información cuantitativa y cualitativa sobre la influencia del género en la experiencia de los pacientes con DCNO ($n = 143$, 73 % mujeres). Se evaluó el impacto de los roles productivo y reproductivo a través de una encuesta de género (Anexo IV). (**Proy. 1 SESGEN – Art. 3**)

En la Figura 11 se muestra un resumen de las fases que componen el proyecto SESGEN, incluyendo el número de pacientes en cada caso.

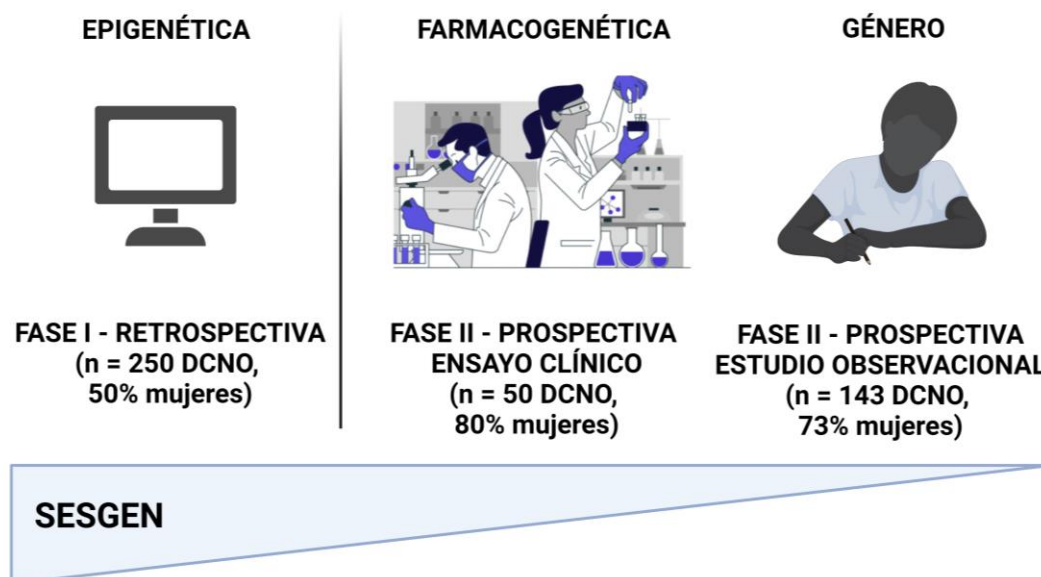


Figura 11. Fases del proyecto que incluye el análisis del impacto del perfil genético/epigenético, el estudio de la implicación del sexo/género, junto con la evaluación del tratamiento guiado por farmacogenética en el manejo analgésico del dolor crónico. Elaboración propia Biorender.

A raíz de este trabajo, se iniciaron dos nuevos proyectos, que actualmente se encuentran en fase de análisis de resultados y redacción de artículos. Sus objetivos se describen a continuación:

- Analizar las diferencias en el nivel de metilación del gen *OPRM1* en los pacientes incluidos prospectivamente ($n = 96$), centrando el estudio en **el perfil epigenético como posible biomarcador en pacientes con TCOP (Proy. 2 epiDESOPi – Art. 4)**.
- Estudiar, mediante **análisis *text mining*, los datos cualitativos de género** de todos los pacientes incluidos ($n = 191$), con el objetivo de ampliar el conocimiento sobre el impacto del rol de género en la experiencia del dolor (**Proy. 3 SESGEN – *Text mining* – Art. 5**).

3.3. Descripción de la población incluida

Se incluyeron los pacientes que acudían a la consulta ambulatoria de la UDO – HGUDrBA y que requerían un tratamiento con opioides, bajo los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad superior a 18 años.
- Pacientes con DCNO.
- Pacientes que requieran tratamiento analgésico con opioides.

Criterios de exclusión:

- Sujetos con algún tipo de dolor oncológico o metastásico.
- Presencia o historia de alergia a analgésicos o coadyuvantes del tratamiento del dolor.
- Pacientes con antecedentes de discapacidad psiquiátrica que se considere clínicamente significativa, y que impida al paciente otorgar su consentimiento o bien interfiera en el correcto desarrollo del estudio.
- Pacientes que nieguen su consentimiento informado por escrito.

3.4. Variables de estudio

A) *Variables Dependientes*

Durante las visitas del estudio se recogió la siguiente información:

Variables clínicas:

– **El cuestionario del estado global del dolor (GPSq, Anexo IV)** incluyó la Escala Visual Analógica (EVA) para evaluar la intensidad de dolor, alivio y calidad de vida, acotada de 0 (sin dolor/alivio/calidad de vida) a 100 mm (máximo dolor/alivio/calidad de vida posible). El paciente seleccionó, en el momento de la consulta, la intensidad del dolor/alivio y calidad de vida que tenía con el tratamiento. El dolor y alivio se clasificaron como leve (< 40 mm), moderado ($40 - < 70$ mm) e intenso (> 70 mm). La calidad de vida se clasificó como baja (< 40 mm), media ($40 - < 70$ mm) y alta (> 70 mm).

– La calidad de vida también se midió con **la escala EuroQol-5D-5L** (número de registro: 48802), la cual incluye una puntuación del índice de utilidades en salud o *Health Utility Index* (HUI), que mide cinco dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión), donde en cada una de ellas, existen 5 niveles de gravedad. Las puntuaciones oscilan entre el valor 1 (mejor estado de salud) y el 0 (la muerte), aunque existen valores negativos correspondientes a aquellos estados de salud que son valorados como peores que la muerte. Además, dentro de este cuestionario, también se recogió el uso de recursos sanitarios (cualquier visita reciente al servicio de urgencias, hospitalización o cambios de fármacos por dolor y/o otras causas).

– **Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)**, para evaluar el estado psicológico, con una puntuación entre 0 – 21, clasificada como normal (< 7), probable (8 – 10) y caso (> 11 puntuaciones) [92].

– **Short Format Health Survey 12 (SF12)**, cuestionario de 12 ítems con una puntuación del componente mental (entre 19 – 61 puntuaciones) y otra del componente físico (entre 24 – 57 puntuaciones), con una media de 50 y una desviación estándar de 10 en la población estadounidense [93].

Variables farmacológicas:

– **Analgésicos no opioides** (paracetamol y metamizol), **antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**, **opioides débiles** (tramadol y codeína) **y fuertes** (fentanilo, oxicodona, tapentadol, buprenorfina, morfina, hidromorfona y metadona). En las diferentes combinaciones de opioides, se estimó **la dosis diaria equivalente de morfina (DDEM, mg/día)** oral utilizando las referencias disponibles [94].

– También se recogió la prescripción de medicación concomitante: **antidepresivos** (amitriptilina, duloxetina y escitalopram), **benzodiazepinas** y **neuromoduladores** (pregabalina, lacosamida y gabapentina).

Variables de seguridad:

– **Número de eventos adversos (EA)** que se registran por rutina clínica en la UDO – HGUDrBA, con los más frecuentes asociados a opioides (somnolencia, mareo, náuseas, vómitos, estreñimiento, picor, impotencia y disminución del deseo sexual, cambio de peso, cefalea, enrojecimiento, piel seca, boca seca, edema, depresión, insomnio, nerviosismo y falta de apetito), según sus fichas técnicas y que incluye campos abiertos de registro.

B) Variables independientes:

– **Datos sociodemográficos:** edad, sexo, situación laboral (activo/a, jubilado/a, discapacitado/a, en paro, amo/a de casa) e ingresos económicos (menos de 500 €, entre 500 y 1.000 € y más de 1.000 €).

– **Impacto de rol de género:** se evaluó el impacto del rol productivo y reproductivo a través la encuesta de género (Anexo IV). Esta encuesta consta de 15 preguntas y está diseñada para recoger información sobre el impacto de los roles de género en la experiencia del dolor.

– Polimorfismos genéticos:

(1) *CYP2D6*: los pacientes se clasificaron según su perfil metabolizador estimado a partir del genotipado de los SNP: 2*, 3*, 4*, 5*, 6*, 10*, 17*, 29*, 35* y 41*, y número de copias *CYP2D6*.

(2) *OPRM1*: se clasificaron los pacientes según el resultado de su genotipo: *wild type* (A/A), heterocigotos (A/G) y mutantes (G/G), para el SNP A118G.

(3) *COMT*: se clasificaron los pacientes según el resultado de su genotipo: *wild type* (G/G), heterocigotos (G/A) o mutantes (A/A), para el SNP G472A.

– **Perfil epigenético:** se analizó, mediante la técnica de pirosecuenciación, el porcentaje de metilación de las islas CpG de la región promotora del gen *OPRM1* y *COMT*. La metilación del ADN produce un bloqueo de unión del ribosoma, dificultando la transcripción, por lo que disminuye potencialmente la expresión de estos genes.

3.5. Innovación y originalidad metodológica

Este trabajo desarrolló un método innovador en la forma de tomar decisiones clínicas terapéuticas, basadas en la evidencia sobre las características individuales del paciente. Mediante la metodología utilizada en el ensayo clínico, se evaluó la efectividad y seguridad de la terapia guiada por factores genéticos, de forma que sería posible ajustar dosis y/o sustituir fármacos según el paciente, aumentando la efectividad y reduciendo el riesgo de EA.

A su vez, al mismo tiempo que se evaluaba dicha intervención, se estudió el impacto de los roles de género en la respuesta analgésica, así como la influencia del perfil epigenético y el sexo. Con los resultados obtenidos podemos entender mejor las diferencias en la respuesta farmacológica entre hombres y mujeres, y aplicar los conocimientos en la medicina del dolor, para conseguir tratamientos más personalizados y efectivos.

3.6. Aspectos éticos

Los proyectos que conforman la presente Tesis Doctoral se evaluaron y aprobaron antes del inicio de cualquier actividad, por el correspondiente CEIm del HGUDr.BA, el Registro Español de Estudios Clínicos, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), y el Comité de Ética e Integridad en la Investigación (CEII) de la Universidad Miguel Hernández (UMH) (Anexo III).

Los estudios se llevaron a cabo de acuerdo con el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, la Declaración de Helsinki (revisión 2013), la norma de Buenas Prácticas Clínicas, y la legislación vigente en España (orden ministerial SAS/3470/2009) relativa a la realización de estudios con muestras biológicas.

Todos los pacientes incluidos leyeron y entendieron la hoja de información al paciente y cumplieron la hoja del consentimiento informado. Para la recogida de las muestras biológicas (saliva), se firmó el consentimiento de donación al biobanco del HGUA para el almacenamiento del excedente de la muestra. Toda participación fue voluntaria, dando la posibilidad a los participantes de revocar su consentimiento en cualquier momento, sin necesidad de dar ninguna explicación al respecto y sin que supusiera ningún detrimento en su seguimiento clínico.

Toda la información recogida del paciente se trató según la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (24 de octubre de 1995), relativa a la protección de personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales, y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de los derechos digitales, y el Real Decreto 1720/2007, del 21 de diciembre. Además, se adoptaron las medidas oportunas para garantizar la debida protección de los datos en todo momento, sin violación alguna de la confidencialidad. Todos los datos se registraron en una base de datos electrónica, anonimizada, específica y exclusiva del estudio.

4. RESULTADOS

4.1. Influencia del perfil genético, epigenético y del sexo

La población de estudio incluida en el análisis epigenético presentaba una edad media de 62 ± 14 años. En la mayoría de los casos se trataba de jubilados/as (59 %), que mostraban una intensidad del dolor moderada (67 ± 21 mm), alivio del dolor bajo (32 ± 27 mm) y calidad de vida media (43 ± 23 mm), igual para ambos sexos. Las mujeres eran de media 5 años mayores (64 ± 14 vs. 59 ± 14 años, $p < 0,05$), y presentaban en mayor proporción dolor lumbar inespecífico (95 %, $p < 0,001$), y una puntuación de ansiedad significativamente mayor (9 [5, 13] vs. 5 [2, 11], $p < 0,05$). En cambio, los hombres presentaron un 9 % más de TCOP (26 vs. 15 %, $p < 0,05$).

El análisis de las 250 muestras de ADN mostró unos porcentajes de metilación en la región promotora del gen *OPRM1* (sitios CpG 1 – 5) con rangos dinámicos típicos, entre el 8,2 y el 16,6 %. Por otra parte, en la región promotora del gen *COMT* (sitios CpG 1 – 7), los valores de metilación presentaban muy baja variabilidad, cuyos porcentajes eran próximos a 0 (0,54 – 1,52 %). Debido a que el grado de asociación entre los diferentes sitios CpG de cada gen era muy alto, y apenas aportaban información adicional, los análisis de asociación se realizaron utilizando los valores de metilación de un solo sitio CpG para cada gen, aquellos que tenían una mayor varianza, CpG2 para *OPRM1* y CpG6 para *COMT*.

4.1.1. Asociaciones relacionadas con la metilación del gen *OPRM1*

Los modelos de regresión lineal mostraron la existencia de una relación negativa entre los niveles de metilación del gen *OPRM1*, con la ansiedad y el TCOP ($\beta = -0,178$, $p < 0,05$ y $\beta = -0,165$, $p < 0,001$, respectivamente). Los modelos de regresión apoyaron de nuevo los resultados previos, donde las mujeres tenían mayores puntuaciones de ansiedad ($\beta = 1,869$, $p < 0,05$), y los hombres una mayor prevalencia de TCOP ($\beta = -2,123$, $p < 0,05$). Además, se observó una interacción del sexo y los niveles de metilación de *OPRM1* con respecto al TCOP ($\beta = 0,099$, $p < 0,05$). Los hombres con niveles más altos de metilación presentaron mayor prevalencia de TCOP que las mujeres.

Por otro lado, se utilizó un modelo de regresión ordinal para analizar el efecto de la interacción genotipo/metilación del gen *OPRM1*. Los resultados mostraron que los

requerimientos de la DDEM estaban influenciados por el alelo G mutante de *OPRM1* ($\beta = -0,914, p < 0,001$), la metilación de este mismo gen ($\beta = -0,023, p < 0,05$), y la interacción genotipo/metilación ($\beta = 0,046, p = 0,001$). Los datos sugieren que la DDEM requerida se reduce con la presencia del alelo G mutante y la baja metilación de *OPRM1*. Sin embargo, no se observó ningún efecto reductor del alelo G, cuando la metilación era más alta.

4.1.2. Asociaciones relacionadas con la metilación del gen *COMT*

El análisis de los datos reveló que, una disminución en los niveles de metilación de *COMT*, estaba relacionada con un mayor alivio del dolor ($\beta = -3,15, p < 0,05$) y una mayor calidad de vida ($\beta = -2,07, p < 0,05$), encontrándose una correlación positiva entre ambas variables (Spearman $r = 0,31, p < 0,001$). También se observó una correlación inversa entre la metilación de *COMT* y diferentes EA (probabilidad $> 90\%$): estreñimiento, insomnio, sequedad de boca, sequedad cutánea, falta de apetito, enrojecimiento de la piel y nerviosismo. Por tanto, un nivel más bajo de metilación implicaría un mayor riesgo de aparición de estos EA individuales.

4.2. Tratamiento del dolor guiado por farmacogenética

La población de estudio incluida en el ensayo clínico tenía una edad media de 59 ± 14 años, y mostraba una distribución equilibrada de los genotipos, tanto en el grupo caso, como en el grupo control. Los genotipos mutantes de *OPRM1* – GG y *COMT* – AA, aparecieron en un 8 y 36 %, respectivamente, mientras que los fenotipos extremos del gen *CYP2D6*, MP y MU, aparecieron en un 4 y 6 %, respectivamente.

4.2.1. Resultados Clínicos

En la visita inicial, los datos clínicos no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, en la visita final, el grupo con tratamiento guiado por PGx presentó, en comparación con el grupo control, una intensidad del dolor significativamente menor (59 ± 20 vs. 80 ± 19 mm, $p < 0,01$), con una mejora en la calidad de vida (56 ± 15 vs. 38 ± 22 mm, $p < 0,01$) y de los valores del *Health Utility Index* (HUI) ($0,71 [0,58 - 0,82]$ vs. $0,51 [0,13 - 0,67]$, $p < 0,05$)

Comparando los datos iniciales con los resultados obtenidos tras tres meses de estudio, el grupo con tratamiento guiado por PGx mostró una reducción de la intensidad del dolor

(76 ± 21 vs. 59 ± 20 mm, $p < 0,01$) y un aumento del alivio (28 ± 27 mm vs. 48 ± 29 , $p < 0,05$) y de los valores del HUI ($0,30$ [$0,06 - 0,65$] vs. $0,71$ [$0,58 - 0,82$], $p < 0,05$). De forma específica, se observó una mejora en los resultados del cuestionario SF12 (27 ± 7 vs. 36 ± 8 , $p < 0,01$). Por último, en cuanto a la salud mental, el grupo con tratamiento guiado por PGx mostró una reducción significativa de 3 puntos en los valores de ansiedad (HAD) (8 [$5 - 11$] vs. 5 [$3 - 7$], $p < 0,01$). En general, no se observó ninguna diferencia significativa en las variables estudiadas en el grupo control.

4.2.2. Resultados farmacológicos

Los datos de la visita inicial indicaban que el grupo con tratamiento guiado por PGx recibía un 32 % más de analgésicos simples (68 vs. 36 %, $p < 0,05$), en comparación con el grupo control. Comparando los datos en la visita final, el grupo control requería una DDEM mayor (60 [$40 - 80$] vs. 35 [$22 - 61$] mg/día, $p < 0,05$), presentando un 18 % más de prescripción de fentanilo (18 vs. 0 %, $p < 0,05$).

Por otro lado, comparando los datos entre la visita inicial y la visita final, el grupo con tratamiento guiado por PGx presentó un 21 % más de prescripción de tapentadol al finalizar el ensayo (0 vs. 21 %, $p < 0,05$).

4.2.3. Resultados de seguridad

En la visita inicial, se registró una incidencia de 3 – 4 EA por paciente, siendo los trastornos más frecuentes (> 20 %) psiquiátricos (nerviosismo, depresión), nerviosos (cefalea, somnolencia, insomnio, mareos) y gastrointestinales (estreñimiento, boca seca, cambio de peso).

En comparación con el grupo caso, el grupo control mostró mayores tasas de insomnio y boca seca en la visita inicial (59 vs. 29 % y 55 vs. 25 % respectivamente, $p < 0,05$). Mientras que, los datos finales mostraron que el grupo con tratamiento guiado por PGx finalizó el ensayo con una tasa menor de EA por paciente (1 [$0 - 2$] vs. 4 [$2 - 6$], $p < 0,01$), con una prevalencia inferior de somnolencia (23 %, OR (IC 95 %) = $0,06$ [$0,003 - 1,07$]); nerviosismo (30 %, OR (IC del 95 %) = $0,17$ [$0,040 - 0,75$]); cefalea (34 %, OR (IC 95 %) = $0,15$ [$0,030 - 0,62$]) y estreñimiento (27 %, OR (IC 95 %) = $0,24$ [$0,062 - 0,93$]), en comparación con el grupo control. También se observó un 32 % menos de prevalencia en la aparición de boca

seca en la visita final para en el grupo caso (OR (IC del 95 %) = 0,22 [0,060 – 0,78]), aunque este resultado también apareció en la visita inicial, como se ha comentado previamente.

Comparando los datos iniciales con los finales, se observó una reducción en el número total de EA en el grupo con tratamiento guiado por PGx (3 [1 – 5] *vs.* 1 [0 – 2], $p < 0,01$). Los EA que mejoraron en la visita final fueron: insomnio, en el grupo control (59 *vs.* 23 %, $p < 0,05$), y somnolencia y depresión en el grupo con tratamiento guiado por PGx (25 *vs.* 0 %, $p < 0,05$ en ambos EA).

4.3. Diferencias por sexo e impacto del rol de género

La edad media de los pacientes incluidos en este estudio era de 63 ± 13 años, estando la mayoría de ellos diagnosticados de lumbalgia (68 %). La intensidad media del dolor (70 ± 26 mm), la calidad de vida (47 ± 26 mm), los valores del HUI (0,25 [0,05 – 0,6]), los resultados del cuestionario SF12 (componente físico 27 ± 8 , mental 41 ± 12), la DDEM (60 [30,100] mg/día), los EA (2 [1, 4]) y el uso de recursos sanitarios fueron similares entre sexos.

4.3.1. Diferencias entre hombres y mujeres

Las mujeres incluidas en el estudio tenían una edad mediana 8 años mayor que los hombres ($p = 0,06$), y mostraban un tiempo significativamente mayor de derivación a la unidad especializada del dolor (> 5 años, 46 *vs.* 23 % hombres, $p < 0,05$), con un uso similar de recursos sanitarios. En cambio, en el periodo más corto de derivación, se observó una mayor proporción de hombres (< 12 meses, 36 *vs.* 18 % mujeres, $p < 0,05$). Además, las mujeres eran remitidas a la UDO con unos porcentajes mayores de: 1/ casos de ansiedad diagnosticados (36 *vs.* 20 % en hombres, $p < 0,05$) 2/ prescripción con ansiolíticos (59 *vs.* 38 % en hombres, $p < 0,05$), 3/ prescripción con analgésicos simples (60 *vs.* 44 % en hombres, $p < 0,07$).

Ninguno de los hombres incluidos indicó que su situación laboral fuera amo de casa (0 *vs.* 22 % mujeres, $p < 0,01$), observándose un porcentaje mayor, próximo a la significancia, de jubilados en comparación con las mujeres (49 *vs.* 33 %, $p = 0,08$). A diferencia de los hombres, aquellas mujeres cuyo “dolor afectaba a las responsabilidades laborales dentro de su entorno de trabajo” ($n = 45$), lograron un mayor alivio del dolor (46 ± 30 *vs.* 27 ± 26 mm, $p < 0,05$).

4.3.2. Diferencias entre hombres y mujeres según el rol de género

La experiencia del dolor presenta una importante diferencia entre hombres y mujeres según los roles de género. En este sentido, el 46 % de los pacientes consideraba que la tolerancia al dolor de los hombres era menor, el 35 % pensaba que las “responsabilidades domésticas” correspondían a las mujeres, y el 13 % expresaba que los hombres con dolor crónico recibían más atención que las mujeres. De hecho, en mayor proporción, las mujeres consideraban que su experiencia hubiera sido diferente si fueran hombres (32 *vs.* 5 %, $p < 0,001$).

Impacto de la experiencia del dolor en el rol productivo

En respuesta a la pregunta número 7 de la encuesta de género (Anexo IV): “¿Ha afectado el dolor a sus responsabilidades laborales dentro de su entorno de trabajo?”, los hombres expresaron en mayor proporción un impacto del dolor en su “entorno laboral”, en comparación con las mujeres (71 *vs.* 44 % de mujeres, $p < 0,05$), con un impacto significativamente mayor en su “posición social, laboral o familiar” (76 *vs.* 57 % de mujeres, $p < 0,05$).

En el aspecto laboral, los testimonios recogidos reflejaban la dificultad de realizar algunas tareas con normalidad debido al dolor, que obligaba a los pacientes a adaptarse o a reducir el esfuerzo físico durante su jornada laboral. En algunos casos, los pacientes experimentaron una reducción en su categoría laboral a consecuencia de una disminución en su productividad. Para evitar el despido, algunos pacientes llegaban a ocultar sus limitaciones, dando prioridad a su trabajo sobre su autocuidado, sin embargo, en muchas ocasiones, se veían obligados a solicitar una baja o incapacidad laboral. En este sentido, los hombres parecían verse más afectados, debido a que, por lo general, desempeñan trabajos más exigentes físicamente. En cualquier caso, tanto hombres como mujeres expresaban la necesidad de dejar el trabajo al cabo de los años, lo que tenía un gran impacto emocional, afectando también a la vida de sus familiares, que en muchas ocasiones tenían la responsabilidad de ayudar a los pacientes con dolor.

Impacto de la experiencia del dolor en el rol reproductivo

En respuesta a la pregunta número 9 del cuestionario: “¿Le ha afectado el dolor a sus tareas y/o responsabilidades domésticas?”, el 96 % de los pacientes afirmaba realizar tareas

domésticas antes de ser diagnosticados con dolor crónico. Sin embargo, un porcentaje significativamente menor de hombres expresaba que el dolor afectaba a sus “responsabilidades domésticas” en comparación con las mujeres (74 *vs.* 88 % de mujeres, respectivamente, $p < 0,05$).

En relación con esto, y en respuesta a la pregunta número 13: “¿El dolor le ha afectado a sus relaciones familiares?”, la gran mayoría de mujeres afirmaba sentirse frustradas por no poder cumplir con las expectativas de su entorno familiar. Los testimonios de las mujeres reflejaban una doble carga de trabajo (cuidado de la familia y tareas domésticas), incluso en situaciones de extremo dolor, expresando que “las mujeres tienen que hacer las tareas del hogar, aunque les duela”. Prácticamente todas las mujeres asumen como responsabilidades propias las asociadas al cuidado doméstico y de los hijos, mientras que, por el contrario, los hombres no hacen ninguna referencia a estas responsabilidades. En este sentido, en respuesta a la pregunta número 15: “¿Cree que la experiencia del dolor hubiera sido diferente si en lugar de ser mujer hubiera sido hombre (o viceversa)?”, un porcentaje mayor de mujeres consideraba que su experiencia de dolor habría sido diferente si fueran hombres (32 *vs.* 5 %, $p < 0,01$). Los testimonios mostraron que la mayoría de las mujeres consideraba que ellas toleran mejor el dolor, o al menos lo expresan menos, mientras que los hombres tienden a “quejarse más y se muestran más débiles y frágiles” ante la experiencia del dolor.

5. DISCUSIÓN

5.1. Biomarcadores genéticos y epigenéticos

Los resultados de esta Tesis Doctoral describen un nuevo papel regulador del gen *OPRM1* a nivel epigenético, con diferencias entre sexos, aportando información adicional sobre la compleja regulación del trastorno por consumo de opioides de prescripción (TCOP). El análisis de *OPRM1* también mostró una interacción genético-epigenética del alelo *OPRM1-G* en el requerimiento de dosis diaria de opioide (DDEM). Estos datos podrían ser útiles para desarrollar modelos predictivos del TCOP, basados en el sexo y el nivel de metilación del ADN, así como para ajustar la dosis de opioides necesaria, en función del perfil genético/epigenético. Por otro lado, en cuanto al gen *COMT*, los datos mostraron una relación entre el perfil de metilación y el alivio del dolor, la calidad de vida y la aparición de diferentes EA.

Asociación entre la metilación del gen *OPRM1* y TCOP

El estudio del gen *OPRM1* es fundamental para la comprensión del mecanismo de adicción a los opioides, ya que codifica el receptor opioide μ , diana principal de la mayoría de los medicamentos analgésicos opioides, así como de ligandos endógenos, las encefalinas y las β -endorfinas [95]. Estudios previos señalan que, un aumento en la metilación del gen *OPRM1* puede condicionar mayores tasas de abuso a opioides en pacientes con consumo prolongado, como pacientes con dolor oncológico [96], sujetos en programas de metadona [97] o exadictos a la heroína [98]. Este aumento de la metilación en la región promotora de *OPRM1* puede bloquear la unión de Sp1 y otros factores de transcripción, que se asocia con una reducción de la expresión del receptor μ debido a la disminución del ARNm, que produce el silenciamiento final del gen *OPRM1* [99].

Aunque en nuestro trabajo se observó una relación negativa entre los niveles de metilación del gen *OPRM1* y la prevalencia del TCOP, es importante destacar que, en el caso de drogas potentes como los opioides, la exposición inicial es una fase decisiva en el camino hacia la dependencia y la adicción, siendo razonable esperar que se produzcan algunas modificaciones del epigenoma durante esta primera etapa [100]. La cuestión es, por tanto, si los cambios epigenéticos se inducen tras exposiciones repetidas a los opioides o si, por el

contrario, son indicadores de respuestas epigenómicas tempranas y potencialmente transcriptómicas.

Por otro lado, el desarrollo de este trabajo lleva a nuevas hipótesis sobre la posibilidad de un patrón de metilación del ADN como consecuencia del consumo prolongado de opioides y/o de la presencia de TCOP en función del sexo de los pacientes. La interacción de los factores ambientales y genéticos indica la importancia de los mecanismos epigenéticos, que ocurren en respuesta al uso de los opioides o como factores subyacentes en el abuso crónico de sustancias. Del mismo modo, existe una evidencia creciente que sugiere que los cambios en la metilación del ADN se producen en respuesta al estrés ambiental o a factores del estilo de vida como la actividad física. Por ejemplo, se ha observado una adaptación epigenética de la expresión génica del ARNm variable en función del sexo, como respuesta al ejercicio de resistencia, comúnmente prescrito para el tratamiento del dolor lumbar crónico. Sin embargo, no se sabe con certeza por qué la metilación global del ADN después del ejercicio es similar entre hombres y mujeres, a pesar de la diferencia en la expresión de ARNm de los genes reguladores epigenéticos [101].

Entender el proceso biológico subyacente de esta variación puede proporcionar información relevante sobre la posibilidad de desarrollar TCOP en función del sexo [102]. Nuestros hallazgos respaldan la importancia del sexo como variable biológica para tener en cuenta en el estudio de la respuesta analgésica al tratamiento con opioides. Así pues, aunque hemos descrito el efecto de la metilación del ADN en la prevalencia del TCOP, se necesitan más investigaciones para desentrañar el papel de la interacción entre los distintos factores epigenéticos en este contexto regulador.

Interacción genotipo-metilación del gen *OPRM1* en la DDEM

En este estudio, los pacientes que presentaban tanto el alelo *OPRM1* – G, como altos niveles de metilación, se asociaron con un mayor requerimiento de la DDEM para conseguir la analgesia. En consonancia con estos datos, un estudio anterior sobre la metilación de *OPRM1* en 22 sitios CpG (incluidos los cinco sitios seleccionados en este trabajo), informó de que la hipermetilación del gen conduce a una disminución de la respuesta a los opioides, y, por tanto, a un aumento del dolor, implicando una mayor dosis requerida [87].

De igual manera, ciertos estudios sugieren que los pacientes portadores del alelo G necesitan una mayor DDEM, ya que suelen ser más sensibles al dolor, mostrando además

una mayor predisposición a presentar comportamientos compulsivos y a la dependencia de los opioides en comparación con los portadores del rs1799971 – A [19,103]. Aunque los resultados de este trabajo mostraron que, a valores de metilación más bajos, los portadores del alelo *OPRM1* 118 – G presentaban una DDEM menor, es importante destacar que existe una escasez de estudios que examinen los efectos de la interacción genotipo/metilación del gen *OPRM1*, habiéndose encontrado solo trabajos donde se analiza el efecto de estos factores de manera individual, lo cual podría explicar la disparidad de los resultados obtenidos con la literatura previa.

Asociación entre la metilación del gen *COMT* y la respuesta analgésica

El gen *COMT* desempeña un papel crítico en el catabolismo sináptico de neurotransmisores en el córtex prefrontal, donde la dopamina cumple una función fundamental, participando en los mecanismos farmacológicos de los efectos psicoestimulantes [104]. De acuerdo con estudios previos, una mayor expresión de *COMT*, que puede ser debida a una menor metilación en su región promotora, aumenta la degradación de la dopamina en el cerebro, que puede dar lugar a un mayor alivio del dolor, pero también aumentar la probabilidad de presentar distintos EA [105]. En consonancia con estos estudios, nuestros resultados mostraron menores niveles de alivio del dolor y de la calidad de vida en los pacientes que tenían mayor porcentaje de metilación del gen *COMT*, mientras que, a bajos niveles de metilación, los pacientes eran más propensos a presentar diferentes EA. Cabe destacar que, la región promotora del gen *COMT* que hemos seleccionado para este estudio, presenta valores de metilación cercanos a cero y con muy poca variabilidad, por lo que, aunque hemos obtenido asociaciones significativas en los resultados, los hallazgos de estos análisis deben tomarse con cautela ya que pueden deberse a otros factores no controlados.

Por otro lado, en este trabajo se estudiaron las diferencias de metilación del gen *COMT* en función del sexo, ya que en la literatura previa se han registrado datos que demuestran que la enzima que codifica el gen *COMT* tiene marcados efectos de dimorfismo sexual en la función cerebral [106]. Sin embargo, nuestros resultados no evidenciaron ninguna influencia del sexo en este sentido, lo que podría ser debido a que la región seleccionada para realizar el análisis epigenético no muestre estas diferencias según el sexo, siendo, por tanto, necesario analizar otra región de la zona promotora del gen *COMT*.

5.2. Efectividad y seguridad de la terapia guiada por farmacogenética

La implementación de la farmacogenética (PGx) en el campo del dolor presenta perspectivas prometedoras para aumentar la efectividad y seguridad de los tratamientos. En el tratamiento del dolor crónico, este nuevo enfoque puede ser una estrategia efectiva para controlar el dolor de los pacientes, combatiendo a la vez la crisis de los opioides, ya que el control ineficaz del dolor es la motivación más común para el abuso de éstos [107].

El ensayo clínico desarrollado en este trabajo demostró el éxito de la implementación del tratamiento con opioides guiado por el fenotipo *CYP2D6* y el genotipo de *OPRM1* y *COMT*. Siguiendo las recomendaciones clínicas del CPIC, se observó un impacto positivo en el alivio del dolor, los niveles de ansiedad y la calidad de vida de los pacientes que siguieron la terapia guiada por PGx. De manera similar al estudio de Smith *et al.* (2019) [108], en el que se examinó el impacto de la terapia guiada únicamente por el gen *CYP2D6* en el manejo del dolor crónico, en nuestro trabajo se observó que, al seleccionar los analgésicos más efectivos y mejor tolerados por cada paciente, se evitó el uso de medicamentos ineficaces, observándose una reducción en la aparición de EA como somnolencia, nerviosismo, cefalea y estreñimiento.

Las ventajas de utilizar terapias basadas en la PGx antes de la prescripción de analgésicos están bien documentadas, sin embargo, muy pocos estudios prospectivos han evaluado su utilidad clínica. Un reciente análisis económico retrospectivo llevado a cabo con 5.288 pacientes adultos genotipados, frente a 22.357 controles, demostró que la individualización de los tratamientos en base a la PGx tuvo como resultado una reducción significativa del gasto sanitario [109]. Aunque estos datos apoyan los beneficios potenciales de las pruebas PGx en la mejora del tratamiento del dolor y el bienestar general de los pacientes [110], es necesario realizar estudios adicionales que permitan confirmar estos hallazgos teniendo en cuenta el coste de las pruebas genéticas, lo que puede plantear retos en cuanto a su implementación en la práctica clínica rutinaria. Además, sería necesario desarrollar nuevos algoritmos para interpretar los fenotipos de *CYP2D6*, *OPRM1* y *COMT* con una representación inclusiva de poblaciones poco estudiadas, con especial atención a las diferencias de sexo o etnia [111].

Idealmente, las pruebas PGx deberían ser llevadas a cabo antes de iniciar el tratamiento, para intentar guiar la toma de decisiones, sin embargo, en la práctica clínica es probable que estas pruebas se realicen después de la derivación a unidades especializadas, lo que implica

que los pacientes puedan haber experimentado previamente toxicidad debido al uso de opioides inadecuados. En este contexto, las pruebas PGx aún podrían resultar útiles para explicar retrospectivamente la falta de eficacia o la aparición de EA, proporcionando más información al personal sanitario que ayude a mejorar el tratamiento posterior.

Por otra parte, el estudio de la influencia de la PGx en la farmacocinética de los analgésicos, podría ser un factor determinante en la comprensión de la respuesta analgésica interindividual. Por ejemplo, es sabido que el 27 % de la población europea tiene dificultades para metabolizar correctamente los fármacos que interaccionan con CYP2D6, como el tramadol y la oxicodona [112–114], por lo que, un mayor conocimiento sobre la influencia de la PGx permitiría evitar la cardiotoxicidad y la depresión respiratoria en pacientes MU bajo prescripción de tramadol, así como reducir las visitas a los servicios de urgencias en consumidores de opioides de larga duración [115].

A este respecto, también es importante destacar la necesidad de considerar el sexo de los pacientes a la hora de implementar la PGx. Por ejemplo, se ha observado una mayor prescripción de tramadol en mujeres en comparación con hombres en países como Dinamarca, Noruega y Suecia [116]. Esta tendencia también se ha confirmado en la población española, donde las mujeres presentan mayores prescripciones de tramadol y en dosis más altas, frente a los hombres [117]. Estas diferencias deberían ser, por tanto, consideradas en los casos de abuso de drogas, e incluso como predictores de terapias analgésicas fallidas, que deberían incluir un análisis de diferencias por sexo.

El bienestar psicológico de los pacientes con dolor crónico sigue siendo un reto, sobre todo en los países del sur de Europa, donde el número de recursos públicos destinados a la salud mental es menor [118]. De acuerdo con la literatura previa, ciertas afecciones como la depresión, la ansiedad, o los trastornos del sueño, pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de las personas con dolor crónico [119]. En este contexto, la implementación de la PGx debe hacerse teniendo en cuenta la elevada prescripción conjunta de fármacos antidepresivos, ansiolíticos y neuromoduladores, debido a que algunos de ellos pueden actuar como inhibidores de la enzima CYP2D6 [120], lo que exige especial precaución cuando estos fármacos son utilizados en conjunto con analgésicos opioides.

5.3. Sesgos de género en la medicina del dolor

Los roles de género, determinados por las diferencias biológicas, se traducen en diferenciaciones sociales definidas por las creencias y la cultura. Por tanto, la interacción del sexo con las normas de género es una simbiosis que depende del momento y la cultura de la sociedad. Estas diferencias de género también pueden implicar cambios en la percepción del DCNO, así como de su manejo terapéutico.

Nuestros resultados mostraron que, con un estado del dolor similar, el doble de mujeres presentó un retraso de más de 5 años para ser derivadas a la unidad especializada de dolor, siendo además tratadas con mayor frecuencia con fármacos sintomáticos en comparación con los hombres. Además, los resultados evidenciaron un impacto del dolor desigual en las tareas domésticas realizadas por hombres y mujeres, que necesitarían recomendaciones personales para hacer frente a estos conflictos. Los roles de “vida laboral” y “responsabilidades domésticas” de hombres y mujeres coinciden con un marcado patrón de género, como se ha descrito anteriormente. Las mujeres daban mayor prioridad a la familia y al hogar, mientras que el trabajo remunerado se expresó como más importante para los hombres [121,122]. De acuerdo con nuestros resultados, los roles de género tradicionales siguen afectando a la forma en que los hombres y las mujeres gestionan la interacción entre el trabajo y la familia.

Estos resultados están en consonancia con investigaciones anteriores, que demuestran la existencia de un patrón desigual en las responsabilidades domésticas, en el que se espera que las mujeres continúen con estas tareas a pesar del dolor, mientras que es más aceptado que los hombres con dolor no continúen con las obligaciones domésticas en el mismo grado [123,124]. En este estudio, se ha observado que las mujeres presentan una mayor carga de trabajo, cumpliendo un doble rol como trabajadoras y cuidadoras. Las tareas del hogar, la crianza de los hijos y el cuidado de los familiares ancianos o enfermos, son un reto y un obstáculo en la rehabilitación del dolor, repercutiendo notablemente en la calidad de vida de las mujeres [125–127]. Desde las consultas clínicas, sería recomendable que los profesionales sanitarios hicieran un mayor hincapié en este aspecto, aportando recomendaciones especiales para el manejo del dolor a las mujeres con una gran sobrecarga de responsabilidades.

Dado que las expresiones de dolor son comportamientos comunicativos, la interpretación de los observadores es un aspecto crucial en la comunicación del dolor [128]. Esta interpretación podría verse afectada no sólo por las características del dolor, sino

también por el conocimiento y los prejuicios de los observadores sobre las características de las personas que lo sufren [129,130], pudiendo condicionar el acceso a la atención sanitaria y al tratamiento del dolor [131]. Estos sesgos implícitos pueden ser los menos evidentes, pero a su vez, los más determinantes de los resultados sanitarios [132]. En este sentido, es importante señalar que, los profesionales sanitarios tienen el potencial de reproducir estas disparidades o de superarlas [133,134], especialmente en el caso de las mujeres que realizan un trabajo remunerado, las cuales podrían beneficiarse de un mayor alivio del dolor con una intervención temprana del dolor crónico.

Nuestros datos muestran que las mujeres consideran que ellas toleran mejor el dolor, o al menos lo expresan menos, mientras que los hombres son más “quejumbrosos y frágiles” cuando sienten dolor. Esto es destacable, ya que, la debilidad y la fragilidad suelen asociarse con la feminidad tradicional, mientras que una mayor tolerancia al dolor se ha asociado de manera tradicional a la masculinidad [135,136]. Puede darse el caso de que las mujeres, con su propia experiencia del dolor, expresen especialmente la necesidad de oponerse a esta norma femenina, ya que, de lo contrario, correrían el riesgo de que la asistencia sanitaria desestimara su dolor [137]. En este sentido, la mayoría de los testimonios destacaban estas diferencias en los roles de género respecto al dolor, afirmando hasta 6 veces más, que su experiencia sería diferente si fueran hombres.

Estos sesgos de género se han descrito previamente con el término “síndrome de Yentl”, que hace referencia al fenómeno por el cual las mujeres reciben diagnósticos y tratamientos erróneos, a menos que presenten los mismos síntomas que los hombres [37]. En este trabajo, se demuestra la existencia de un mayor retraso en la derivación a la unidad especializada en mujeres con dolor crónico. No es casualidad, por tanto, que las mujeres presenten una mayor tasa de prescripción de fármacos sintomáticos y un mayor impacto en la salud mental, considerando que “habrían sido tratadas de forma diferente si hubieran sido hombres”. Así pues, para lograr una atención sanitaria más igualitaria, sería necesario reducir estas desigualdades basadas en el género, mejorando la comprensión de los prejuicios de género implícitos entre los profesionales sanitarios [138].

6. LIMITACIONES Y PROYECCIONES FUTURAS

6.1. Limitaciones y fortalezas

Este proyecto tiene algunas limitaciones que es necesario considerar. Debido al diseño retrospectivo del análisis epigenético (Fase I), la recogida de datos puede abarcar diferentes periodos de tiempo y estudios, lo que podría haber limitado la disponibilidad de algunas variables, por la falta de información comunicada por los médicos. Además, el tamaño muestral se limitó al excedente de muestras de ADN disponibles de una única UDO.

En cuanto a los resultados del análisis epigenético, también han surgido algunas limitaciones analíticas. Aunque los datos han mostrado una asociación entre los valores de metilación del gen *COMT*, y el nivel de alivio, la calidad de vida y la aparición de diferentes EA, los sitios CpG estudiados en la región promotora de este gen mostraron unos valores de metilación próximos a cero, con muy poca variabilidad, por lo que estos hallazgos deben tomarse con cautela, ya que pueden deberse a otros factores no controlados.

Cabe señalar también, de manera específica, las limitaciones del estudio del impacto del sexo/género. En primer lugar, la encuesta de género es una escala nueva que necesita ser validada en otras poblaciones heterogéneas. En segundo lugar, debido a la media de edad de la muestra, el número de pacientes que trabajaban era muy reducido, por lo que las diferencias entre sexos en este aspecto eran difíciles de comparar, basándose los resultados únicamente) en testimonios cualitativos. Además, hay otro factor importante, como la mayor prevalencia femenina, que no se pudo controlar durante el estudio. Por último, no sabemos si la elevada prevalencia de ansiedad evidenciada en nuestro estudio podría ser un factor de confusión en el esfuerzo diagnóstico y terapéutico. ¿Pueden las mujeres con dolor, pero también con ansiedad, hacer frente a los prejuicios de género en la atención sanitaria? Los resultados de este estudio ponen de manifiesto la complejidad vital de los roles de sexo/género en los que están inmersos los pacientes con dolor crónico, especialmente las mujeres, en un momento como el actual, en el que coexisten una mezcla de roles de género nuevos y tradicionales.

Es importante destacar que existen ciertas limitaciones comunes en los tres estudios. En primer lugar, el tamaño de la muestra estaba limitado por una “muestra de conveniencia” de un único centro, lo que puede afectar a la representatividad de la población, dificultando la detección de diferencias estadísticamente significativas relacionadas con variantes genéticas

o de sexo. Además, los ensayos farmacogenéticos requieren muestras de mayor tamaño para detectar los beneficios globales para la población. Por tanto, sería necesario obtener una mayor variedad de genotipos, sobre todo de los menos prevalentes, ya que son más relevantes para el tratamiento guiado por PGx. En segundo lugar, ciertos factores no considerados como la duración del dolor, el índice de masa corporal, el peso, los niveles de testosterona/estrógenos u otras influencias del estilo de vida podrían interferir en la aparición del dolor y la respuesta analgésica. De el mismo modo, el uso de medicación concomitante para el tratamiento de otras patologías podría haber contribuido a las diferencias observadas. Por lo tanto, sería necesario replicar este estudio, incluyendo otros factores que pudieran influir en los resultados, para llegar a conclusiones más precisas. Por último, la implantación de la PGx como una herramienta adicional en la práctica clínica se ha visto limitada a unos pocos genes, por lo que aún es necesario desarrollar nuevos estudios para lograr su integración en la práctica asistencial.

Del mismo modo, también es importante destacar las diversas fortalezas que presenta este proyecto. En primer lugar, esta investigación se ha realizado con un enfoque personalizado, es decir, se han llevado a cabo análisis genéticos y de sexo en todos los estudios. Los resultados obtenidos brindan una comprensión más profunda sobre cómo los factores individuales, como las variaciones genéticas en genes clave o la relevancia del sexo/género pueden influir en la respuesta al tratamiento de los pacientes. Esta información es de gran valor, ya que, a diferencia de la mayoría de las investigaciones, refleja lo que sucede en el mundo real cuando no se controlan la mayoría de las variables. Nuestros hallazgos revelan la importancia de realizar investigaciones más exhaustivas sobre los determinantes genéticos, epigenéticos y sociales de la salud, así como de las vivencias y estados emocionales asociados al dolor crónico, lo cual es fundamental para mejorar las terapias individualizadas y lograr un tratamiento más efectivo del dolor.

6.2. Proyecciones futuras

Este proyecto se basa en la integración de análisis del sexo/género y marcadores ómicos, la farmacogenética y la epigenética, con el objetivo de permitir la individualización terapéutica, y la mejora de la salud y la calidad de vida de los pacientes. Haciendo uso de los conocimientos obtenidos, se propone el desarrollo de una herramienta que permita anticiparse a la aparición de determinadas complicaciones, como son los EA o el TCOP, ajustando el tratamiento a cada paciente según sus características propias, siguiendo los

principios de la medicina personalizada. Los resultados obtenidos abren un abanico de posibilidades, sobre las que sería interesante profundizar en líneas de investigación futuras.

6.2.1. Plataforma de Farmacogenética Aplicada a la Investigación

En el año 2022 se creó la Plataforma de Farmacogenética Aplicada a la Investigación (ISABIAL), en colaboración con el Instituto de Investigación La Fe de Valencia (epigenética, Dr. Juan Sandoval, Proy. SESGEN OMIC, 2022) y la Universidad de Roma (farmacocinética, Dra. Laura Mercolini, Proy. PKditos, 2023). El objetivo es ofrecer a otros grupos de investigación, un servicio de análisis de biomarcadores farmacogenéticos y epigenéticos, que permitan favorecer el desarrollo de terapias que, utilizando esta información, ayuden a comprender las características únicas de cada paciente, adaptando los tratamientos de manera más efectiva.

Traslación Clínica e Impacto Sanitario

La integración del conocimiento generado en este trabajo en la práctica clínica ayudaría en la mejora de la asistencia de personas con dolor crónico. Esta línea de estudio, orientada hacia la Medicina de Precisión, se centra en los factores sociodemográficos (incluyendo la edad y el sexo), farmacológicos y clínicos, junto a las características genéticas y epigenéticas de los pacientes, para tratar de prevenir complicaciones del manejo del dolor crónico, como son la seguridad de los opioides, incluyendo el TCOP. La generación de nuevos datos, incorporados por parte de los centros colaboradores, mejorará el conocimiento de los diferentes factores que afectan a la respuesta analgésica con opioides, permitiendo disponer de terapias más efectivas, que disminuyan el riesgo de efectos secundarios. Esto repercutirá de forma positiva en la terapia de los pacientes con DCNO, mejorando su calidad de vida.

Además del impacto sanitario, la falta de eficacia o la aparición de EA, son una importante causa de frecuentación médica y de ingresos hospitalarios, respectivamente, con su consiguiente impacto económico en el Sistema Nacional de Salud (SNS). De esta forma, se espera que la implementación de este tipo de consulta, más efectiva y segura, suponga una mayor optimización del uso de recursos médicos, lo cuál debería ser evaluado en un estudio futuro.

6.2.2. Plataforma Mujer y Dolor: Grupo Farmacología

En el año 2023 el grupo de investigación se ha unido a la Plataforma “Mujer y Dolor”, cuyo objetivo es fomentar la sensibilización social, para incrementar la investigación del dolor crónico y sus consecuencias en la mujer. Esta iniciativa surge de la inquietud de varios profesionales implicados en diferentes ámbitos de la sociedad, constituyéndose como una asociación independiente con carácter multidisciplinar, científico y social.

Por otro lado, también se inicia una colaboración con las investigadoras Dra. Anke Samulowitz y Dra. Anna Grimby-Ekman, de la Universidad de Gotemburgo, extendiendo la investigación a pacientes de Suecia (Proy. SESGEN – UGOT). Junto con la Dra. María Teresa Ruiz Cantero, experta en género de la Universidad de Alicante, se busca favorecer la inclusión del análisis sexo/género, junto con los biomarcadores moleculares, en la predicción de la respuesta analgésica. Del mismo modo, se participa en un proyecto colaborativo con el Hospital La Princesa (Madrid, Proy. PBC – GENDN-2019-01), con el título “Evaluación del sexo y marcadores farmacogenéticos en el manejo del dolor neuropático”; habiéndose abierto, en colaboración con la Universidad de Beira Interior (Portugal), dos líneas de investigación en fertilidad femenina para realizar un análisis metabolómico en folículos ováricos, con el fin de estudiar el Trastorno Disfórico Premenstrual.

7. CONCLUSIONES

1. Los análisis epigenéticos mostraron una relación entre el sexo y el perfil de metilación del gen *OPRM1* en la prevalencia del TCOP, así como una interacción genético-epigenética en la DDEM. El establecimiento de patrones de metilación, junto con el análisis de las diferencias por sexo, podrían ser explicativos de la amplia variabilidad interindividual en la respuesta analgésica.
2. El tratamiento del dolor crónico guiado por PGx redujo la intensidad del dolor, mejorando el alivio y la calidad de vida de los pacientes, en comparación con la prescripción habitual. Los pacientes con tratamiento guiado por PGx requirieron un 42 % menos de DDEM, observándose, además, una disminución en el número de EA clínicamente relevantes, como la somnolencia y las cefaleas, entre otros.
3. Las mujeres presentaban un tiempo significativamente mayor de retraso en la derivación a la UDO, frente a los hombres, con más casos de ansiedad, y una mayor prescripción de medicamentos sintomáticos. Además, existe un impacto diferencial en los roles de género, entre hombres y mujeres. El 32 % de las mujeres consideraba que su experiencia del dolor hubiera sido diferente si fueran hombres, principalmente debido a la percepción de una menor tolerancia al dolor en los hombres, así como a la existencia de roles que provocan un impacto desigual en las tareas domésticas y laborales. Estos hallazgos respaldan la importancia del género como una variable que interacciona con el sexo, y que por tanto debe ser tenida en cuenta en la atención sanitaria.
4. Un enfoque interdisciplinario que incluya factores como la posición socioeconómica, el sexo, la raza, el origen étnico, las normas culturales y las comorbilidades, permitiría explorar diferentes vías en investigaciones futuras sobre la percepción del dolor. La consideración de estos factores, junto con la remodelación epigenómica del ADN, permitiría la implementación de un plan de manejo del dolor más personalizado.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Raja, S.N.; Carr, D.B.; Cohen, M.; Finnerup, N.B.; Flor, H.; Gibson, S.; Keefe, F.J.; Mogil, J.S.; Ringkamp, M.; Sluka, K.A.; et al. The Revised IASP Definition of Pain: Concepts, Challenges, and Compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982
2. Blyth, F.M.; Van Der Windt, D.A.; Croft, P.R. Chronic Disabling Pain: A Significant Public Health Problem. *Am J Prev Med*. 2015;49(1):98-101
3. Julien, N.; Lacasse, A.; Labra, O.; Asselin, H. Review of Chronic Non-Cancer Pain Research among Aboriginal People in Canada. *Int J Qual Health Care*. 2018;30(3):178-185
4. Cunha, C.O.; Pinto-Fiamengui, L.M.S.; Sampaio, F.A.; Conti, P.C.R. Is Aerobic Exercise Useful to Manage Chronic Pain? *Revista Dor*. 2016;17(1):61-4
5. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-11 - Dolor Crónico. Disponible online: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http://id.who.int/icd/entity/1581976053>
6. Plataforma de Organizaciones de Pacientes & Sociedad Española del Dolor. 2018
7. Breivik, H.; Collett, B.; Ventafridda, V.; Cohen, R.; Gallacher, D. Survey of Chronic Pain in Europe: Prevalence, Impact on Daily Life, and Treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333
8. Langley, P.C. The Prevalence, Correlates and Treatment of Pain in the European Union. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(2):463-480
9. Langley, P.C.; Ruiz-Iban, M.A.; Molina, J.T.; De Andres, J.; Castellón, J.R. The Prevalence, Correlates and Treatment of Pain in Spain. *J Med Econ*. 2011;14(3):367-380
10. Dueñas, M.; Salazar, A.; Ojeda, B.; Fernández-Palacín, F.; Micó, J.A.; Torres, L.M.; Failde, I. A Nationwide Study of Chronic Pain Prevalence in the General Spanish Population: Identifying Clinical Subgroups Through Cluster Analysis. *Pain Med*. 2015;16(4):811-822
11. Noble, M.; Treadwell, J.R.; Tregear, S.J.; Coates, V.H.; Wiffen, P.J.; Akafomo, C.; Schoelles, K.M.; Chou, R. Long-term Opioid Management for Chronic Noncancer Pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1):CD006605
12. Análisis de Situación Del Impacto Del Dolor Crónico a Nivel Nacional. Barómetro del dolor crónico en España. Fundación Grünenthal y Observatorio del Dolor de Cádiz. 2022.
13. Plataforma de Organizaciones de Pacientes. Modelo de Atención Centrada En La Persona Con Enfermedad y Dolor Crónico. 2021
14. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud. Resultados. 2017
15. Miró, J.; Paredes, S.; Rull, M.; Queral, R.; Miralles, R.; Nieto, R.; Huguet, A.; Baos, J. Pain in Older Adults: A Prevalence Study in the Mediterranean Region of Catalonia. *Eur J Pain*. 2007;11(1):83-92
16. Chou, R.; Fanciullo, G.J.; Fine, P.G.; Adler, J.A.; Ballantyne, J.C.; Davies, P.; Donovan, M.I.; Fishbain, D.A.; Foley, K.M.; Fudin, J.; et al. Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. *J Pain*. 2009;10(2):113-130

17. Regueras, E.; Torres, L.; Velázquez, I. Recomendaciones de práctica clínica de la Sociedad Española Multidisciplinar de Dolor (SEMDOR) para el buen uso médico de los opioides de prescripción en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *MPJ*. 2022;2:27-1
18. Hutchinson, K.; Moreland, A.M.E.; Amanda, A.C.; Weinman, J.; Horne, R. Exploring Beliefs and Practice of Opioid Prescribing for Persistent Non-Cancer Pain by General Practitioners. *Eur J Pain*. 2007;11(1):93-98
19. Somogyi, A.A.; Coller, J.K.; Barratt, D.T. Pharmacogenetics of Opioid Response. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(2):125-127
20. Kadiev, E.; Patel, V.; Rad, P.; Thankachan, L.; Tram, A.; Weinlein, M.; Woodfin, K.; Raffa, R.B.; Nagar, S. Role of Pharmacogenetics in Variable Response to Drugs: Focus on Opioids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(1):77-91
21. Ballina, J.; Carmona, L.; Laffon, A. Impacto Del Consumo de AINE En La Población General Española. Resultados Del Estudio EPISER. *Revista Española de Reumatología* 2002;29(7): 337-342
22. Goldberg, D.S.; McGee, S.J. Pain as a Global Public Health Priority. *BMC Public Health*. 2011;11:770
23. Azevedo, L.F.; Costa-Pereira, A.; Mendonça, L.; Dias, C.C.; Castro-Lopes, J.M. The Economic Impact of Chronic Pain: A Nationwide Population-Based Cost-of-Illness Study in Portugal. *Eur J Health Econ*. 2016;17(1):87-98
24. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2017
25. De Sola, H.; Dueñas, M.; Salazar, A.; Ortega-Jiménez, P.; Failde, I. Prevalence of Therapeutic Use of Opioids in Chronic Non-Cancer Pain Patients and Associated Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:564412
26. Benjeddou, M.; Peiró, A.M. Pharmacogenomics and Prescription Opioid Use. *Pharmacogenomics*. 2021;22(4):235-245
27. The Lancet. Gender Equality, Norms, and Health. *The Lancet*. Available online: <https://www.thelancet.com/series/gender-equality-norms-health>
28. Ritz, S.A.; Antle, D.M.; Côté, J.; Deroy, K.; Fraleigh, N.; Messing, K.; Parent, L.; St-Pierre, J.; Vaillancourt, C.; Mergler, D. First Steps for Integrating Sex and Gender Considerations into Basic Experimental Biomedical Research. *FASEB J*. 2014;28(1):4-13
29. Westbrook, L.; Saperstein, A. New Categories Are Not Enough. Rethinking the Measurement of Sex and Gender in Social Surveys. *Gender and Society*. 2015;29(4):534-560
30. Miller, V.M.; Rice, M.; Schiebinger, L.; Jenkins, M.R.; Werbinski, J.; Núñez, A.; Wood, S.; Viggiano, T.R.; Shuster, L.T. Embedding Concepts of Sex and Gender Health Differences into Medical Curricula. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013;22(3):194-202
31. Pérez, C.; Margarit, C.; Serrano, M. Survey of European Patients Assessing Their Own Noncancer Chronic Pain: Results from Spain. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(6):643-651
32. Sex, Hormones & Genetics Affect Brain's Pain Control System. *Science Daily*. 2003 Available: <https://www.sciencedaily.com/releases/2003/02/030219080552.htm>
33. Orts, B.; Muriel, J.; Peiró, A.M. Pharmacogenetics in analgesic response: towards a sex-differences personalized medicine. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2023

34. Muriel, J.; Margarit, C.; Barrachina, J.; Ballester, P.; Flor, A.; Morales, D.; Horga, J.F.; Fernández, E.; Peiró, A.M. Pharmacogenetics and Prediction of Adverse Events in Prescription Opioid Use Disorder Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124(4):439-448
35. Lopes, G.S.; Bielinski, S.; Moyer, A.M.; Jacobson, D.J.; Wang, L.; Jiang, R.; Larson, N.B.; Miller, V.M.; Zhu, Y.; Cavanaugh, D.C.; et al. Sex Differences in Type and Occurrence of Adverse Reactions to Opioid Analgesics: A Retrospective Cohort Study. *BMJ Open.* 2021;11(6):e044157
36. Sa, L. Gender Discrimination: A Health and Career Development Problem for Women Physicians. *J Am Med Womens Assoc (1972).* 1993;48(5):155-159
37. Westergaard, D.; Moseley, P.; Sørup, F.K.H.; Baldi, P.; Brunak, S. Population-Wide Analysis of Differences in Disease Progression Patterns in Men and Women. *Nat Commun* 2019;10, 666
38. Apraiz, A.T.; Oyanadel, M.L.; Espinoza, H.G.; Buker, D.B. Estudio de Correlación Entre Oportunidad Diagnóstica y Severidad Del Dolor En Pacientes Con Fibromialgia Que Ingresan a La Unidad de Dolor Crónico No Oncológico En El Hospital Clínico San Borja Arriarán. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2019;26(6), 331-336
39. Husby, G.K.; Haugen, R.S.; Moen, M.H. Diagnostic Delay in Women with Pain and Endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(7):649-653
40. Chen, E.H.; Shofer, F.S.; Dean, A.J.; Hollander, J.E.; Baxt, W.G.; Robey, J.L.; Sease, K.L.; Mills, A.M. Gender Disparity in Analgesic Treatment of Emergency Department Patients with Acute Abdominal Pain. *Acad Emerg Med.* 2008;15(5):414-418
41. Ruiz Cantero, M.T. *Perspectiva de Género En Medicina*; Fundación Dr. Antoni Esteve. 2019
42. Blasco-Blasco, M.; Teresa Ruiz-Cantero, M.; Aida Juárez-Herrera Cairo, L.; Jovaní, V.; Pascual, E. Sex and Gender Interactions in the Lives of Patients with Spondyloarthritis in Spain: A Quantitative-Qualitative Study. *J Rheumatol.* 2017;44(10):1429-1435
43. Ruiz-Cantero, M.T.; Blasco-Blasco, M.; Chilet-Rosell, E.; Peiró, A.M. Gender Bias in Therapeutic Effort: From Research to Health Care. *Fam Hosp.* 2020;44(3): 109-113
44. Ruiz-Cantero, M.T.; Verdú-Delgado, M. Sesgo de Género En El Esfuerzo Terapéutico. *Gac Sanit.* 2004;18(4): 118-125
45. Kiely, K.M.; Brady, B.; Byles, J. Gender, Mental Health and Ageing. *Maturitas.* 2019;129:76-84
46. Peiró, A.M. Utilización de La Farmacogenética En La Práctica Clínica: Tratamiento Del Dolor. *Med Clin (Barc).* 2013;141(11):501-506
47. Lin, Z.; Hewett, M.; Altman, R.B. Using Binning to Maintain Confidentiality of Medical Data. *Proc AMIA Symp.* 2002:454-8
48. Slepukhina, M.A.; Ivashchenko, D. V.; Sheina, M.A.; Muradian, A.A.; Blagovestnov, D.A.; Sychev, D.A. Pain Pharmacogenetics. *Drug Metab Pers Ther.* 2020;35(3):10.1515/dmpt-2020-2939
49. *Pharmacogenomic Data Submissions Guidance for Industry. Draft Guidance.* 2023
50. Branford, R.; Droney, J.; Ross, J. Opioid Genetics: The Key to Personalized Pain Control? *Clin Genet.* 2012;82(4):301-310

51. Ofoegbu, A.; B. Ettienne, E. Pharmacogenomics and Morphine. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(9):1149-1155
52. Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(4):888-896
53. Owusu Obeng, A.; Hamadeh, I.; Smith, M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy.* 2017;37(9):1105-1121
54. Peiró, A.M.; Planelles, B.; Juhasz, G.; Bagdy, G.; Libert, F.; Eschalier, A.; Busserolles, J.; Sperlagh, B.; Llerena, A. Pharmacogenomics in Pain Treatment. *Drug Metab Pers Ther.* 2016;31(3):131-142
55. Liu, S.; Kang, W.J.; Abrimian, A.; Xu, J.; Cartegni, L.; Majumdar, S.; Hesketh, P.; Bekker, A.; Pan, Y.X. Alternative Pre-Mrna Splicing of the Mu Opioid Receptor Gene, OPRM1: Insight into Complex Mu Opioid Actions. *Biomolecules.* 2021;11(10):1525
56. Fredrikson, K.M.; Fasolino, T. Pharmacogenetic Testing: Clinical Integration and Application for Chronic Pain Management. *Nurse Pract.* 2021;46(4):12-19
57. Tan, E.C.; Lim, E.C.; Teo, Y.Y.; Lim, Y.; Law, H.Y.; Sia, A.T. Ethnicity and OPRM Variant Independently Predict Pain Perception and Patient-Controlled Analgesia Usage for Post-Operative Pain. *Mol Pain.* 2009;5:32
58. Bond, C.; Laforge, K.S.; Tian, M.; Melia, D.; Zhang, S.; Borg, L.; Gong, J.; Schluger, J.; Strong, J.A.; Leal, S.M.; et al. Single-Nucleotide Polymorphism in the Human Mu Opioid Receptor Gene Alters β -Endorphin Binding and Activity: Possible Implications for Opiate Addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(16):9608-9613
59. Zhang, W.; Chang, Y.Z.; Kan, Q.C.; Zhang, L.R.; Lu, H.; Chu, Q.J.; Wang, Z.Y.; Li, Z.S.; Zhang, J. Association of Human Micro-Opioid Receptor Gene Polymorphism A118G with Fentanyl Analgesia Consumption in Chinese Gynaecological Patients. *Anaesthesia.* 2010;65(2):130-135
60. Wu, W.D.; Wang, Y.; Fang, Y.M.; Zhou, H.Y. Polymorphism of the μ -Opioid Receptor Gene (OPRM1118A>G) Affects Fentanyl-Induced Analgesia during Anesthesia and Recovery. *Mol Diagn Ther.* 2009;13(5):331-337
61. Taqi, M.M.; Faisal, M.; Zaman, H. OPRM1 A118G Polymorphisms and Its Role in Opioid Addiction: Implication on Severity and Treatment Approaches. *Pharmgenomics Pers Med.* 2019;12:361-368
62. Zhou, H.; Rentsch, C.T.; Cheng, Z.; Kember, R.L.; Nunez, Y.Z.; Sherva, R.M.; Tate, J.P.; Dao, C.; Xu, K.; Polimanti, R.; et al. Association of OPRM1 Functional Coding Variant With Opioid Use Disorder: A Genome-Wide Association Study. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(10):1072-1080
63. Popova, D.; Desai, N.; Blendy, J.A.; Pang, Z.P. Synaptic Regulation by OPRM1 Variants in Reward Neurocircuitry. *J Neurosci.* 2019;39(29):5685-5696
64. Craddock, N.; Owen, M.J.; O'Donovan, M.C. The Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) Gene as a Candidate for Psychiatric Phenotypes: Evidence and Lessons. *Mol Psychiatry.* 2006;11(5):446-458
65. Diatchenko, L.; Slade, G.D.; Nackley, A.G.; Bhalang, K.; Sigurdsson, A.; Belfer, I.; Goldman, D.; Xu, K.; Shabalina, S.A.; Shagin, D.; et al. Genetic Basis for Individual Variations in Pain

- Perception and the Development of a Chronic Pain Condition. *Hum Mol Genet.* 2005;14(1):135-143
66. Zubieta, J.K.; Heitzeg, M.M.; Smith, Y.R.; Bueller, J.A.; Xu, K.; Xu, Y.; Koeppe, R.A.; Stohler, C.S.; Goldmans, D. COMT Val158 Genotype Affects μ -Opioid Neurotransmitter Responses to a Pain Stressor. *Science.* 2003;299(5610):1240-1243
 67. Kambur, O.; Männistö, P.T. Catechol-O-Methyltransferase and Pain. *Int Rev Neurobiol.* 2010;95:227-279
 68. Reyes-Gibby, C.C.; Shete, S.; Rakvåg, T.; Bhat, S. V.; Skorpen, F.; Bruera, E.; Kaasa, S.; Klepstad, P. Exploring Joint Effects of Genes and the Clinical Efficacy of Morphine for Cancer Pain: OPRM1 and COMT Gene. *Pain.* 2007;130(1-2):25-30
 69. Smith, H.S. Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(7):613-624
 70. Gaedigk, A.; Simon, S.D.; Pearce, R.E.; Bradford, L.D.; Kennedy, M.J.; Leeder, J.S. The CYP2D6 Activity Score: Translating Genotype Information into a Qualitative Measure of Phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(2):234-242
 71. Zahari, Z.; Ismail, R. Influence of Cytochrome P450, Family 2, Subfamily D, Polypeptide 6 (CYP2D6) Polymorphisms on Pain Sensitivity and Clinical Response to Weak Opioid Analgesics. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(1):29-43
 72. Candiotti, K.A.; Yang, Z.; Rodriguez, Y.; Crescimone, A.; Sanchez, G.C.; Takacs, P.; Medina, C.; Zhang, Y.; Liu, H.; Gitlin, M.C. The Impact of CYP2D6 Genetic Polymorphisms on Postoperative Morphine Consumption. *Pain Med.* 2009;10(5):799-805
 73. Lopes, G.S.; Bielinski, S.; Moyer, A.M.; Jacobson, D.J.; Wang, L.; Jiang, R.; Larson, N.B.; Miller, V.M.; Zhu, Y.; Cavanaugh, D.C.; et al. Sex Differences in Type and Occurrence of Adverse Reactions to Opioid Analgesics: A Retrospective Cohort Study. *BMJ Open.* 2021;11(6):e044157
 74. Ballester, P.; Muriel, J.; Peiró, A.M. CYP2D6 Phenotypes and Opioid Metabolism: The Path to Personalized Analgesia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(4):261-275
 75. De Miguel M. Farmacogenética y Medicina Personalizada Aplicadas al Tratamiento Del Dolor. Trabajo fin de grado, Universidad del País Vasco. 2020-2021
 76. Takahashi, P.Y.; Ryu, E.; Pathak, J.; Jenkins, G.D.; Batzler, A.; Hathcock, M.A.; Black, J.L.; Olson, J.E.; Cerhan, J.R.; Bielinski, S.J. Increased Risk of Hospitalization for Ultrarapid Metabolizers of Cytochrome P450 2D6. *Pharmgenomics Pers Med.* 2017;10:39-47
 77. Lopes, G.S.; Bielinski, S.J.; Moyer, A.M.; Black, J.L.; Jacobson, D.J.; Jiang, R.; Larson, N.B.; Sauver, J.L.S. Sex Differences in Associations Between CYP2D6 Phenotypes and Response to Opioid Analgesics. *Pharmgenomics Pers Med.* 2020;13:71-79.
 78. Crews, K.R.; Monte, A.A.; Huddart, R.; Caudle, K.E.; Kharasch, E.D.; Gaedigk, A.; Dunnenberger, H.M.; Leeder, J.S.; Callaghan, J.T.; Samer, C.F.; et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(4):888-896
 79. Hasin, Y.; Seldin, M.; Lusk, A. Multi-Omics Approaches to Disease. *Genome Biol.* 2017;18(1):83
 80. Chlamydas, S.; Markouli, M.; Strepkos, D.; Piperi, C. Epigenetic Mechanisms Regulate Sex-Specific Bias in Disease Manifestations. *Mol Med (Berl).* 2022;100(8):1111-1123

81. Jirtle, R.L.; Skinner, M.K. Environmental Epigenomics and Disease Susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007;8(4):253-262
82. Gureje, O.; Von Korff, M.; Simon, G.E.; Gater, R. Persistent Pain and Well-Being: A World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA.* 1998;280(2):147-151
83. Esteller, M. Epigenetics in Cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1148-1159
84. Cavagnari, B.M. Regulación de La Expresión Génica: Cómo Operan Los Mecanismos Epigenéticos. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110(2):132-136
85. Díaz-Lagares, A. Biomarcadores epigenéticos en cáncer: un pilar de la oncología de precisión. *Genética médica y genómica.* 2018;2(2):31-42
86. Stenz, L.; Carré, J. Le; Luthi, F.; Vuistiner, P.; Burrus, C.; Paoloni-Giacobino, A.; Léger, B. Genome-Wide Epigenomic Analyses in Patients With Nociceptive and Neuropathic Chronic Pain Subtypes Reveals Alterations in Methylation of Genes Involved in the Neuro-Musculoskeletal System. *J Pain.* 2022;23(2):326-336
87. Chidambaran, V.; Zhang, X.; Martin, L.J.; Ding, L.; Weirauch, M.T.; Geisler, K.; Stubbeman, B.L.; Sadhasivam, S.; Ji, H. Dna Methylation at the Mu-1 Opioid Receptor Gene (OPRM1) Promoter Predicts Preoperative, Acute, and Chronic Postsurgical Pain after Spine Fusion. *Pharmgenomics Pers Med.* 2017;10:157-168
88. Doehring, A.; Oertel, B.G.; Sittl, R.; Lötsch, J. Chronic Opioid Use Is Associated with Increased DNA Methylation Correlating with Increased Clinical Pain. *Pain.* 2013;154(1):15-23
89. Nielsen, D.A.; Utrankar, A.; Reyes, J.A.; Simons, D.D.; Kosten, T.R. Epigenetics of Drug Abuse: Predisposition or Response. *Pharmacogenomics.* 2012;13(10):1149-60
90. Norrholm, S.D.; Jovanovic, T.; Smith, A.K.; Binder, E.; Klengel, T.; Conneely, K.; Mercer, K.B.; Davis, J.S.; Kerley, K.; Winkler, J.; et al. Differential Genetic and Epigenetic Regulation of Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) Is Associated with Impaired Fear Inhibition in Posttraumatic Stress Disorder. *Front Behav Neurosci.* 2013;7:30
91. Orfao, A.; Benítez, J.; Corrales, F.; Martín-Subero, I.; Ordovás, J.M.; Carracedo, Á.; Lapunzina, P. *Informes Anticipando Ciencias Ómicas*, Instituto Roche, 2019
92. Snaith, R.P. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:29
93. Ware, J.; Kosinski, M.; Keller, S.D. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996;34(3):220-233
94. Pergolizzi, J.; Böger, R.H.; Budd, K.; Dahan, A.; Erdine, S.; Hans, G.; Kress, H.G.; Langford, R.; Likar, R.; Raffa, R.B.; et al. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization Step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Pract.* 2008;8(4):287-313
95. Osorio, J.H. Opiáceos: mecanismos de acción, metabolismo, y relación con el síndrome de abstinencia neonatal. *Biosalud.* 2009;8(1): 153-165
96. Viet, C.T.; Dang, D.; Aouizerat, B.E.; Miaskowski, C.; Ye, Y.; Viet, D.T.; Ono, K.; Schmidt, B.L. OPRM1 Methylation Contributes to Opioid Tolerance in Cancer Patients. *Journal of J Pain.* 2017;18(9):1046-1059

97. Ebrahimi, G.; Asadikaram, G.; Akbari, H.; Nematollahi, M.H.; Abolhassani, M.; Shahabinejad, G.; Khodadadnejad, L.; Hashemi, M. Elevated Levels of DNA Methylation at the OPRM1 Promoter Region in Men with Opioid Use Disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2018;44(2):193-199
98. Nielsen, D.A.; Yuferov, V.; Hamon, S.; Jackson, C.; Ho, A.; Ott, J.; Kreek, M.J. Increased OPRM1 DNA Methylation in Lymphocytes of Methadone-Maintained Former Heroin Addicts. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(4):867-873
99. Nielsen, R.; Korneliusen, T.; Albrechtsen, A.; Li, Y.; Wang, J. SNP Calling, Genotype Calling, and Sample Allele Frequency Estimation from New-Generation Sequencing Data. *PLoS One*. 2012;7(7):e37558
100. Sandoval-Sierra, J.V.; Salgado García, F.I.; Brooks, J.H.; Derefinko, K.J.; Mozhui, K. Effect of Short-Term Prescription Opioids on DNA Methylation of the OPRM1 Promoter. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):76
101. Kawarai, Y.; Jang, S.H.; Lee, S.; Millecamps, M.; Kang, H.M.; Gregoire, S.; Suzuki-Narita, M.; Ohtori, S.; Stone, L.S. Exercise Attenuates Low Back Pain and Alters Epigenetic Regulation in Intervertebral Discs in a Mouse Model. *Spine J*. 2021;21(11):1938-1949
102. Uddin, M.; Sipahi, L.; Li, J.; Koenen, K.C. Sex Differences in Dna Methylation May Contribute to Risk of PTSD and Depression: A Review of Existing Evidence. *Depress Anxiety*. 2013;30(12):1151-60
103. Sia, A.T.; Lim, Y.; Lim, E.C.P.; Ocampo, C.E.; Lim, W.Y.; Cheong, P.; Tan, E.C. Influence of Mu-Opioid Receptor Variant on Morphine Use and Self-Rated Pain Following Abdominal Hysterectomy. *J Pain*. 2013;14(10):1045-1052
104. Fageera, W.; Chaumette, B.; Fortier, M.È.; Grizenko, N.; Labbe, A.; Sengupta, S.M.; Joobar, R. Association between COMT Methylation and Response to Treatment in Children with ADHD. *J Psychiatr Res*. 2021;135:86-93
105. Tammimäki, A.; Männistö, P.T. Catechol-O-Methyltransferase Gene Polymorphism and Chronic Human Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(9):673-691
106. Tunbridge, E.M.; Harrison, P.J. Importance of the COMT Gene for Sex Differences in Brain Function and Predisposition to Psychiatric Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;8:119-140
107. Bright, D.R.; Petry, N.; Roath, E.; Gibb, T. Engaging Pharmacogenomics in Pain Management and Opioid Selection. *Pharmacogenomics*. 2021;22(14):927-937
108. Smith, D.M.; Weitzel, K.W.; Elsey, A.R.; Langae, T.; Gong, Y.; Wake, D.T.; Duong, B.Q.; Hagen, M.; Harle, C.A.; Mercado, E.; et al. CYP2D6-Guided Opioid Therapy Improves Pain Control in CYP2D6 Intermediate and Poor Metabolizers: A Pragmatic Clinical Trial. *Genet Med*. 2019;21(8):1842-1850
109. Jarvis, J.P.; Peter, A.P.; Keogh, M.; Baldasare, V.; Beanland, G.M.; Wilkerson, Z.T.; Kradel, S.; Shaman, J.A. Real-World Impact of a Pharmacogenomics-Enriched Comprehensive Medication Management Program. *J Pers Med*. 2022; 12(3), 421
110. Swen, J.J.; van der Wouden, C.H.; Manson, L.E.; Abdullah-Koolmees, H.; Blagec, K.; Blagus, T.; Böhringer, S.; Cambon-Thomsen, A.; Cecchin, E.; Cheung, K.C.; et al. A 12-Gene Pharmacogenetic Panel to Prevent Adverse Drug Reactions: An Open-Label, Multicentre,

- Controlled, Cluster-Randomised Crossover Implementation Study. *Lancet*. 2023;401(10374):347-356
111. Dorado, P.; González, I.; Naranjo, M.E.G.; De Andrés, F.; Peñas-Lledó, E.M.; Calzadilla, L.R.; Llerena, A. Lessons from Cuba for Global Precision Medicine: CYP2D6 Genotype Is Not a Robust Predictor of CYP2D6 Ultrarapid Metabolism. *OMICS*. 2017;21(1):17-26
 112. Linares, O.A.; Daly, D.; Linares, A.D.; Stefanovski, D.; Boston, R.C. Personalized Oxycodone Dosing: Using Pharmacogenetic Testing and Clinical Pharmacokinetics to Reduce Toxicity Risk and Increase Effectiveness. *Pain Med*. 2014;15(5):791-806
 113. Orliaguet, G.; Hamza, J.; Couloigner, V.; Denoyelle, F.; Lorient, M.A.; Broly, F.; Garabedian, E.N. A Case of Respiratory Depression in a Child With Ultrarapid CYP2D6 Metabolism After Tramadol. *Pediatrics*. 2015;135(3):e753-e755
 114. Elkalioubie, A.; Allorge, D.; Robriquet, L.; Wiart, J.F.; Garat, A.; Broly, F.; Fourier, F. Near-Fatal Tramadol Cardiotoxicity in a CYP2D6 Ultrarapid Metabolizer. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(8):855-858
 115. MacHado-Alba, J.E.; Serna-Echeverri, L.S.; Valladales-Restrepo, L.F.; MacHado-Duque, M.E.; Gaviria-Mendoza, A. Use of Tramadol or Other Analgesics in Patients Treated in the Emergency Department as a Risk Factor for Opioid Use. *Pain Res Manag*. 2020;2020:8847777
 116. Schelde, A.B.; Sørensen, A.M.S.; Hindsø, M.; Christensen, M.B.; Jimenez-Solem, E.; Eriksson, R. Sex and Age Differences among Tramadol Users in Three Nordic Countries. *Dan Med J*. 2020;67(7):A06190336
 117. Barrachina, J.; Margarit, C.; Muriel, J.; López-Gil, V.; López-Gil, S.; Ballester, P.; Mira-Lorente, L.; Agulló, L.; Peiró, A.M. Sex Differences in Oxycodone/Naloxone vs. Tapentadol in Chronic Non-Cancer Pain: An Observational Real-World Study. *Biomedicines*. 2022;10(10):2468
 118. Patel, V.; Saxena, S.; Lund, C.; Thornicroft, G.; Baingana, F.; Bolton, P.; Chisholm, D.; Collins, P.Y.; Cooper, J.L.; Eaton, J.; et al. The Lancet Commission on Global Mental Health and Sustainable Development. *Lancet*. 2018;392(10157):1553-1598
 119. Yadav, D.; Askew, R.L.; Palermo, T.; Li, L.; Andersen, D.K.; Chen, M.; Fisher, W.E.; Fogel, E.L.; Forsmark, C.E.; Hart, P.A.; et al. Association of Chronic Pancreatitis Pain Features With Physical, Mental, and Social Health. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(7):1781-1791.e4
 120. Khan, M.I.A.; Walsh, D.; Brito-Dellan, N. Opioid and Adjuvant Analgesics: Compared and Contrasted. *Am J Hosp Palliat Care*. 2011;28(5):378-383.
 121. Cerrato, J.; Cifre, E. Gender Inequality in Household Chores and Work-Family Conflict. *Front Psychol*. 2018;9:1330
 122. Emslie, C.; Browne, S.; MacLeod, U.; Rozmovits, L.; Mitchell, E.; Ziebland, S. “Getting through” Not “Going under”: A Qualitative Study of Gender and Spousal Support after Diagnosis with Colorectal Cancer. *Soc Sci Med*. 2009;68(6):1169-1175
 123. Hamberg, K.; Risberg, G.; Johansson, E.E.; Westman, G. Gender Bias in Physicians’ Management of Neck Pain: A Study of the Answers in a Swedish National Examination. *J Womens Health Gend Based Med*. 2002;11(7):653-666
 124. Sheffer, C.E.; Cassisi, J.E.; Ferraresi, L.M.; Lofland, K.R.; McCracken, L.M. Sex Differences in the Presentation of Chronic Low Back Pain. *Psychology of Women Quarterly*. 2002;26(4), 329–340

125. Côté, D.; Coutu, M.F. A Critical Review of Gender Issues in Understanding Prolonged Disability Related to Musculoskeletal Pain: How Are They Relevant to Rehabilitation? *Disabil Rehabil.* 2010;32(2):87-102
126. Jensen, I.; Nygren, A.; Gamberale, F.; Goldie, I.; Westerholm, P. Coping with Long-Term Musculoskeletal Pain and Its Consequences: Is Gender a Factor? *Pain.* 1994;57(2):167-172
127. Xue, B.; McMunn, A. Gender Differences in Unpaid Care Work and Psychological Distress in the UK Covid-19 Lockdown. *PLoS One.* 2021;16(3):e0247959
128. Prkachin, K.M.; Berzins, S.; Mercer, S.R. Encoding and Decoding of Pain Expressions: A Judgement Study. *Pain.* 1994;58(2):253-259
129. Hirsh, A.T.; George, S.Z.; Robinson, M.E. Pain Assessment and Treatment Disparities: A Virtual Human Technology Investigation. *Pain.* 2009;143(1-2):106-113
130. Hoffmann, D.E.; Tarzian A J The Girl Who Cried Pain: A Bias Against Women in the Treatment of Pain. *J Law Med Ethics.* 2001;29(1):13-27
131. Paller, C.J.; Campbell, C.M.; Edwards, R.R.; Dobs, A.S. Sex-Based Differences in Pain Perception and Treatment. *Pain Med.* 2009;10(2):289-299
132. Sivagurunathan, M.; MacDermid, J.; Chuang, J.C.Y.; Kaplan, A.; Lupton, S.; McDermid, D. Exploring the Role of Gender and Gendered Pain Expectation in Physiotherapy Students. *Can J Pain.* 2019;3(1):128-136
133. Phillips, S.P. Measuring the Health Effects of Gender. *J Epidemiol Community Health.* 2008;62(4):368-371
134. Weir, R.; Browne, G.; Tunks, E.; Gafni, A.; Roberts, J. Gender Differences in Psychosocial Adjustment to Chronic Pain and Expenditures for Health Care Services Used. *Clin J Pain.* 1996;12(4):277-290
135. Keogh, E. The Gender Context of Pain. *Health Psychol Rev.* 2021;15(3):454-481
136. Bernardes, S.F.; Keogh, E.; Lima, M.L. Bridging the Gap between Pain and Gender Research: A Selective Literature Review. *Eur J Pain.* 2008;12(4):427-440
137. Schwarz, K.A.; Sprenger, C.; Hidalgo, P.; Pfister, R.; Diekhof, E.K.; Büchel, C. How Stereotypes Affect Pain. *Sci Rep.* 2019;9(1):8626
138. Alcalde-Rubio, L.; Hernández-Aguado, I.; Parker, L.A.; Bueno-Vergara, E.; Chilet-Rosell, E. Gender Disparities in Clinical Practice: Are There Any Solutions? Scoping Review of Interventions to Overcome or Reduce Gender Bias in Clinical Practice. *Int J Equity Health.* 2020; 19(1):166

La imagen que aparece en la portada ha sido incluida con el permiso de COFARES. Fuente: La perspectiva de género en salud salva vidas. Especial informe tendencias 8M, Día de la Mujer.

9. ANEXOS

Anexo I: Compendio de publicaciones



Article

Sex Differences in Opioid Response Linked to *OPRM1* and *COMT* genes DNA Methylation/Genotypes Changes in Patients with Chronic Pain

Laura Agulló, Javier Muriel, César Margarit, Mónica Escorial, Diana Garcia, María José Herrero, David Hervás, Juan Sandoval and Ana M. Peiró

Special Issue

The Biology of Chronic Pain: Applications in Clinical Practice

Edited by

Dr. Andrea Polli and Prof. Dr. Jo Nijs





Article

Sex Differences in Opioid Response Linked to *OPRM1* and *COMT* genes DNA Methylation/Genotypes Changes in Patients with Chronic Pain

Laura Agulló ^{1,2} , Javier Muriel ¹, César Margarit ³, Mónica Escorial ^{1,2}, Diana Garcia ⁴, María José Herrero ⁵ , David Hervás ⁶ , Juan Sandoval ^{4,*} and Ana M. Peiró ^{1,2,*}

- ¹ Pharmacogenetic Unit, Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL), Dr. Balmis General University Hospital, Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain
 - ² Clinical Pharmacology, Toxicology and Chemical Safety Unit, Institute of Bioengineering, Miguel Hernández University, Avda. de la Universidad s/n, 03202 Elche, Spain
 - ³ Pain Unit, Department of Health of Alicante, Dr. Balmis General University Hospital, c/Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain
 - ⁴ Epigenomics Core Facility, La Fe Health Research Institute, Ave. Fernando Abril Martorell, 106, 46026 Valencia, Spain
 - ⁵ Pharmacogenetics Unit, La Fe Health Research Institute, Ave. Fernando Abril Martorell, 106, 46026 Valencia, Spain
 - ⁶ Department of Applied Statistics and Operations Research and Quality, Universitat Politècnica de València, 46022 Valencia, Spain
- * Correspondence: epigenomica@iislafe.es (J.S.); peiro_ana@gva.es (A.M.P.); Tel.: +34-96-1246-709 (J.S.); +34-96-591-3868 (A.M.P.)



Citation: Agulló, L.; Muriel, J.; Margarit, C.; Escorial, M.; Garcia, D.; Herrero, M.J.; Hervás, D.; Sandoval, J.; Peiró, A.M. Sex Differences in Opioid Response Linked to *OPRM1* and *COMT* genes DNA Methylation/Genotypes Changes in Patients with Chronic Pain. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 3449. <https://doi.org/10.3390/jcm12103449>

Academic Editors: Jo Nijs and Polli Andrea

Received: 27 March 2023
Revised: 10 May 2023
Accepted: 10 May 2023
Published: 13 May 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Analgesic-response variability in chronic noncancer pain (CNCP) has been reported due to several biological and environmental factors. This study was undertaken to explore sex differences linked to *OPRM1* and *COMT* DNA methylation changes and genetic variants in analgesic response. A retrospective study with 250 real-world CNCP outpatients was performed in which data from demographic, clinical, and pharmacological variables were collected. DNA methylation levels (CpG island) were evaluated by pyrosequencing, and their interaction with the *OPRM1* (A118G) and *COMT* (G472A) gene polymorphisms was studied. A priori-planned statistical analyses were conducted to compare responses between females and males. Sex-differential *OPRM1* DNA methylation was observed to be linked to lower opioid use disorder (OUD) cases for females ($p = 0.006$). Patients with lower *OPRM1* DNA methylation and the presence of the mutant G-allele reduced opioid dose requirements ($p = 0.001$), equal for both sexes. Moreover, *COMT* DNA methylation levels were negatively related to pain relief ($p = 0.020$), quality of life ($p = 0.046$), and some adverse events (probability > 90%) such as constipation, insomnia, or nervousness. Females were, significantly, 5 years older with high anxiety levels and a different side-effects distribution than males. The analyses demonstrated significant differences between females and males related to *OPRM1* signalling efficiency and OUD, with a genetic–epigenetic interaction in opioid requirements. These findings support the importance of sex as a biological variable to be factored into chronic pain-management studies.

Keywords: sex differences; chronic pain; epigenetics; DNA methylation; pharmacogenetics

1. Introduction

Some inherent biological differences contribute to sex differences in chronic noncancer pain (CNCP) [1,2], where females are more vulnerable to maintaining musculoskeletal pain with greater psychological distress [3,4]. Traditionally, it has been thought that such differences are largely due to the endogenous opioid system and hormonal regulation [5,6], but

there are also genetic and epigenetic factors (i.e., DNA methylation, noncoding RNA expression, or histone modifications) [7,8] that could contribute as they do in other autoimmune disorders or neuropsychiatric diseases [9].

Current research suggests that there are significant differences between males and females in the genetics and epigenetics associated with chronic pain [10,11]. Some studies have identified specific genes and signalling pathways that are involved in pain sensation and perception [12], and these genes may be expressed differently in males and females [13]. In addition, epigenetics, which is the study of how environmental factors may influence gene expression, also appears to play an important role in sex differences in chronic pain [14].

In recent years, some genetic markers have been linked with interindividual differences in analgesic response [15,16], such as μ -opioid receptor 1 (*OPRM1*, A118G, rs1799971-G allele, 11–17% in the Caucasian population). This variant has been associated with higher doses of opioid requirements [17], and being more predisposed to compulsive behaviours and opioid dependence compared to rs1799971-A carriers [18,19]. In the same way, variants of the gene that encodes enzyme catechol-O-methyltransferase (*COMT*, G472A, and rs4680-A allele) are linked with a lesser capacity to metabolise monoamines and, thus, higher dopamine levels arise. Here, a lower pain threshold and increased vulnerability to chronic pain have been observed compared to the rs4680-G ancestral allele, and even more when combined with the *OPRM1* variant genotypes [20]. However, scientific evidence for the effect of these gene variants is not complete enough to explain the wide variability observed in the real world.

Hence, the possible involvement of a sex-mediated genetic–epigenetic interaction could be considered a modulator factor [21,22]. The aim of this study was to explore sex differences linked to DNA methylation/genotype changes that may affect the expression of the genes *OPRM1* and *COMT* by conditioning a different analgesic response.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

A retrospective study (EPA-OD) was designed and conducted at the Pain Unit of the Alicante Health Department, Dr. Balmis General University Hospital, in Spain, from March 2021 to March 2022. The study was approved by the Ethics Committee (Protocol Code 2020-158). Written informed consent was waived due to the retrospective nature of the study. In any case, all the patients had already given informed consent to participate in previous observational studies done in the same setting [23,24]. The last study ended early due to the COVID-19 pandemic, as seen in Figure A1.

2.2. Participants and Data Collection

All the samples taken from the candidates in the present study ($n = 250$) were obtained from Biobank (Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL), Spain). This study adhered to the Spanish National Biobanks Network. Data were collected from original databases and completed from patients' electronic health records. The inclusion criteria were patients aged ≥ 18 years old, CNCP (moderate or severe pain lasting at least 6 months) with long-term opioids (≥ 3 months), and with available DNA samples previously donated to Biobank. Patients under 18 years old, with oncologic pain or any psychiatric disorders that could interfere with the proper development of the study were excluded. Other chronic-pain syndromes of unclear pathophysiologies, such as fibromyalgia or neuropathic pain, such as painful polyneuropathy, postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, and poststroke pain, were not included.

2.2.1. Clinical Outcomes

A Global Pain State questionnaire [25], which qualitatively measures pain intensity and relief, was collected at the time that each patient was included in the study using the Visual Analogue Scale (VAS). This consists of a horizontal line ranging from 0 (lowest) to

100 mm (highest), where the patient points on the line the intensity of the pain or relief that he/she feels, respectively. Quality of life was evaluated through the EuroQol-5D-3L scale that consists of a VAS vertical line from 0 (the worst imaginable health status) to 100 mm (the best imaginable) where the patient indicates his/her actual health status. The patient's diagnosis and demographic characteristics, such as age, sex, and employment status (active, retired, or work disability) were also registered. Psychological status was calculated with the Hospital Anxiety and Depression Scale: HADS, 0–21 scores, classified as normal (<7), probable (8–10) and case (>11 scores) [26].

2.2.2. Pharmacology and Hospital Resources Use

Pharmacological variables such as the main opioid (i.e., tramadol, fentanyl, tapentadol, buprenorphine, oxycodone, and morphine) was registered (Table A2). In different opioid combinations, oral morphine equivalent daily dose (MEDD) was estimated using available references [27]; the number of adverse events was collected with a list of the most frequent analgesic side effects from the Summary of Product Characteristics frequency as “very common” or “common”, and a blank field to add any other adverse event was developed. Opioid use disorder (OUD) was diagnosed by a psychiatrist according to DSM-5 as part of an established opioid tapering procedure followed since 2018 [17].

2.3. Genetic/Epigenetic Data

At the time of enrolment in the original study, patient samples were collected for the pharmacogenetic analysis. Approximately 2 mL of saliva were collected in tubes containing 5 mL of PBS. Once the saliva sample was taken, it was stored at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ until its processing. Genomic DNA was isolated using an E.N.Z.A. forensic DNA kit (Omega Bio-Tek Inc., Norcross, GA, USA) in accordance with the manufacturer's instructions. In the present study, samples were provided by the Alicante BioBank and processed following standard operating procedures.

2.3.1. Genotypes Analysis

The following gene variants were genotyped at the ISABIAL Molecular Biology Laboratory (Alicante GVA, Spain): *OPRM1* (rs1799971) and *COMT* (rs4680) using the realtime PCR rotor gene Q system (Qiagen, Hilden DE-NW, Germany), through the use of specific TaqMan MGB[®] probes (Applied Biosystems, Pleasanton, CA, USA). Amplification parameters were as follows: pre-PCR for 10 min at $95\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 cycles for 15 s denaturation at $92\text{ }^{\circ}\text{C}$, and 1 min final extension at $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2.3.2. DNA Methylation Analysis

The Epigenomics Core Facility of the Health Research Institute La Fe performed the methylation analysis. Before this, a DNA integrity quality control was performed to ensure that DNA met standard quality measurements. All the DNA samples were assessed for purity using a NanoDrop 2000c (Thermo Fisher Scientific, Wilmington, DE, USA) with 260/280 and 260/230 ratio measurements and quantified by the fluorometric method (Quan-iT PicoGreen DsDNA Assay, Life Technologies, Carlsbad, CA, USA). Agarose gels at 1.5% were performed to assess DNA integrity. The obtained high-quality DNA samples (500 ng) were selected for bisulphite conversion using the EZ DNA Methylation kit (Zymo Research Corp., Irvine, CA, USA) following the manufacturer's recommendations.

A triplet of primers was designed for each promoter region of genes *OPRM1* and *COMT* using Qiagen's PyroMark Assay Design 2.0 software to hybridise to CpG-free sites to ensure methylation-independent amplification and pyrosequencing steps. Primers sequences are listed in Table A1 (all given as 5' > 3'). Briefly, the PCR was performed under standard conditions with biotinylated primers. Pyrosequencing reactions and the DNA methylation quantification of *OPRM1* and *COMT* CpG sites located at their promoter regions were performed in a PyroMark Q24 System, version 2.0.7 (Qiagen), using appropriate reagents and recommended protocols. Samples were repeated if pyrosequencing runs did

not pass the pyrosequencer quality checks or if the internal bisulphite conversion controls failed.

As shown in Figure 1, the CpG island we studied in the *OPRM1* gene (chr6: 154039512-154039571) is located between nucleotides -35 and $+27$ (relative to the adenine of the ATG translation start site). We examined five CpG dinucleotides located at nucleotides -32 , -25 , -18 , -14 , -10 , and $+12$. The CpG dinucleotides -18 and -14 are located at a potential Sp1 binding site, and the CpG $+12$ site at a second binding site. The selection of these CpG sites was based on the previous study conducted by Nielsen et al. [28]. As for the *COMT* gene, seven CpG sites located between nucleotides -97 and -50 (chr22:19929354-19929398) of the MB-*COMT* promoter region were selected based on the work of Zhong et al. [29]. The MB-*COMT* promoter is part of a complex regulatory region that includes multiple enhancers and silencers that regulate the expression of the *COMT* gene. The seven specific CpG dinucleotides are located at nucleotides -89 , -86 , -84 , -75 , -72 , -67 , and -62 .

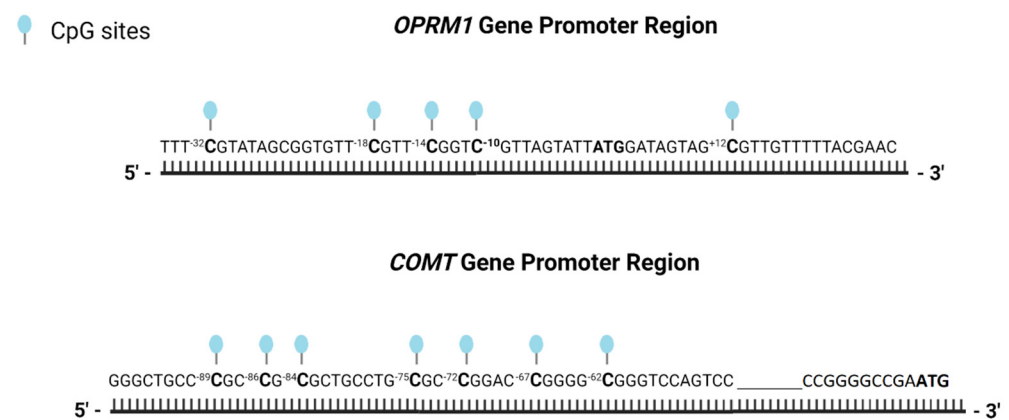


Figure 1. The *OPRM1* (μ -opioid receptor 1) and *COMT* (catechol-O-methyltransferase) gene promoter region. The locations of the CpG sites are represented by knobs and translation start sites (ATG) are shown in bold.

2.4. Statistical Analysis

A convenient sample size of 250 participants (stratified by sex: 1:1 men/women) was defined due to the number of biological samples available at Biobank (ISABIAL, Spain). Data distribution was analysed by the Kolmogorov–Smirnov test following the Lilliefors correction method. A descriptive analysis of continuous quantitative variables (i.e., pain intensity, relief, and quality of life) was presented as the mean \pm standard deviation (SD) while discrete variables (i.e., HADS scores and adverse events) are shown using their median and interquartile range (IQR). Categorical data (sex, employment status, anxiety and depression groups, and pharmacological prescription) were expressed by percentages (%).

The demographic, clinical, pharmacological, and epigenetic/genetic factors were compared using χ^2 or Fisher's exact test for the categorical variables, and the t-test or Mann–Whitney U test for the continuous variables depending on their distribution. When more than two groups were involved, ANOVA/Kruskal–Wallis or chi-square tests were used for continuous or categorical variables, respectively.

After performing the pyrosequencing technique, we obtained the methylation percentages of the *OPRM1* and *COMT* genes. These values were used to carry out the analysis of the possible associations between the DNA methylation level and the selected variables, by means of a linear mixed-regression model using logarithmic transformation for the absolute values. A Bayesian regression analysis was also performed to analyse the association between DNA methylation and the presence of all the different adverse events. The probability of the effect of the variable being negative (higher methylation values, lower risk) or positive (higher methylation values, higher risk) is reported. An ordinal regression

model was used to explain the DNA methylation-*OPRM1/COMT* genotypes interaction for clinical variables. Given the high correlation between the different methylation values of the CpG sites selected at the gene promoter region, only one CpG site per gene was selected to carry out the regression model (*COMT*-CpG6 and *OPRM1*-CpG2). Specifically, the selection of the CpG site was based on the degree of variability (the site with the highest variability was selected for each gene). Averaging the methylation values of the different CpGs of the region might introduce a bias since the average is not an observed variable. Nevertheless, the methylation values were so similar that the results would have been almost the same if including another CpG or even using the average in this case. The variable sex was included as a possible confounding factor. Statistical analyses were performed using the R software (v 4.0.3, Auckland, CA, USA). A $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

3. Results

A total of 250 candidates, 125 females and 125 males, were included after excluding patients who were duplicated between studies or did not meet the inclusion criteria. All included participants (Figure S1) were referred to our Pain Unit for routine pain management, mostly due to nonspecific low back pain (83%).

The sample’s mean age was 62 ± 14 years, 59% were retired, and all the participants were Caucasian residents of Spain. The mean for moderate pain intensity (67 ± 21 mm), pain relief (32 ± 27 mm), and quality of life (43 ± 23 mm) was equal for both sexes.

3.1. Sex Differences in the Demographic and Clinical Data

Females were a significant mean of 5 years older (64 ± 14 vs. 59 ± 14 years old, $p < 0.05$), have significantly higher nonspecific low back pain (95%, $p < 0.001$), significantly higher 4 anxiety scores (9 [5,13] vs. 5 [2,11] scores, $p < 0.05$), showed 15% more dry skin (31 vs. 16%, $p < 0.05$) and 17% more weight changes (33 vs. 16%, $p < 0.05$) compared to males. In contrast, males presented 9% higher OUD (26 vs. 15%, $p < 0.05$) and 13% higher sexually adverse events (33 vs. 20%, $p < 0.05$) than females. Demographic and clinical data are shown in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical data in the total population according to sex. Values are %, mean (standard deviation), or median [interquartile range].

	Total $n = 250$	Females $n = 125$	Males $n = 125$
Age	62 (14)	64 (14) *	59 (14)
Employment status (%)			
At work	10	10	10
Retired	59	68	52
Work Disability	31	22	38
Diagnosis (%)			
Nonspecific low back pain	83	95 **	65
Other pain	17	5	35
Pain intensity (0–100 mm)	67 (21)	68 (22)	66 (20)
Relief (0–100 mm)	32 (27)	34 (26)	30 (28)
Quality of life (0–100 mm)	43 (23)	40 (22)	46 (23)
HAD-Anxiety (0–21 scores)	8 [3, 12]	9 [5, 13] *	5 [2, 11]
HAD-Depression (0–21 scores)	7 [4, 12]	8 [5, 13]	7 [3, 11]

Table 1. Cont.

	Total <i>n</i> = 250	Females <i>n</i> = 125	Males <i>n</i> = 125
MEDD (mg/day)	106 (99)	104 (99)	109 (98)
Total Adverse Events	3 [1, 6]	3 [1, 6]	3 [1, 5]
Opioid use disorder (%)	21	15	26 *
Adverse Events (%)			
Dry Mouth	45	53	41
Constipation	41	46	42
Insomnia	28	34	26
Dry Skin	22	31 *	16
Nervousness	26	30	26
Dizziness	26	32	23
Sexual disturbance	25	20	33 *
Weight changes	23	33 *	16
Lack of appetite	13	17	11
Red skin	11	27	13

HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; MEDD: Morphine Equivalent Daily Dose. * Denotes $p < 0.05$ and ** denotes $p < 0.01$ when comparing females to males. The highest value is shown in bold.

3.2. DNA Methylation/Genotypes and Analgesic Response

The DNA methylation values obtained in the seven selected CpG sites of the *COMT* gene (sites 1–7) showed low variability, with values close to 0 (0.54–1.52%). However, the five selected CpG sites of the *OPRM1* gene (sites 1–5) were methylated to a larger extent with typical dynamic ranges between 8.2% and 16.6%. DNA methylation values at the selected CpG sites and the variability level appear in Table 2 and Figure 2, respectively.

Table 2. DNA Methylation (%) as the mean (standard deviation) at the CpG sites selected in genes *OPRM1* (sites 1–5) and *COMT* (sites 1–7) (counted from the adenine of the start codon).

Code	CpG Sites	Total <i>n</i> = 250	Female <i>n</i> = 125	Male <i>n</i> = 125	<i>p</i> -Value
<i>OPRM1</i> DNA Methylation (%)					
CpG 1	−32	8.2 (3.8)	8.3 (3.6)	8.1 (4.1)	0.3
CpG 2	−18	16.6 (6.2)	16.6 (5.8)	16.7 (6.7)	0.8
CpG 3	−14	14.2 (5.5)	14.2 (5.0)	14.2 (6.1)	0.5
CpG 4	−10	10.1 (3.9)	10.2 (3.5)	10.0 (4.3)	0.4
CpG 5	+12	8.3 (4.0)	8.3 (3.5)	8.3 (4.5)	0.4
<i>COMT</i> DNA Methylation (%)					
CpG 1	−89	1.5 (1.0)	1.5 (0.8)	1.5 (1.1)	0.1
CpG 2	−86	0.9 (1.0)	0.8 (0.6)	0.9 (1.2)	0.1
CpG 3	−84	0.7 (0.9)	0.7 (0.7)	0.7 (1.1)	0.05
CpG 4	−75	1.5 (0.9)	1.5 (0.7)	1.5 (1.1)	0.3
CpG 5	−72	0.8 (0.9)	0.7 (0.6)	0.8 (1.1)	0.06
CpG 6	−67	1.1 (1.5)	1.1 (1.6)	1 (1.4)	0.07
CpG 7	−62	0.5 (0.8)	0.5 (0.5)	0.6 (1.0)	0.1

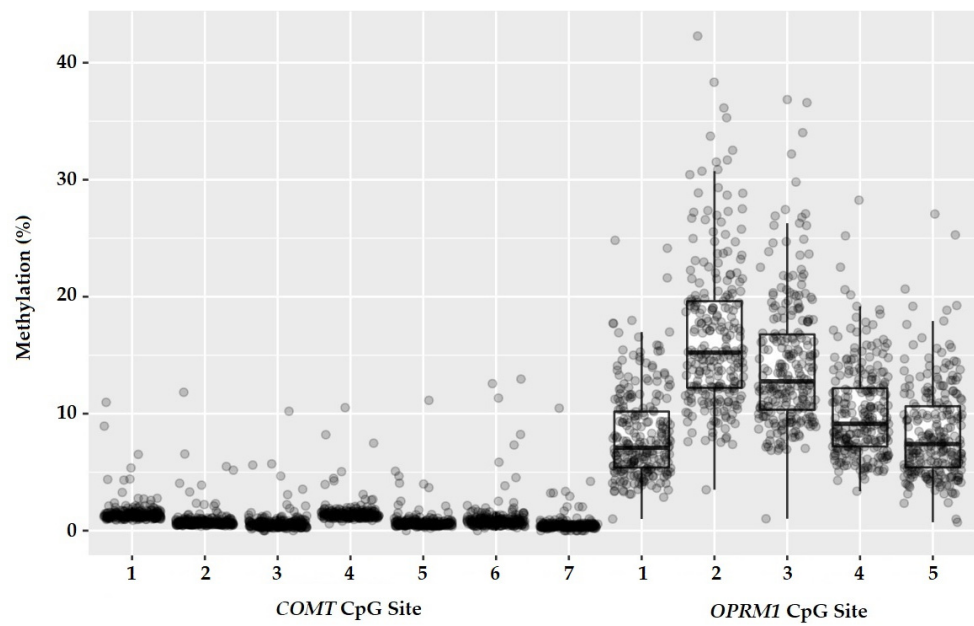


Figure 2. Distribution of methylation values (%) at each CpG site of the *COMT* (sites 1–7) and *OPRM1* (sites 1–5) genes.

As already mentioned in the statistical analysis section, the level of association between the different CpG sites located in each of the genes was high, and they were almost identical and provided hardly any additional information. The degree of association between the methylation value of the different CpG sites is depicted in Figure A2. Therefore, only one CpG site was selected from each gene (*COMT*-CpG6 and *OPRM1*-CpG2) and the percentages obtained were used to perform the regression analysis.

The obtained genotypic frequencies were equally distributed by sex in genes *OPRM1* (AA = 67; AG = 30; GG = 3%) and *COMT* (GG = 22; GA = 54; AA = 24%). Sex differences observed for the influence of *OPRM1* and *COMT* DNA methylation on clinical outcomes are shown in Table 3.

Table 3. Sex differences in the association between *OPRM1* and *COMT* DNA methylation and analgesic response.

	Estimate	SD	p-Value
Pain intensity			
<i>OPRM1</i>	−0.079	0.250	0.751
<i>COMT</i>	0.717	1.114	0.520
Sex	−0.521	3.023	0.863
Relief			
<i>OPRM1</i>	0.248	0.294	0.400
<i>COMT</i>	−3.149 *	1.344	0.020
Sex	3.326	3.65	0.363
Quality of life			
<i>OPRM1</i>	0.190	0.238	0.425
<i>COMT</i>	−2.069 *	1.028	0.046
Sex	−2.108	2.83	0.457

Table 3. Cont.

	Estimate	SD	p-Value
HAD-Anxiety			
<i>OPRM1</i>	−0.178 *	0.088	0.046
<i>COMT</i>	0.228	0.273	0.404
Sex	1.869 *	0.891	0.039
HAD-Depression			
<i>OPRM1</i>	−0.072	0.081	0.378
<i>COMT</i>	−0.011	0.251	0.965
Sex	0.78	0.821	0.345
Opioid Use Disorder			
<i>OPRM1</i>	−0.165 **	0.036	<0.001
<i>COMT</i>	0.018	0.104	0.859
Sex	−2.123 **	0.772	0.006
<i>OPRM1</i> : Sex	0.099 *	0.05	0.047
MEDD (mg/day)			
<i>OPRM1</i> G-allele	−0.914 **	0.24	<0.001
<i>OPRM1</i>	−0.023 **	0.008	0.005
<i>OPRM1</i> : <i>OPRM1</i> G-allele	0.046 **	0.014	0.001
Sex	0.009	0.081	0.908

OPRM1 (CpG2 site), *COMT* (CpG6 site); HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; MEDD: Morphine Equivalent Daily Dose * Denotes $p < 0.05$ and ** denotes $p < 0.01$, p -value < 0.05 is shown in bold.

3.2.1. Associations Linked to *OPRM1* DNA Methylation

Linear-regression models show that anxiety and OUD were negatively related to *OPRM1* DNA methylation levels ($\beta = -0.178$, $p = 0.046$ and $\beta = -0.165$, $p < 0.001$, respectively); furthermore, females had a lower OUD prevalence ($\beta = -2.123$, $p = 0.006$) but higher anxiety impact scores appeared ($\beta = 1.869$, $p = 0.039$). A sex interaction with *OPRM1* DNA methylation levels was observed due to OUD ($\beta = 0.099$, $p = 0.047$). Females with lower *OPRM1* DNA methylation levels presented fewer OUD prevalence than males, as shown in Figure 3.

Additionally, an ordinal regression model has been used to explain the association between *OPRM1* DNA methylation and genotype. The results show that the MEDD requirements were impacted by the *OPRM1*-G-allele ($\beta = -0.914$, $p < 0.001$), *OPRM1* DNA methylation ($\beta = -0.023$, $p = 0.005$), and their genotype/epigenetic interaction ($\beta = 0.046$, $p = 0.001$). The data suggest a MEDD reduction with the presence of mutant G-allele/lower *OPRM1* DNA methylation. In contrast, for higher *OPRM1* DNA methylation, no reducing effect of the G allele was observed, as shown in Table 3.

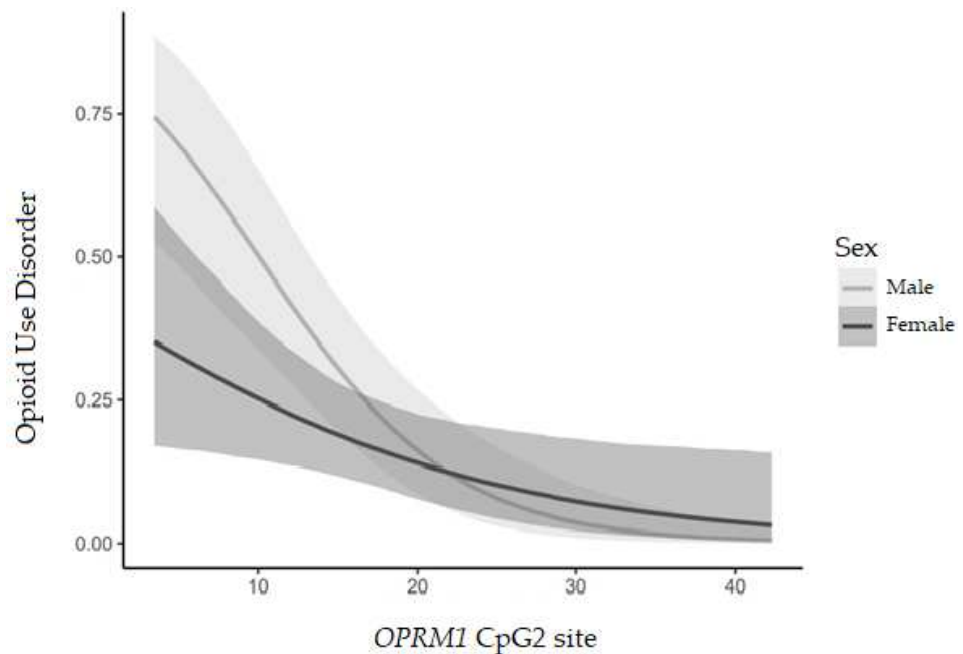


Figure 3. Effect of *OPRM1* DNA methylation (%) on opioid use disorder per sex according to male (M) or female (F).

3.2.2. Associations Linked to *COMT* DNA Methylation

The data show that when DNA *COMT* methylation increased, both pain relief ($\beta = -3.15, p = 0.020$) and quality of life ($\beta = -2.07, p = 0.046$) decreased. Furthermore, a positive correlation between pain relief and quality of life was found (Spearman $r = 0.31, p < 0.001$). Regarding the different adverse events, an inverse correlation of *COMT* was noted in relation to constipation, insomnia, dry mouth, dry skin, lack of appetite, red skin, and nervousness (probability > 90%). This means that a lower *COMT* DNA methylation level would imply a higher risk of these individual adverse events appearing. On the contrary, a positive correlation between *COMT* (the greater methylation, the higher the appearance risk) was observed for dizziness, as seen in Table 4.

Table 4. Probability (%) of the DNA methylation effect on the different adverse events.

Adverse Event	Estimate	SD	– Effect Prob.	+ Effect Prob.
Constipation				
<i>OPRM1</i>	0.035	0.022	0	25.5
<i>COMT</i>	−0.299	0.17	95.84	0.36
Insomnia				
<i>OPRM1</i>	0.02	0.024	0.37	14.43
<i>COMT</i>	−1.145	0.494	99.92	0
Dry mouth				
<i>OPRM1</i>	0.009	0.022	0.32	2.99
<i>COMT</i>	−0.416	0.215	98.66	0.08
Dry skin				
<i>OPRM1</i>	0.006	0.026	3.66	8.88
<i>COMT</i>	−0.648	0.381	98.16	0.37

Table 4. *Cont.*

Adverse Event	Estimate	SD	– Effect Prob.	+ Effect Prob.
Lack of appetite				
<i>OPRM1</i>	−0.03	0.035	42.15	2.37
<i>COMT</i>	−1.191	0.636	98.89	0.44
Red skin				
<i>OPRM1</i>	0.045	0.035	2.2	68.85
<i>COMT</i>	−0.765	0.56	95.24	2.6
Nervousness				
<i>OPRM1</i>	−0.05	0.027	58.74	0.01
<i>COMT</i>	−0.341	0.253	91.11	2.35
Dizziness				
<i>OPRM1</i>	−0.056	0.028	66.16	0
<i>COMT</i>	0.211	0.104	0.53	95.4

OPRM1-CpG2 site, *COMT*-CpG6 site; (−) or (+) Effect probabilities >90% are shown in bold.

4. Discussion

Our data showed significant sex differences related to *OPRM1* signalling efficiency in OUD, with an *OPRM1*-G allele interaction for the opioid dose requirement. A lower OUD probability appeared for females with decreased *OPRM1* DNA methylation. Additionally, sex conditioned a different anxiety level together with 5-years older females and a different side-effects pattern than males. These findings support the importance of sex as a biological variable to be factored into opioid management studies. Moreover, once data validation is performed, this information could be useful for developing predictive models of OUD based on sex and DNA methylation level, as well as for adjusting required opioid doses based on the genetic/epigenetic profile in clinical practice.

DNA methylation is a dynamic process that can change depending on different factors such as age, exposure to toxic substances, diet, and lifestyle. According to previous studies, a region of the genome is considered to be hypomethylated when the methylation level is less than 20%, while a region is considered to be hypermethylated when the methylation level is greater than 80% [30]. Both stages can affect gene expression and are related to various diseases and biological processes. However, these methylation thresholds are only a guide and should not be taken as absolute values to classify DNA methylation in all cases. It is important to keep in mind that reference values for normal DNA methylation should be considered in a broader context to understand its biological and clinical significance. For this reason, in this study, we have studied the associations between DNA methylation level and clinical, pharmacological and safety variables, but we have not categorized the methylation values obtained.

4.1. *OPRM1* DNA Methylation and Opioid Use Disorder

Epigenetic mechanisms provide a platform that represents the convergence between the combined effect of biological and environmental influences on sex differences. However, data must be carefully interpreted for making gene-regulation predictions, which can vary in life spans based on DNA methylation changes at a few CpG sites. Conversely to our results, the literature shows that a lower *OPRM1* gene expression may condition higher OUD rates in patients with long-term opioid use, such as cancer-pain patients [31], subjects in methadone programmes [32], or former heroin addicts [28]. An increase in DNA methylation of CpG sites in the *OPRM1* promoter may block the binding of Sp1 and other transcription factors, which can reduce protein and mRNA expression and final *OPRM1* silencing [33]. New hypotheses arise about the possibility of a sex difference DNA methylation pattern in patients as a consequence of long-term opioid use history

and/or of the presence of OUD. For potent drugs such as opioids, initial exposure is a crucial phase on the path to dependence and addiction, and it is reasonable to expect some epigenome modifications to occur during the first few exposures [34]. The question is whether epigenetic changes are induced after repeated opioid exposures or if, on the contrary, these are indicators of early epigenomic and potentially transcriptomic responses. This should be profoundly explored together with sex differences in the methylation pattern.

Similarly, the limited but growing literature based on human studies has demonstrated that DNA methylation changes occur in response to environmental stress or lifestyle factors, such as physical activity. Exercise is a commonly prescribed treatment for chronic low-back pain, and sex-specific epigenetic mRNA gene expression adaptation, in response to endurance exercise, has been reported. Yet it is uncertain why global DNA methylation after exercise is similar between males and females despite the difference in mRNA expression of the epigenetic regulatory genes [35]. This may support the notion that dysregulated histone acetylation can be an important mechanism for memories of life stress that occurred early in life and can increase visceral pain in adulthood [1,36] or different gene networks function in the peripheral nervous systems that may contribute to sex differences in pain with rats after nerve injury [37]. Understanding the underlying biological mechanism of this different health risk may help to shed light on a possible sexually dimorphic risk for, or resilience from, developing OUD [38]. Therefore, although we have described the potential role of DNA methylation in OUD prevalence, further research is needed to unravel the role of the interaction among the different epigenetic factors in this regulatory context.

4.2. *OPRM1* Methylation-Genotype Interaction in MEDD

Our data indicated that *OPRM1* 118-G allele carriers were associated with a lower requirement of MEDD to achieve analgesia. Previous data suggest that the presence of homozygous ancestral-natural-type AA alleles of SNP *OPRM1* (A118G/dbSNP rs1799971-G) protects against pain perception and reduces problems that derive from pain perception, which preserves mobility, improves self-care, reduces anxiety-related problems in patients, and diminishes activities of daily living-related problems. Conversely to our results, patients who are G-allele carriers have been associated with higher opioid-dose requirements, as they are usually more sensitive to pain, and are more predisposed to compulsive behaviours and opioid dependence compared to rs1799971-A carriers [18,19]. In addition, in this work we have studied the effect of the interaction of G allele–DNA methylation, and the data show that as the *OPRM1* methylation increased, a decrease in the G-allele-reducing MEDD was observed. In line with our result, a previous study on *OPRM1* methylation of 22 CpG sites (including the five selected sites) analyzed 133 adolescents and reported that hypermethylation of the gene leads to a decreased response to opioids with an increased experience of pain [39].

4.3. *COMT* Methylation and Analgesic Response

Our results showed low variability and methylation values close to zero (0.54–1.52%) in the *COMT* promoter region. However, despite the low values, a negative association between pain relief and quality of life was found and patients were more likely to present different adverse events. According to the literature, higher *COMT* expression could increase dopamine degradation in the brain while being more sensitive to pain relief, but different adverse events appeared [40] as in our study. In fact, the *COMT* gene plays a critical role in the synaptic catabolism of neurotransmitters in the prefrontal cortex, where dopamine is crucial and involved in the pharmacological mechanisms of psychostimulant effects [41]. Furthermore, some sex-specific differences have been observed in the response of dopamine neurons in the attenuating pain of female rats [42,43], and in relation to the variability of behavioural and physiological correlates of cognitive control [44,45]. There are accumulating and sometimes compelling data showing that *COMT* has marked sexu-

ally dimorphic effects on brain function and its dysfunction in psychiatric disorders [46]. However, our results did not evidence of any sex influence.

Finally, it is well-known that age, sex, psychological status, disabilities, and cultural expectations may influence individual responses to chronic pain [47]. In our study, sex differences were related to significantly older age and higher anxiety levels in females. They should be closely analysed in terms of biopsychosocial mechanisms by adjusting for other confounding factors, such as gender bias due to pain normalisation in females, which may underlie these sex differences [48,49]. Furthermore, females have been described to report being prescribed more anxiolytics, sedatives, or hypnotics which could contribute to OUD [50]. However, our data suggested greater OUD behaviour for males, which agrees with other clinical evidence [51]. All this information needs to undergo a multidimensional approach to assess its impact, plus the epigenetic/genetic influence, on CNCP analgesic response.

4.4. Limitations

This study has some limitations that need to be acknowledged. Due to its retrospective design, the data collection of some variables could have been limited by lacking some information reported by clinicians. Additionally, as patients were on concomitant medication to treat other pathologies, unmeasured factors could have contributed to the observed differences. They could have independently contributed to the observed adverse events and differences in pain care [52,53]. The sample size was limited to DNA samples available from a single pain unit but included subjects from different trials, which could add heterogeneity. So, the relatively high OUD incidence in our setting could have affected the results, which need to be replicated in a more diverse population. In addition, it should be noted that some other important factors, such as pain duration, body-mass index, testosterone/estrogen levels, or other lifestyle influences were not controlled in this study. All these factors could introduce a mediated bias that could be more relevant than the pain itself. Therefore, it would be necessary to replicate this analysis, including other factors that could influence our results, in order to reach more accurate conclusions. Nevertheless, one of the strengths of our study lies in the fact that the data was obtained from real-world outpatients. Finally, some analytical limitations have also emerged. We have found evidence of an association between *COMT* gene methylation values and the level of relief and quality of life. Interestingly, the *COMT* promoter site shows methylation values close to zero and with very little variability, so the findings of these analyses should be taken with caution as they may be due to other uncontrolled factors.

5. Conclusions

Sex differences in *OPRM1* DNA methylation that impact OUD were proposed and discussed. In addition, we have also found an *OPRM1* genotype/methylation interaction with MEDD, plus an association of *COMT* DNA methylation with pain relief and quality of life in real-world outpatients with CNCP. The study of new factors such as sex and DNA methylation could lead to the identification of new biomarkers to improve analgesic response as a fundamental step towards precision medicine.

Author Contributions: Conceptualization, A.M.P. and J.M.; Data curation, L.A.; Formal analysis, L.A. and D.H.; Funding acquisition, A.M.P. and J.M.; Investigation, L.A. and M.E.; Methodology, L.A., D.G. and J.S.; Project administration, L.A., J.M., and A.M.P.; Resources, A.M.P. and C.M.; Supervision, A.M.P. and J.S.; Visualization, L.A.; Writing—original draft, L.A. and A.M.P.; Writing—review & editing, L.A., J.M., C.M., M.E., D.G., M.J.H., D.H., J.S., and A.M.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was funded by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII, Madrid, Spain) through a grant to Independent Clinical Research Projects of the Strategic Action in Health 2017–2020 (AES, ICI20/00146), and co-financed by the European Union, through FEDER funds. Publication funded by the Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL).

Institutional Review Board Statement: This study was approved by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) with its registered protocol and is identified by EudraCT Number: 2021-001238-21. The study conforms to the Declaration of Helsinki as regards research involving human subjects and was approved by the Ethics Committee Board of the Alicante University General Hospital (Code: 2020-158).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Written informed consent has been obtained from the patients to publish this paper.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available because they contain clinical data of patients.

Acknowledgments: We wish to thank the Department of Health of the Dr. Balmis Alicante General Hospital, Alicante, Spain: Pain Unit Nursery (BSc. Alicia López, Fernanda Jiménez), and anaesthesiologists (Drs. Panadero, Eiden, Sastre and Gómez). Special thanks go to Jordi Barrachina for his help in data collection.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

Appendix A

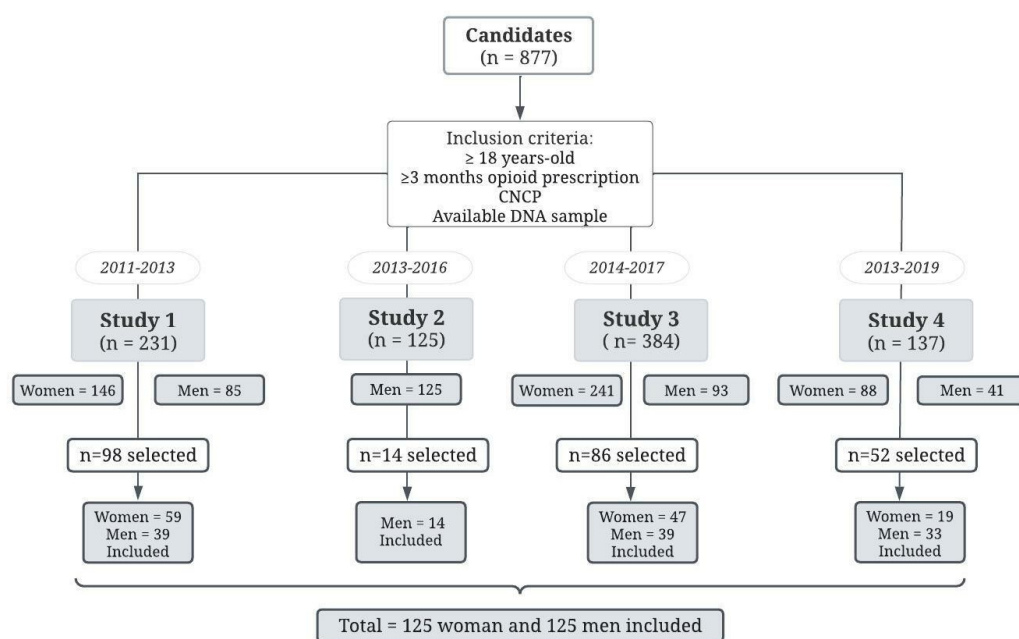


Figure A1. Flow chart of the included patients and their studies of provenance. CNCP, chronic noncancer pain.

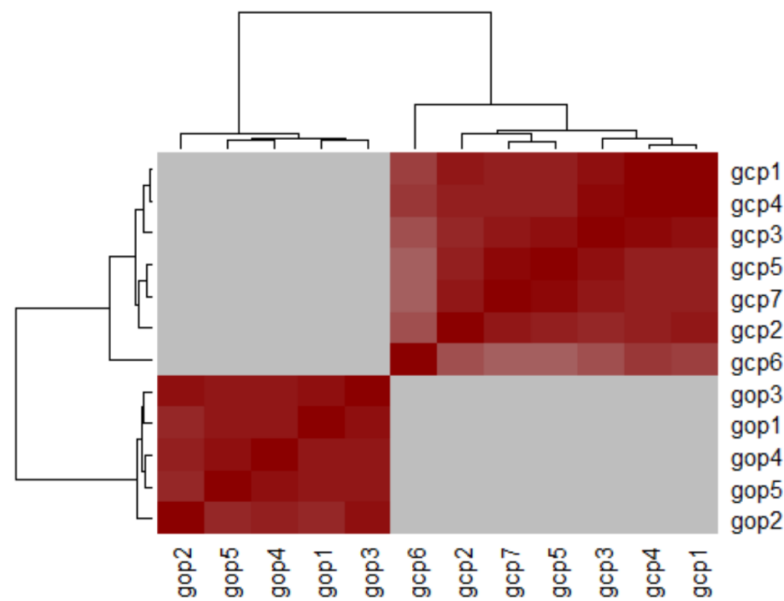


Figure A2. Degree of association between the methylation value of the different sites of OPRM1 (gene OPRM1 position, gop 1 to 5) and COMT (gene COMT position, gcp 1 to 7) genes. The intense garnet colours correspond to very high degrees of association.

Table A1. Primers used in the pyrosequencing assay.

Primer	Sequence	CpG sites
OPRM1_F1	5'-GGATTGGTTTTTGTAAGAAATAGTAGG-3'	
OPRM1_R1	5'-ATACRCCAAAACATCAATACAATTACTAAC-3'	
OPRM1_S1	5'-AAGTTTYGGTGTTTTTGGTTA-3'	CpG 7–11
COMT_F1	5'-GTGGGGTTTTTGGGGTAGT-3'	
COMT_R1	5'-ATCTAACCAACRCTCTCACCTCTCCC-3'	
COMT_S1	5'-GGGTTTTTGGGGTAGTTA-3'	CpG 37–42

Table A2. Pharmacological data in the total population according to sex.

	Total n = 250	Females n = 125	Males n = 125
Main opioid (%)			
Buprenorphine	5	2	9
Fentanyl	24	26	22
Morphine	8	5	11
Oxycodone	19	25	13
Tapentadol	31	29	33
Tramadol	12	14	11

References

1. Louwies, T.; Greenwood-Van Meerveld, B. Sex Differences in the Epigenetic Regulation of Chronic Visceral Pain Following Unpredictable Early Life Stress. *Neurogastroenterol. Motil.* **2020**, *32*, e13751. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Kubota, T. Epigenetic Effect of Environmental Factors on Neurodevelopmental Disorders. *Jpn. J. Hyg.* **2016**, *71*, 200–207. [[CrossRef](#)]
3. Sorge, R.E.; Totsch, S.K. Sex Differences in Pain. *J. Neurosci. Res.* **2017**, *95*, 1271–1281. [[CrossRef](#)]
4. Osborne, V.; Serdarevic, M.; Crooke, H.; Striley, C.; Cottler, L.B. Non-Medical Opioid Use in Youth: Gender Differences in Risk Factors and Prevalence. *Addict. Behav.* **2017**, *72*, 114–119. [[CrossRef](#)]

5. Nasser, S.A.; Afify, E.A. Sex Differences in Pain and Opioid Mediated Antinociception: Modulatory Role of Gonadal Hormones. *Life Sci.* **2019**, *237*, 116926. [[CrossRef](#)]
6. Pieretti, S.; Di Giannuario, A.; Di Giovannandrea, R.; Marzoli, F.; Piccaro, G.; Minosi, P.; Aloisi, A.M. Gender Differences in Pain and Its Relief. *Ann. Dell'istituto Super. Di Sanita* **2016**, *52*, 184–189. [[CrossRef](#)]
7. Pisanu, C.; Franconi, F.; Gessa, G.L.; Mameli, S.; Pisanu, G.M.; Campesi, I.; Leggio, L.; Agabio, R. Sex Differences in the Response to Opioids for Pain Relief: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacol. Res.* **2019**, *148*, 104447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Oertel, B.G.; Doehring, A.; Roskam, B.; Kettner, M.; Hackmann, N.; Ferreirós, N.; Schmidt, P.H.; Lötsch, J. Genetic-Epigenetic Interaction Modulates μ -Opioid Receptor Regulation. *Hum. Mol. Genet.* **2012**, *21*, 4751–4760. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Chlamydas, S.; Markouli, M.; Strepkos, D.; Piperi, C. Epigenetic Mechanisms Regulate Sex-Specific Bias in Disease Manifestations. *J. Mol. Med.* **2022**, *100*, 1111–1123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Fillingim, R.B.; King, C.D.; Ribeiro-Dasilva, M.C.; Rahim-Williams, B.; Riley, J.L. Sex, Gender, and Pain: A Review of Recent Clinical and Experimental Findings. *J. Pain* **2009**, *10*, 447–485. [[CrossRef](#)]
11. Mogil, J.S.; Bailey, A.L. Sex and Gender Differences in Pain and Analgesia. *Prog. Brain Res.* **2010**, *186*, 140–157. [[CrossRef](#)]
12. Diatchenko, L.; Slade, G.D.; Nackley, A.G.; Bhalang, K.; Sigurdsson, A.; Belfer, I.; Goldman, D.; Xu, K.; Shabalina, S.A.; Shagin, D.; et al. Genetic Basis for Individual Variations in Pain Perception and the Development of a Chronic Pain Condition. *Hum. Mol. Genet.* **2005**, *14*, 135–143. [[CrossRef](#)]
13. Bartley, E.J.; Fillingim, R.B. Sex Differences in Pain: A Brief Review of Clinical and Experimental Findings. *Br. J. Anaesth.* **2013**, *111*, 52–58. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Bagot, R.C.; Meaney, M.J. Epigenetics and the Biological Basis of Gene \times Environment Interactions. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **2010**, *49*, 752–771. [[CrossRef](#)]
15. Owusu Obeng, A.; Hamadeh, I.; Smith, M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy* **2017**, *37*, 1105–1121. [[CrossRef](#)]
16. Yoshida, K.; Nishizawa, D.; Ide, S.; Ichinohe, T.; Fukuda, K.I.; Ikeda, K. A Pharmacogenetics Approach to Pain Management. *Neuropsychopharmacol. Rep.* **2018**, *38*, 2–8. [[CrossRef](#)]
17. Muriel, J.; Margarit, C.; Barrachina, J.; Ballester, P.; Flor, A.; Morales, D.; Horga, J.F.; Fernández, E.; Peiró, A.M. Pharmacogenetics and Prediction of Adverse Events in Prescription Opioid Use Disorder Patients. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2019**, *124*, 439–448. [[CrossRef](#)]
18. Sia, A.T.; Lim, Y.; Lim, E.C.P.; Ocampo, C.E.; Lim, W.Y.; Cheong, P.; Tan, E.C. Influence of Mu-Opioid Receptor Variant on Morphine Use and Self-Rated Pain Following Abdominal Hysterectomy. *J. Pain* **2013**, *14*, 1045–1052. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Somogyi, A.A.; Collier, J.K.; Barratt, D.T. Pharmacogenetics of Opioid Response. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2015**, *97*, 125–127. [[CrossRef](#)]
20. Crews, K.R.; Monte, A.A.; Huddart, R.; Caudle, K.E.; Kharasch, E.D.; Gaedigk, A.; Dunnenberger, H.M.; Leeder, J.S.; Callaghan, J.T.; Samer, C.F.; et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2021**, *110*, 888–896. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Swiergiel, A.H.; Juszczak, G.R.; Stankiewicz, A.M. Genetic and Epigenetic Mechanisms Linking Pain and Psychiatric Disorders. *Pain Psychiatr. Disord.* **2015**, *30*, 120–137.
22. Polli, A.; Ickmans, K.; Godderis, L.; Nijs, J. When Environment Meets Genetics: A Clinical Review of the Epigenetics of Pain, Psychological Factors, and Physical Activity. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2019**, *100*, 1153–1161. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Planelles, B.; Margarit, C.; Ajo, R.; Sastre, Y.; Muriel, J.; Inda, M.-D.; Esteban, M.D.; Peiró, A.M. Health Benefits of an Adverse Events Reporting System for Chronic Pain Patients Using Long-Term Opioids. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **2019**, *63*, 248–258. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Margarit, C.; Roca, R.; Inda, M.D.; Muriel, J.; Ballester, P.; Moreu, R.; Conte, A.L.; Nunez, A.; Morales, D.; Peiro, A.M. Genetic Contribution in Low Back Pain: A Prospective Genetic Association Study. *Pain Pract.* **2019**, *19*, 836–847. [[CrossRef](#)]
25. Barrachina, J.; Muriel, J.; Margarit, C.; Planelles, B.; Ballester, P.; Richart-Martínez, M.; Cutillas, E.; Zandonai, T.; Morales, D.; Peiró, A.M. Global Pain State Questionnaire: Reliability, Validity, and Gender Gap. *Arch. Intern. Med. Res.* **2021**, *4*, 91–113. [[CrossRef](#)]
26. Snaith, R.P. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes.* **2003**, *1*, 29. [[CrossRef](#)]
27. Pergolizzi, J.; Böger, R.H.; Budd, K.; Dahan, A.; Erdine, S.; Hans, G.; Kress, H.G.; Langford, R.; Likar, R.; Raffa, R.B.; et al. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization Step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Pract.* **2008**, *8*, 287–313. [[CrossRef](#)]
28. Nielsen, D.A.; Yuferov, V.; Hamon, S.; Jackson, C.; Ho, A.; Ott, J.; Kreek, M.J. Increased OPRM1 DNA Methylation in Lymphocytes of Methadone-Maintained Former Heroin Addicts. *Neuropsychopharmacology* **2009**, *34*, 867–873. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Zhong, J.; Chen, X.; Wu, N.; Shen, C.; Cui, H.; Du, W.; Zhang, Z.; Feng, M.; Liu, J.; Lin, S.; et al. Catechol-O-Methyltransferase Promoter Hypomethylation Is Associated with the Risk of Coronary Heart Disease. *Exp. Ther. Med.* **2016**, *12*, 3445–3449. [[CrossRef](#)]
30. Kulis, M.; Esteller, M. Chapter 2—DNA Methylation and Cancer. *Adv. Genet.* **2010**, *70*, 27–56. [[CrossRef](#)]
31. Viet, C.T.; Dang, D.; Aouizerat, B.E.; Miaskowski, C.; Ye, Y.; Viet, D.T.; Ono, K.; Schmidt, B.L. OPRM1 Methylation Contributes to Opioid Tolerance in Cancer Patients. *J. Pain* **2017**, *18*, 1046–1059. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

32. Ebrahimi, G.; Asadikaram, G.; Akbari, H.; Nematollahi, M.H.; Abolhassani, M.; Shahabinejad, G.; Khodadadnejad, L.; Hashemi, M. Elevated Levels of DNA Methylation at the OPRM1 Promoter Region in Men with Opioid Use Disorder. *Am. J. Drug Alcohol Abus.* **2018**, *44*, 193–199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Nielsen, R.; Korneliusson, T.; Albrechtsen, A.; Li, Y.; Wang, J. SNP Calling, Genotype Calling, and Sample Allele Frequency Estimation from New-Generation Sequencing Data. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e37558. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Sandoval-Sierra, J.V.; Salgado García, F.L.; Brooks, J.H.; Derefinco, K.J.; Mozhui, K. Effect of Short-Term Prescription Opioids on DNA Methylation of the OPRM1 Promoter. *Clin. Epigenetics* **2020**, *12*, 76. [[CrossRef](#)]
35. Kawarai, Y.; Jang, S.H.; Lee, S.; Millecamps, M.; Kang, H.M.; Gregoire, S.; Suzuki-Narita, M.; Ohtori, S.; Stone, L.S. Exercise Attenuates Low Back Pain and Alters Epigenetic Regulation in Intervertebral Discs in a Mouse Model. *Spine J.* **2021**, *21*, 1938–1949. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Grégoire, S.; Jang, S.H.; Szyf, M.; Stone, L.S. Prenatal Maternal Stress Is Associated with Increased Sensitivity to Neuropathic Pain and Sex-Specific Changes in Supraspinal mRNA Expression of Epigenetic- and Stress-Related Genes in Adulthood. *Behav. Brain Res.* **2020**, *380*, 112396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Stephens, K.E.; Zhou, W.; Ji, Z.; Chen, Z.; He, S.; Ji, H.; Guan, Y.; Taverna, S.D. Sex Differences in Gene Regulation in the Dorsal Root Ganglion after Nerve Injury. *BMC Genom.* **2019**, *20*, 147. [[CrossRef](#)]
38. Uddin, M.; Sipahi, L.; Li, J.; Koenen, K.C. Sex Differences in Dna Methylation May Contribute to Risk of PTSD and Depression: A Review of Existing Evidence. *Depress Anxiety* **2013**, *30*, 1151–1160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Chidambaran, V.; Zhang, X.; Martin, L.J.; Ding, L.; Weirauch, M.T.; Geisler, K.; Stubbeman, B.L.; Sadhasivam, S.; Ji, H. Dna Methylation at the Mu-1 Opioid Receptor Gene (OPRM1) Promoter Predicts Preoperative, Acute, and Chronic Postsurgical Pain after Spine Fusion. *Pharm. Pers. Med.* **2017**, *10*, 157–168. [[CrossRef](#)]
40. Tammimäki, A.; Männistö, P.T. Catechol-O-Methyltransferase Gene Polymorphism and Chronic Human Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharm. Genom.* **2012**, *22*, 673–691. [[CrossRef](#)]
41. Fageera, W.; Chaumette, B.; Fortier, M.È.; Grizenko, N.; Labbe, A.; Sengupta, S.M.; Joobar, R. Association between COMT Methylation and Response to Treatment in Children with ADHD. *J. Psychiatr. Res.* **2021**, *135*, 86–93. [[CrossRef](#)]
42. Liu, P.; Xing, B.; Chu, Z.; Liu, F.; Lei, G.; Zhu, L.; Gao, Y.; Chen, T.; Dang, Y.H. Dopamine D3 Receptor Knockout Mice Exhibit Abnormal Nociception in a Sex-Different Manner. *J. Neurosci. Res.* **2017**, *95*, 1438–1445. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Hagiwara, H.; Funabashi, T.; Akema, T.; Kimura, F. Sex-Specific Differences in Pain Response by Dopamine in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis in Rats. *Neuroreport* **2013**, *24*, 181–185. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Mione, V.; Canterini, S.; Brunamonti, E.; Pani, P.; Donno, F.; Fiorenza, M.T.; Ferraina, S. Both the COMT Val158Met Single-Nucleotide Polymorphism and Sex-Dependent Differences Influence Response Inhibition. *Front. Behav. Neurosci.* **2015**, *9*, 127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Papaleo, F.; Erickson, L.; Liua, G.; Chena, J.; Weinberger, D.R. Effects of Sex and COMT Genotype on Environmentally Modulated Cognitive Control in Mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 20160–20165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Tunbridge, E.M.; Harrison, P.J. Importance of the COMT Gene for Sex Differences in Brain Function and Predisposition to Psychiatric Disorders. *Biol. Basis Sex Differ. Psychopharmacol.* **2011**, *8*, 119–140. [[CrossRef](#)]
47. Roberto, K.A.; Reynolds, S.G. Older Women’s Experiences with Chronic Pain: Daily Challenges and Self-Care Practices. *J. Women Aging* **2002**, *14*, 5–23. [[CrossRef](#)]
48. Votaw, V.R.; McHugh, R.K.; Witkiewitz, K. Alcohol Use Disorder and Motives for Prescription Opioid Misuse: A Latent Class Analysis. *Subst. Use Misuse* **2019**, *54*, 1558–1568. [[CrossRef](#)]
49. McLean, C.P.; Anderson, E.R. Brave Men and Timid Women? A Review of the Gender Differences in Fear and Anxiety. *Clin. Psychol. Rev.* **2009**, *29*, 496–505. [[CrossRef](#)]
50. Peltier, M.R.; Sofuoglu, M.; Petrakis, I.L.; Stefanovics, E.; Rosenheck, R.A. Sex Differences in Opioid Use Disorder Prevalence and Multimorbidity Nationally in the Veterans Health Administration. *J. Dual Diagn.* **2021**, *17*, 124–134. [[CrossRef](#)]
51. Moran, L.M.; Kowalczyk, W.J.; Phillips, K.A.; Vahabzadeh, M.; Lin, J.L.; Mezghanni, M.; Epstein, D.H.; Preston, K.L. Sex Differences in Daily Life Stress and Craving in Opioid-Dependent Patients. *Am. J. Drug Alcohol Abus.* **2018**, *44*, 512–523. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Ruiz-Cantero, M.T.; Blasco-Blasco, M.; Chilet-Rosell, E.; Peiró, A.M. Gender Bias in Therapeutic Effort: From Research to Health Care. *Farm. Hosp.* **2020**, *44*, 109–113. [[PubMed](#)]
53. Schäfer, G.; Prkachin, K.M.; Kaseweter, K.A.; Williams, A.C.D.C. Health Care Providers’ Judgments in Chronic Pain: The Influence of Gender and Trustworthiness. *Pain* **2016**, *157*, 1618–1625. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



Article

Pharmacogenetic Guided Opioid Therapy Improves Chronic Pain Outcomes and Comorbid Mental Health: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study

Laura Agulló, Isidro Aguado, Javier Muriel, César Margarit, Alba Gómez, Mónica Escorial, Astrid Sánchez, Alicia Fernández and Ana M. Peiró

Special Issue

Pharmacogenetics and Personalized Medicine 3.0

Edited by
Dr. Gloria Ravegnini





Article

Pharmacogenetic Guided Opioid Therapy Improves Chronic Pain Outcomes and Comorbid Mental Health: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study

Laura Agulló ^{1,2} , Isidro Aguado ¹, Javier Muriel ¹ , César Margarit ³, Alba Gómez ², Mónica Escorial ^{1,2}, Astrid Sánchez ⁴, Alicia Fernández ⁴ and Ana M. Peiró ^{1,2,*}

- ¹ Pharmacogenetic Unit, Clinical Pharmacology Department, Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL), General University Hospital of Alicante, c/Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain
- ² Clinical Pharmacology, Toxicology and Chemical Safety Unit, Institute of Bioengineering, Miguel Hernández University, Avda. de la Universidad s/n, 03202 Elche, Spain
- ³ Pain Unit, Department of Health of Alicante, General University Hospital of Alicante, c/Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain
- ⁴ San Vicente del Raspeig II Health Center, c/Alicante, 78, Sant Vicent del Raspeig, 03690 Alicante, Spain
- * Correspondence: peiro_ana@gva.es; Tel.: +34-96-591-3868

Abstract: Interindividual variability in analgesic response is at least partly due to well-characterized polymorphisms that are associated with opioid dosing and adverse outcomes. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) has put forward recommendations for the *CYP2D6* phenotype, but the list of studied drug-gene pairs continues to grow. This clinical trial randomized chronic pain patients ($n = 60$), referred from primary care to pain unit care into two opioid prescribing arms, one guided by *CYP2D6*, μ -opioid receptor (*OPRM1*), and catechol-O-methyl transferase (*COMT*) genotypes vs. one with clinical routine. The genotype-guided treatment reduced pain intensity (76 vs. 59 mm, $p < 0.01$) by improving pain relief (28 vs. 48 mm, $p < 0.05$), increased quality of life (43 vs. 56 mm $p < 0.001$), and lowered the incidence of clinically relevant adverse events (3 [1–5] vs. 1 [0–2], $p < 0.01$) and 42% opioid dose (35 [22–61] vs. 60 [40–80] mg/day, $p < 0.05$) as opposed to usual prescribing arm. The final health utility score was significantly higher (0.71 [0.58–0.82] vs. 0.51 [0.13–0.67] controls, $p < 0.05$) by improving sleepiness and depression comorbidity, with a significant reduction of 30–34% for headache, dry mouth, nervousness, and constipation. A large-scale implementation analysis could help clinical translation, together with a pharmaco-economic evaluation.

Keywords: pharmacogenetics; *CYP2D6*; *OPRM1*; *COMT*; opioids; chronic pain



Citation: Agulló, L.; Aguado, I.; Muriel, J.; Margarit, C.; Gómez, A.; Escorial, M.; Sánchez, A.; Fernández, A.; Peiró, A.M. Pharmacogenetic Guided Opioid Therapy Improves Chronic Pain Outcomes and Comorbid Mental Health: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 10754. <https://doi.org/10.3390/ijms241310754>

Academic Editor: Gloria Ravegnini

Received: 20 May 2023
Revised: 20 June 2023
Accepted: 25 June 2023
Published: 28 June 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Treatment of moderate to severe nociceptive chronic pain requires a multidisciplinary approach, in which opioid analgesics continue to be standards of care. Given the chronic pain and mental health overlap, growing concerns about the opioid epidemic, and lack of data that support the use of opioids for long-term pain management, new treatment approaches are needed [1]. In the last few decades, genetic polymorphisms have proven to be one of the main culprits of analgesic response variability [2].

Pharmacogenomics (PGx) is the science of the relation between a person's genetic attributes and drug response, which has been proposed as a tool to enhance opioid selection and optimization, with recent studies demonstrating successful implementation and outcomes [3]. The first guidelines related to opioid prescribing from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) were released almost 10 years ago [4]. These guidelines, which were updated in 2021, reviewed the evidence for *CYP2D6*, *OPRM1*, and *COMT* [5]. All three genes have biologically plausible mechanisms for affecting opioid response (*CYP2D6*—drug metabolism, *OPRM1*—drug target, *COMT*—pain perception) [5].

The *CYP2D6* gene is highly polymorphic, which translates to enzymatic activities ranging from non-functional (i.e., poor metabolizers; PMs) to increased function (i.e., ultrarapid metabolizers; UMs). The *CYP2D6**3, *4, *5, and *6 alleles are non-functional alleles that occur secondary to frameshift mutations (*3, *6), splicing defects (*4) or whole gene deletion (*5) [6]. The frequencies of the PMs and UMs phenotypes range from 5 to 10% and 5 to 11%, respectively, in different populations [7]. In fact, PMs carry two non-functional alleles that give no activity to the enzyme; this would mean decreased levels of the active metabolite, leading to a lack of analgesic effectiveness [8]. Compared to normal metabolizers (NMs), PMs have lower concentrations of the active metabolites of codeine, tramadol, hydrocodone, or oxycodone [9–11]. Intermediate metabolizers (IMs) possess one non-functional and one reduced-function allele and have significantly reduced enzyme activity compared to NMs. Albeit less studied, IMs are at risk of the reduced biotransformation of *CYP2D6*-mediated opioids into more potent metabolites by conferring decreased analgesia [12,13]. Finally, UMs have several copies of the gene, and the activity is higher than normal, so they would present increased levels of the most active molecule, which means that the metabolism of various opioids could be more efficient in these individuals, with lower analgesic doses required [14]. However, UMs would be more susceptible to opioid toxicity, including the development of adverse events [15].

The μ -opioid receptor is the main molecular target for analgesia. The *OPRM1* gene, which codes for this receptor, is located at chromosome 6q24-q25, consisting of 4 exons and 3 introns [16]. More than 250 SNPs have been described for this gene; they have always been primary candidates for demonstrating genetic influence on the analgesic response to opioids. The most studied SNP in the field of pain is A118G (rs1799971), which consists of the change of adenine to guanine at position 118, leading to the loss of an N-glycosylation site in the extracellular region [17]. At a molecular scale, it has been observed that the presence of the polymorphism causes a greater affinity for β -endorphin compared to the wild-type variant [13], leading to a decrease in the perception of pain intensity and a lower cortical response to the painful stimulus in G homozygotes. Moreover, the prevalence of this polymorphism is estimated to be between 10 and 19%, and the distribution of alleles may be different depending on ethnicity [18].

The enzyme Catechol-O-Methyltransferase, encoded by the *COMT* gene, is involved in the degradation process of catecholamines, a group of neurotransmitters such as adrenaline, noradrenaline, or dopamine. The G472A variant (rs4680), one of its most studied polymorphisms, results in a substitution of a valine residue for methionine at codon 158 (Val158Met) [19]. In human studies, this variant has been associated with a decreased response of the opioid system and a higher density of μ -receptors, which may lead to increased effectiveness, especially related to morphine and fentanyl [20,21]. Furthermore, as serotonin interacts with dopamine and dopamine availability is influenced by *COMT* SNP [22], interindividual differences in response to antidepressants response and other psychiatric phenotypes such as schizophrenia have been evidenced [23,24].

Although there is the potential for improved pain management through PGx, as well as several practice-based examples of PGx-guided opioid optimization, these practices have yet to become mainstream [25] in the pain and mental health comorbidity management context. The aim of the present study is to evaluate the effectiveness and safety of PGx-guided opioid therapy by analyzing clinical changes in patients with chronic non-cancer pain (CNCP) after 3 months of opioid treatment. The PGx-guided treatment used was based on the CPIC clinical recommendations for *CYP2D6* phenotypes, *OPRM1*, and *COMT* genotypes.

2. Results

2.1. Patient Demographic and Genetic Data

Sixty Caucasian subjects, all living in Spain, were included. Most were naïve to opioids and referred from primary care to pain unit care for opioid prescribing given CNCP intensity. During the 3-month trial, 10/60 (17%) patients were excluded ($n = 2$ PGx-guided

arm, $n = 8$ usual care) due to no opioid adherence ($n = 7$), with one missing case ($n = 1$) and not enough saliva samples ($n = 2$). In the end, 50 adult patients (80% women vs. 20% men, with a significantly higher percentage of females in the PGx-guided arm), whose mean age was 59 ± 14 years old, were predominantly married with inadequate financial resources (22% on disabled government pay), completed the 3-month follow-up. The genotype distribution was balanced between both arms. Mutant genotypes *OPRM1*-GG (8%), *COMT*-AA (36%), and the extreme phenotypes of the *CYP2D6* gene, PMs and UMs, appeared as 4–6%. A summary of the differences in the demographic and genetic data results between the PGx-guided and usual care arms appears in Table 1.

Table 1. Baseline demographic and genetic characteristics of chronic non-cancer pain (CNCP) patients in both clinical trial arms: pharmacogenetic (PGx) guided opioid therapy (cases) vs. usual routine care (controls).

CNCP Patients		Total ($n = 50$)	PGx-Guided ($n = 28$)	Usual Care ($n = 22$)
Women % (n)		80 (40)	93 (26) *	64 (14)
Age (years old, mean (SD))		59 (14)	59 (14)	60 (14)
Employment status % (n)				
	Active	32 (16)	32 (9)	32 (7)
	Disability	22 (11)	21 (6)	23 (5)
	Retired	20 (10)	21 (6)	18 (4)
	Homemaker	18 (9)	14 (4)	23 (5)
	Unemployment	8 (4)	11 (3)	5 (1)
Genetic data % (n)				
<i>CYP2D6</i>	PMs	4 (2)	4 (1)	5 (1)
	IMs	42 (21)	43 (12)	41 (9)
	EMs	48 (24)	46 (13)	50 (11)
	UMs	6 (3)	7 (2)	5 (1)
<i>OPRM1</i>	AA	62 (31)	68 (19)	55 (12)
	AG	30 (15)	28 (8)	32 (7)
	Mutant-GG	8 (4)	4 (1)	14 (3)
<i>COMT</i>	GG	12 (6)	14 (4)	9 (2)
	GA	52 (26)	39 (11)	68 (15)
	Mutant-AA	36 (18)	46 (15)	23 (5)

* Denotes $p < 0.05$ comparing cases vs. controls (highest value shown in bold). SD: standard deviation; PMs: poor metabolizers, IMs: intermediate metabolizers, EMs: extensive metabolizers, and UMs: ultrarapid metabolizers.

2.2. Pain Management Efficacy

Figure 1 illustrates the significant differences derived from analyzing the clinical (A, B) and pharmacological (C) data of the PGx-guided arm vs. usual care (baseline and 3 months after opioid treatment). At the baseline visit, the clinical outcomes between both arms did not show any significant differences. In the final visit, the PGx-guided arm showed a significant reduction in perceived pain intensity (76 vs. 59 mm, $p < 0.01$) with increased relief (28 vs. 48 mm, $p < 0.05$). In relation to the 3-month quality of life outcomes, health utility significantly increased in the PGx-guided arm (median [IQR] baseline vs. final visit, 0.30 [0.06–0.65] vs. 0.71 [0.58–0.82], $p < 0.05$). In the usual care arm, final pain intensity was significantly higher (80 vs. 59 mm, $p < 0.01$), with worse quality of life (38 vs. 56 mm, $p < 0.05$) and health utility (0.51 [0.13–0.67] vs. 0.71 $p < 0.05$) [0.58–0.82]) compared to the PGx-guided arm, and required 42% higher morphine equivalent daily dose (MEDD) (median [IQR], control vs. cases, 60 [40–80] vs. 35 [22–61] mg/day, $p < 0.05$).

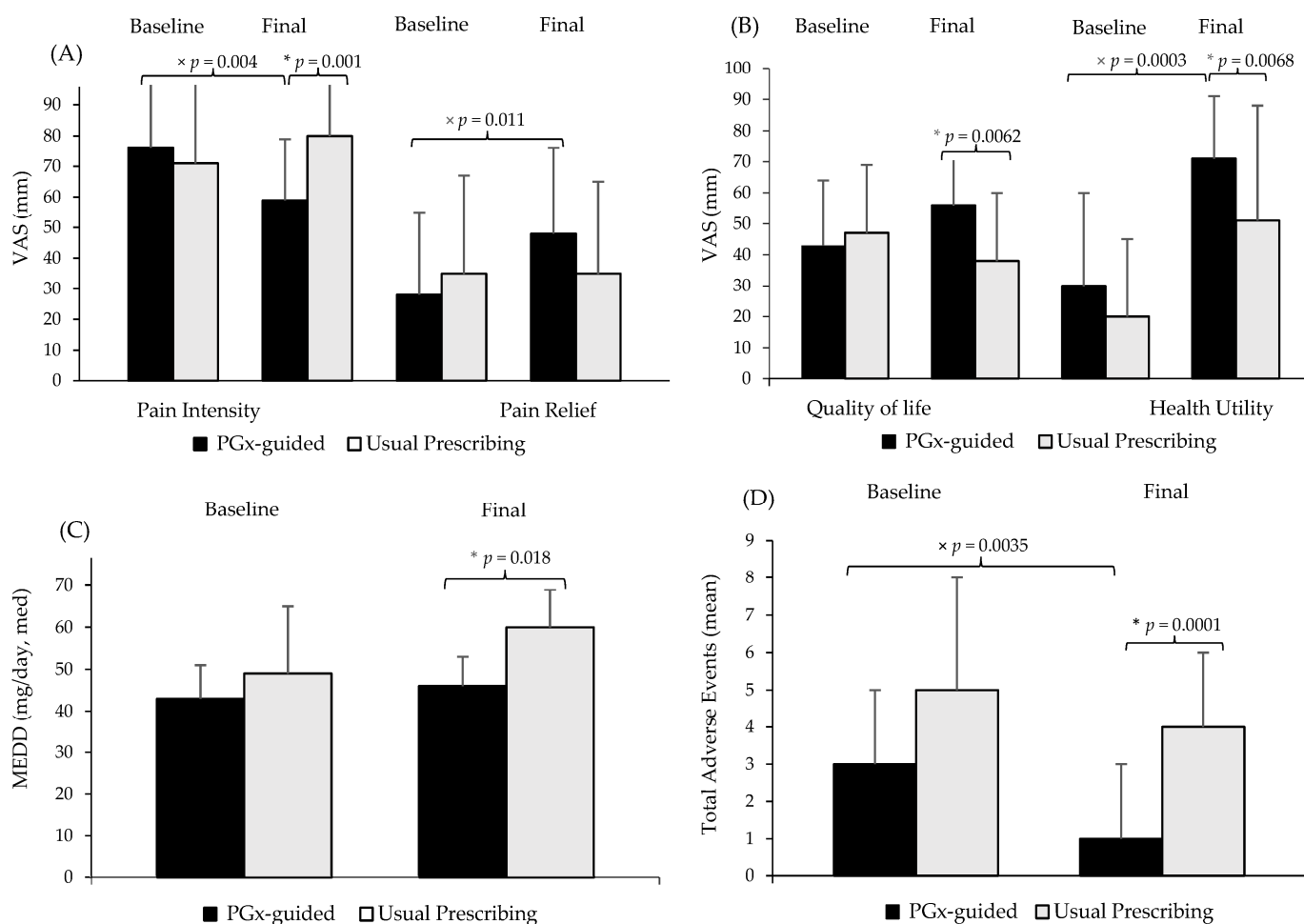


Figure 1. Analysis of the clinical and pharmacology data at the baseline and after the 3-month opioid titration procedure (final visit) by comparing the pharmacogenetic-guided therapy (cases) to usual prescribing (controls). * Denotes $p < 0.05$, comparing cases vs. controls. × Denotes $p < 0.05$ comparing baseline vs. final visit. (A) pain intensity and pain relief (visual analog scale (VAS), 0–100 mm); (B) quality of life (VAS, 0–100 mm) and health utility (0–100) (C) MEDD, morphine equivalent daily dose (mg/day, median); (D) total adverse events (mean).

Table 2 reports all the clinical and pharmacological variables. Upon the baseline visit, the PGx-guided arm received a significantly higher 68% for simple analgesics. Conversely, the usual care arm showed 18% higher fentanyl use at the final visit ($p < 0.05$). For mental health, the PGx-guided arm showed a significant reduction in anxiety values (HAD, median of 8 [5–11] vs. 5 [3–7] scores, $p < 0.01$), and an improvement in the Short Format Health Survey 12 (SF12) results (27 vs. 36 scores, $p < 0.01$), which evaluates the physical component of health, meanwhile any significant difference was observed in usual care arm.

Table 2. Clinical and pharmacological data of the chronic non-cancer pain patients in both clinical trial arms: pharmacogenetic (PGx)-guided opioid therapy (cases) vs. usual routine care (controls) before and after opioid treatment.

Mean (SD), median [IQR] or %	Baseline		Final (3 Months)	
	PGx-guided <i>n</i> = 28	Usual care <i>n</i> = 22	PGx-guided <i>n</i> = 28	Usual care <i>n</i> = 22
Pain intensity (0–100 mm)	76 (21) × ×	71 (26)	59 (20)	80 (19) **
Pain relief (0–100 mm)	28 (27)	35 (32)	48 (29) ×	35 (31)
Quality of life (0–100 mm)	43 (21)	47 (22)	56 (15) **	38 (22)
Health Utility (0–1 scores)	0.30 [0.06–0.65]	0.20 [0.03–0.65]	0.71 [0.58–0.82] * ×	0.51 [0.13–0.67]
HAD-Anxiety (0–21 sco.)	8 [5–11] ×	7 [5–10]	5 [3–7]	9 [5–12]
HAD-Depression (0–21 sco.)	7 [4–9]	8 [4–12]	4 [3–7]	8 [2–12]
Physical (SF12)	27 (7)	28 (7)	36 (8) × ×	29 (9)
Mental (SF12)	43 (14)	41 (12)	43 (7)	43 (12)
MEDD (mg/day)	34 [23–56]	49 [36–112]	35 [22–61]	60 [40–80] *
Simple analgesics	68 *	36	71	64
NSAIDs	21	9	21	14
Tramadol	39	27	61	50
Fentanyl	0	9	0	18 *
Oxycodone	11	5	4	9
Tapentadol	0	5	21 ×	9
Buprenorphine	7	5	7	0
Neuromodulators	50	32	57	64
Antidepressants	36	41	39	50
Anxiolytics	43	45	32	45

HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; SF12: Short Format Health Survey 12; MEDD: morphine equivalent daily dose; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs. * Denotes $p < 0.05$, and ** denotes $p < 0.01$ comparing cases vs. controls. The highest value between cases and controls is shown in a gray background. × Denotes $p < 0.05$, and × × denotes $p < 0.01$ comparing baseline vs. final visit (highest value shown in bold).

2.3. Pain Management Tolerability

A reduction was observed at 3 months in the total number of adverse events (AEs) (3 [1–5] vs. 1 [0–2], $p < 0.01$) in the PGx-guided arm vs. the baseline visit, as seen in Table 3 and Figure 1D, with no identified harm or adverse drug reactions related to the intervention. An incidence rate of 3–4 AEs/patient was obtained. At the baseline visit, the most frequent disorders (>20%) were psychiatric (nervousness, depression), nervous (headache, sleepiness, insomnia, dizziness), and gastrointestinal (constipation, dry mouth, weight change). At the final visit, the PGx-guided arm showed a lower AEs/patient rate (1 [0–2] vs. 4 [2–6], $p < 0.001$), with less than 23% prevalence for sleepiness (cases vs. controls, OR (95%CI) = 0.06 [0.003–1.07]); 30% prevalence for nervousness (cases vs. control., OR (95%CI) = 0.17 [0.040–0.75]); 34% prevalence for headache (cases vs. controls, OR (95%CI) = 0.15 [0.030–0.62]), and 27% prevalence for constipation (cases vs. controls, OR (95%CI) = 0.24 [0.062–0.93]) as opposed to the usual care arm. A 32% lower prevalence of dry mouth was also observed (cases vs. controls, OR (95%CI) = 0.22 [0.060–0.78]), although this significant difference also appeared at the baseline visit (55 vs. 50%, $p < 0.05$). Insomnia (usual care arm, 59 vs. 23%, $p < 0.05$), sleepiness (PGx-guided arm, 25 vs. 0%, $p < 0.05$), and depression (PGx-guided arm, 25 vs. 0%, $p < 0.05$) improved upon the final visit.

Table 3. Safety data of the chronic non-cancer pain patients in both clinical trial arms: pharmacogenetic (PGx)-guided opioid therapy (cases) vs. usual routine care (controls) before and after opioid treatment.

Median [IQR]) or %	Baseline		Final (3 Months)	
	PGx-guided <i>n</i> = 28	Usual care <i>n</i> = 22	PGx-guided <i>n</i> = 28	Usual care <i>n</i> = 22
Total Adverse Events	3 [1–5] ××	4 [3–6]	1 [0–2]	4 [2–6] **
Insomnia	29	59 *×	7	23
Sleepiness	25×	32	0	23 *
Depression	25×	18	0	5
Nervousness	29	45	11	41 *
Dry mouth	25	55 *	18	50 *
Headache	25	36	11	45 **
Constipation	21	32	14	41 *
Weight change	25	27	4	14
Dizziness	21	32	11	18
Itching	18	27	11	23
Loss of libido	11	14	7	5
Dry Skin	14	14	11	32
Nausea	7	23	7	5
Lack of appetite	7	18	7	18
Edema	4	5	0	5
Redness of skin	0	5	0	5
Sexual disturbance	0	9	0	9
Vomiting	0	14	0	5

* Denotes $p < 0.05$, and ** denotes $p < 0.01$ comparing cases vs. controls. The highest value between cases and controls is shown in a gray background. × Denotes $p < 0.05$, and ×× denotes $p < 0.01$ comparing the baseline vs. final visit. The highest value between the baseline vs. final visit is shown in bold.

3. Discussion

The clinical decision about whether to use opioids for CNCP should be guided by a risk-benefit consideration. This trial provides data on the clinical efficacy of the *CYP2D6* phenotype plus *OPRM1/COMT* genotype and guided opioid selection for improving pain management improving quality of life and physical health, and for reducing opioid dose-related risks, including and comorbid mental health symptoms, compared to usual prescribing. A significant and positive effect on pain relief, anxiety levels, and health utility status was found at the 3-month follow-up only in the PGx-guided arm. Pharmacogenomic testing provided relevant clinical information during the opioid titration decision process in randomized CNCP patients vs. usual prescribing. Ultimately, future clinical implementation would need a cost-utility analysis, in larger samples, from the health system perspective.

The advantages of using pharmacogenetics-based opioid therapy before analgesic prescription are well-documented. The present results showed that the group treated with genetic information indicated a significantly less pain intensity and improved physical function compared to the conventionally treated group. However, very few prospective studies have assessed clinical utility. A large retrospective economic analysis developed in 5288 patients genotyped adult patients in front of 22,357 controls has reported reduced direct medical charges per patient of around US\$7000 [26]. These data support the clinical implementation of pharmacogenetic-panel testing in real-world scenarios [27].

Moreover, the influence of pharmacogenetics on analgesic pharmacokinetics can be a determined factor in understanding interindividual analgesic response. In particular, 27% of the European population struggles with the proper metabolism of *CYP2D6* drugs that can modify tramadol and oxycodone metabolites based on O-demethylation [28]

(Table S1). This could avoid cardiotoxicity and respiratory depression in UMs patients under tramadol prescriptions [29,30] together with emergency department visits in opioid longer users [31]. Interestingly, this can have a sex impact due to the higher tramadol female prescriptions in front of men recorded in national databases from Denmark, Norway, and Sweden [32]. This tendency has been confirmed in the Spanish population, where females have a higher number of tramadol prescriptions compared to a higher dose for males [33]. These differences should be considered with drug abuse cases or even as a predictor of failed analgesic therapies, which should include a sex-differences analysis.

On the other hand, psychiatric needs in chronic pain patients remain challenging, even more in the south of Europe, where the number of public resources in mental health is lower [34,35]. In previous studies, depression, anxiety, sleep disturbance, and finally, physical disability significantly impacts chronic pain patients, according to the literature [36]. Here, a special warning must be given related to the impact of the waiting list in chronic pain patients remitted to pain units [37] and to the high antidepressive, anxiolytics antidepressants (mostly tricyclic and serotonin selective reuptake inhibitors), and neuro-modulators drug co-prescribed in our sample. The safety impact requires special caution when these drugs are used with opioid analgesics [38]. It is important to be aware that some of them act as inhibitors of the *CYP2D6* enzyme. Otherwise, when benzodiazepines and anticonvulsants are opioids co-prescribed, they could impact opioid levels. More attention should be paid because genotype could avoid some of the side effects registered [39]. Thus, psychiatric and sleep comorbidities management should be incorporated into routine CNCP patient care [36], even more in primary health [40].

Despite the promising results, it is crucial to acknowledge that current research into using genetic information to guide pain treatment is still in its early stages. Baseline screening of any prescribed drug side effects is needed through validated scales before starting any new regimen for pain care. This includes routinely screening and monitoring patient perceptions and avoiding drug-drug interactions with PGx-guided decisions. Future algorithms to interpret the *CYP2D6* phenotypes and machine learning knowledge are needed, with an inclusive representation of understudied populations with special attention to sex or ethnic background differences [41].

Therefore, additional studies are necessary to confirm and extend these findings by considering the cost of genetic testing, which may pose challenges when implemented into routine clinical practice. Nonetheless, the potential benefits of this novel approach have significant implications for improving pain management and enhancing patients' overall well-being.

Limitations

This study has some constraints that need to be noted. First, the sample size was limited by a "convenience sample" from a single pain unit center during the COVID-19 pandemic period. This could have affected the representativeness of the population and prevented us from detecting statistically significant differences related to gene variants or from an additional sex-differences analysis. The results presented in this paper must be taken cautiously, as it would be necessary to increase the final number of patients in the study. In this regard, some post hoc analysis may be helpful to replicate the analyses with a larger number of patients in the future. Furthermore, as patients were on concomitant medication to treat other pathologies, unmeasured factors could have contributed to the observed differences, especially in relation to drugs' AEs. They could have independently contributed to the observed AEs and differences in pain care [42,43]. It should be noted that the prescription of specific opioids was adapted to each patient's specific needs. Although we obtained a balanced distribution of drugs between the two comparison groups, it should be mentioned that this was not the case for the opioid fentanyl, which was only used in the control arm, and it is difficult to evaluate these specific effects of the guided treatment if there is no balance of drugs between the groups.

It should also be noted that there is a significant pharmacological pain management and psychological disorders overlap. The patients with psychiatric diagnoses (i.e., major depression, generalized anxiety, obsessive-compulsive or panic disorders), and those who used illicit drugs or medical cannabinoids, were excluded from participating in the study. Other important factors were not controlled in this study, such as female predominance, pain duration, or variables such as body mass index (MEDD was not adjusted according to body weight), testosterone/estrogen levels, or other lifestyle influences. They could have all interfered with the occurrence of pain experience and analgesic response. In this situation, they could have independently influenced the recorded side effects and should be considered in future studies.

4. Materials and Methods

4.1. Study Design and Participants

A clinical trial was designed and developed at the pain unit (PU) of the Alicante Health Department of the Dr. Balmis General University Hospital, Spain, from October 2021 to April 2023, with patients referred to from six primary care centers. Sixty patients with CNCP (47 women and 13 men) were included. The inclusion criteria were adults aged ≥ 18 years with CNCP who required opioid analgesic treatment and signed informed consent. Patients under 18 years with oncologic pain or any psychiatric disorders that could interfere with properly conducting this study were excluded. This study did not incorporate other chronic pain conditions of unknown pathophysiologies, such as fibromyalgia or neuropathic pain conditions, such as painful polyneuropathy, postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, and post-stroke pain. The study flow chart is shown in Figure 2.

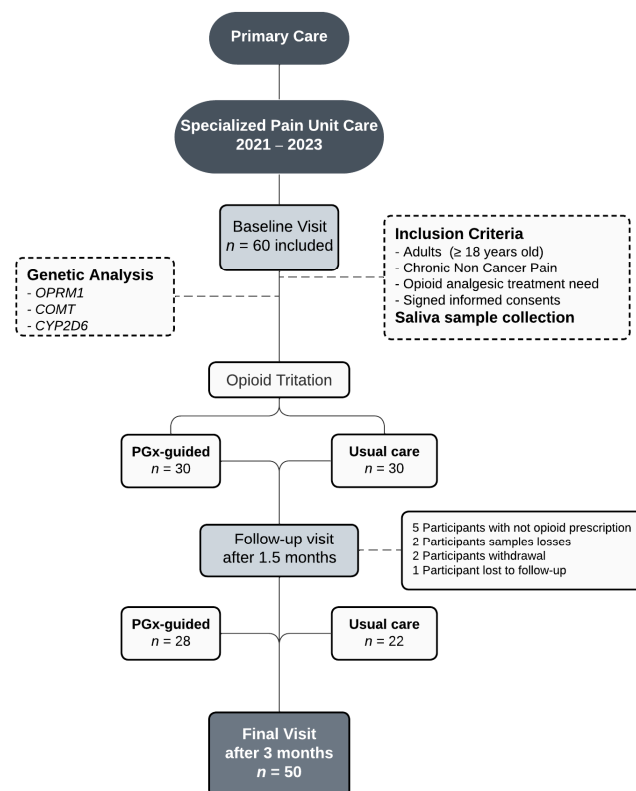


Figure 2. Study flow chart from the baseline to the final visit after 3 months of opioid titration.

A consecutive sampling method was used in ambulatory patients. The researchers reviewed the schedule of all the weekly pain unit patients, one day a week, usually on Monday, for prescreening, and prepared the questionnaires and informed consent. When a patient met the inclusion criteria, he/she was informed about the purpose of the study

by the pain unit healthcare team. Then the interested individuals were attended to by the research staff to sign the informed consent and collect all the variables. If necessary, they were completed using Electronic Health Records (EHRs), which allow medical diagnoses, outcomes, and medication use to be reviewed. When participants enrolled in this study, saliva samples were collected for the pharmacogenetic analysis. Approximately 2 mL of saliva was collected in tubes containing 5 mL of PBS. These tubes were rigorously identified and sent to the laboratory for next-day genotyping. Here the researchers randomly allocated patients to one of the two arms using the clinical trial management software OxMaR (v2014). They reported only the genotype of the patients in the PGx-guided arm to clinicians and indicated any variants that could influence opioid management. The *CYP2D6*, *OPRM1*, and *COMT* genes were used to guide opioid treatment (Figure 3). This information was registered in the EHRs to be accessed by any health medical staff member. The follow-up period comprised a minimum of one first visit (around the first month) and the final visit at 3 months.

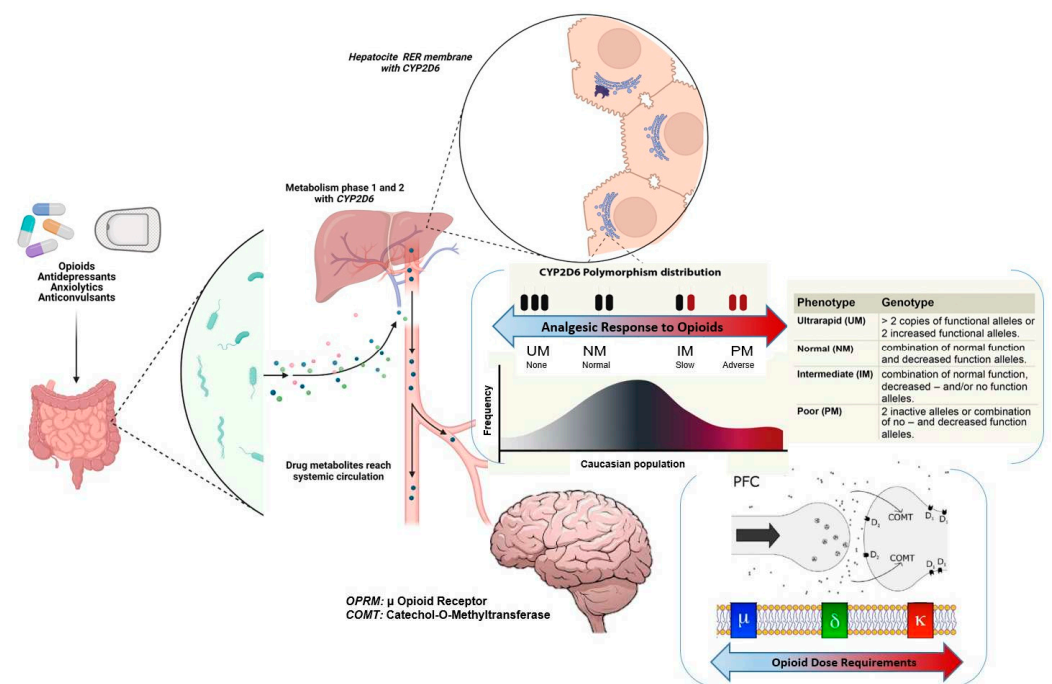


Figure 3. Description of the relation between the different opioids and coadjutant analgesic drugs with the *CYP2D6*, *OPRM1*, and *COMT* genes. Adapted from Ballester et al., 2022. [39] PFC: prefrontal cortex, RER: rough endoplasmic reticulum.

4.2. Data Collection and Opioid Titration

All the patients were interviewed upon the baseline visit to assess their physical health and medical history. Validated scales and questionnaires were completed during the baseline and final visits (after 3 months of opioid treatment). All the questionnaires were self-administered but supported by the presence of an expert clinician.

4.2.1. Clinical Outcomes

A Global Pain State questionnaire, which qualitatively measures pain intensity and relief, was determined on the validated 100-mm visual analog scale (VAS; 0 = “no pain/relief” to 100 = “worst possible pain/maximum relief”) [44]. Quality of life related to health measures was assessed by the EuroQol VAS (EQ-VAS; 0 = “worst” to 100 = “best health status”). Health utility status (0 death, 1 perfect health) was measured with the dimensions of mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression (reg. no. 53112, available at <https://euroqol.org/>, accessed on 15 June 2023). The Short Format Health Survey 12 (SF12), a 12-item questionnaire with a mental (MCS, 19–61 scores) and a

physical component score (PCS, 24–57 scores), and a mean of 50 and a standard deviation of 10 in the general US population [45], was also used. Psychological status was calculated according to Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, 0–21 scores, classified as normal (<7), probable (8–10), and case (>11 scores)) [46].

4.2.2. Pharmacology and Safety Data

After inclusion, upon the baseline visit, the required opioid prescription was initiated according to diagnosis for a 3-month treatment period according to the patient's degree of compliance and preferences (oral or transdermal). The prescription was made by four anesthesiologists and re-evaluated by two research team members.

Physicians recorded patients' prescribed pain therapy (opioids, i.e., tramadol, fentanyl, tapentadol, buprenorphine, oxycodone, morphine, methadone) and concomitant drugs, neuromodulators (pregabalin and gabapentin), antidepressants (i.e., amitriptyline, fluoxetine, escitalopram, and duloxetine), anxiolytics, simple analgesics (i.e., paracetamol and metamizole), and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). With different opioid combinations, the oral morphine equivalent daily dose (MEDD) was estimated using available references [47]. A questionnaire with a list of the most frequently selected AEs, according to the summary of the opioid product characteristics at a frequency of "very common" or "common", plus a blank field to add any other AEs, was developed by our group to record all the AEs reported by patients.

4.3. Genetic Determination

After collecting the saliva sample, it was preserved at a temperature of $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ until further processing. The extraction of genomic DNA was performed using the E.N.Z.A. forensic DNA kit (Omega Bio-Tek Inc., Norcross, GA, USA), following the guidelines provided by the manufacturer. For this particular study, the samples were obtained from Alicante BioBank and processed following standard operating procedures.

The following genetic variants were genotyped at the Molecular Biology Laboratory of ISABIAL (Alicante, Spain), and their results were used to guide opioid treatment: *OPRM1* (A118G, rs1799971), *COMT* (G472A, rs4680) and *CYP2D6**2 (1584C > G), *3 (2550delA), *4 (1847G > A), *5 (*CYP2D6* full gene deletion), *6 (1708delT), *10 (100C > T), *17 (1022C > T), *29 (3184G > A), *35 (31G > A), *41 (2989G > A) polymorphisms, using the real-time PCR rotor gene Q system (Qiagen, Hilden DE-NW, Germany) with specific TaqMan MGB[®] probes (Applied Biosystems, Pleasanton, CA, USA). The amplification parameters were as follows: pre-PCR section, 10 min at $95\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 cycles for 15 s denaturation at $92\text{ }^{\circ}\text{C}$, and 1 min final extension at $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. For the *CYP2D6* gene, a standard estimation of its metabolic phenotype, based on its enzymatic activity, null function (PMs), reduced function (IMs), normal function (extensive metabolizer, EM), and increased function (UMs) [5], was performed from its genotype. Each allele was assigned a consistent activity score with CPIC recommendations. The recommendations are based on the activity score (AS) scoring system [48]. To calculate it, alleles are grouped according to their functionality, and a value is assigned to each allele: non-functional alleles (*3, *4, *5, and *6, give a score equal to 0), alleles of decreased function (0.25 for *10, and 0.5 for *17, *29 and *41), normal function alleles (*1, *2 and *35, have a value of 1) and increased function alleles (*1×N, *2×N and *35×N, give a score of 2). The phenotype was assigned based on the sum of scores (i.e., gene score): 0, PMs; 0.5, IMs; 1–2, EMs; and > 2, UMs. We analyzed the copy number of the *CYP2D6* gene following the TaqMan Copy Number Assays (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA), which is run together with a TaqMan Copy Number Reference Assay (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) in a duplex qPCR reaction. In case of duplications, the possible activity scores were calculated for each of the alleles. In all cases where it was present (4), regardless of whether the allele was active or inactive, this did not affect the estimated metabolizer phenotype taken into account for the analysis. The genotype and phenotype outcomes were recorded as categorical variables within the electronic health records (EHRs) under the laboratory results section, aiming

to provide electronic clinical decision support. This system alerts healthcare providers regarding the PMs, IMs, or UMs phenotype if there is a future prescription of a *CYP2D6*-metabolized opioid.

4.4. Recommendations Based on Pharmacogenetics

For the participants in the PGx-guided arm, physicians had opioid prescribing recommendations based on the assigned *CYP2D6* phenotype and the *OPRM1* and *COMT* genotypes (Table 4). Similar to the CPIC guidelines, recommendations focused on *CYP2D6*-metabolized opioids (codeine, tramadol, oxycodone, hydrocodone), with a recommended alternative treatment in PMs and UMs due to the inefficacy and toxicity risk, respectively. A key difference between the CPIC guidelines and the recommendations provided in this trial lies in the alternative therapy also being recommended for IMs taking codeine, tramadol, oxycodone, and hydrocodone if the pain was not well-controlled. In addition, *CYP2D6* drug interactions were considered, as the presence of *CYP2D6* inhibitors may decrease or increase the efficacy of certain drugs (Table S2). The recommendation was delivered to the physician via a clinical consultation note in the EHRs within one week after the baseline visit. The genotyping results were not actively communicated to patients as part of the study.

Table 4. Recommendations for opioid prescribing based on the *CYP2D6* phenotype assigned and the *OPRM1* and *COMT* genotypes. Based on CPIC clinical guideline recommendations [5].

Opoids	Tramadol Codeine	Oxycodone Hydrocodone	Tapentadol Buprenorphine Fentanyl
<i>CYP2D6</i> Phenotype			
UMs	Avoid codeine and tramadol use because of serious toxicity potential	Use of oxycodone with caution/vigilance. Increase surveillance for increased adverse events	No recommendation
NMs	Use tramadol label recommended age-specific or weight-specific dosing	No recommendation	No recommendation
IMs	Use tramadol label recommended age-specific or weight-specific dosing	No recommendation	No recommendation
PMs	Avoid codeine and tramadol use because of the possible decrease in analgesic response	Use of oxycodone/hydrocodone with caution/vigilance	No recommendation
<i>OPRM1</i> Genotype			
AA	The presence of the AA wild-type genotype implies a lower dose required to achieve analgesia		
AG/GG	The presence of the G allele implies a higher dose required to achieve analgesia		
<i>COMT</i> Genotype			
AG/AA	The presence of the A allele implies a lower dose required to achieve analgesia		

4.5. Statistical Data Analysis

The Shapiro–Wilks normality test was performed to choose a parametric or non-parametric test for comparisons. Quantitative data are presented as the mean standard deviation (SD) or the median interquartile range [IQR]. Categorical variables are expressed as percentages. The relative frequencies of genotypes were calculated for each group. The observed gene frequencies were compared with expected frequencies using the chi-square test and the Hardy–Weinberg proportion. In all cases, multiple testing was adjusted

by the Bonferroni correction method. The demographic, clinical, pharmacological, and genetic data were compared using either the χ^2 or Fisher's exact test for the categorical variables and the t-test or Mann–Whitney U test for the continuous variables depending on their distribution. When more than two groups were involved, ANOVA/Kruskal–Wallis or chi-square tests were used for the continuous or categorical variables. Statistical analyses were performed with the R software (v 4.0.3, Auckland, CA, USA) and GraphPad Prism, version 5.02 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). $p < 0.05$ was considered to be statistically significant. We analyzed the statistical power of our results with a sample size of 28 cases and 22 controls using the statistical program Epidat 4.2. (Sergas, A Coruña) with a confidence level of 95%, and we obtained a statistical power of 93%, expecting to detect at least a 30% difference between the means [49].

5. Conclusions

Our results support the efficacy and safety of the clinical implementation of genotype-guided CNCP opioid use for pain and comorbid psychiatric disorders management, lowering the risk of iatrogenically induced side effects and opioid dose requirements compared to usual care. Caution and special consideration are needed before administering anxiolytics, particularly benzodiazepines, antidepressants, or neuromodulators, to patients with chronic opioid use due to the high-risk use behavior in general adult populations.

Supplementary Materials: The supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijms241310754/s1>. Adapted from Ballester et al., 2022 [50–66].

Author Contributions: Conceptualization, A.M.P. and J.M.; methodology, L.A., A.G. and J.M.; formal analysis, L.A. and I.A.; investigation, L.A., A.G. and M.E.; resources, A.M.P., A.S., A.F. and C.M.; data curation, L.A., I.A., A.G. and J.M.; writing—original draft preparation, L.A., I.A. and A.M.P.; writing—review and editing, all authors; visualization, L.A.; supervision, A.M.P.; project administration, L.A., A.M.P. and J.M.; funding acquisition, A.M.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was funded by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII, Madrid, Spain) through a grant to Independent Clinical Research Projects of the Strategic Action in Health 2017–2020 (AES, ICI20/00146) and co-financed by the European Union, through FEDER funds. Publication funded by the Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL).

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, approved by the Ethics Committee Board of Dr. Balmis General University Hospital of Alicante (code: 2020-158, 24/03/2021) and has been registered as a clinical trial and we have received the following EudraCT Registration Number: 2021-001238-21.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all the subjects involved in the study before participating in the interviews. The confidentiality of all the data was guaranteed.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available because they contain clinical data of patients.

Acknowledgments: We would like to thank the Department of Health of the Alicante-General Hospital, Alicante, Spain: Pain Unit nursery (Alicia López, Fernanda Jiménez) and the Anesthesiology team (Eiden, Sastre, Panadero and Gómez) for their help with patient care and support in inclusion. Special thanks go to students (Irene Muela and Ana Teresa Brinca Loureiro) for their help in data collection; Irene Goig (FP-Dual) and Ángela Armengol (ISABIAL and Biobank laboratory technicians) for their technical laboratory support. We are very grateful to the work of Pura Ballester and Jordi Barrachina for the implementation of the CYP2D6 genotyping in our laboratory. This was possible thanks to the collaboration of Adrián Llerena CICAB-Badajoz.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

- Goesling, J.; Lin, L.A.; Clauw, D.J. Psychiatry and Pain Management: At the Intersection of Chronic Pain and Mental Health. *Curr. Psychiatry Rep.* **2018**, *20*, 12. [[CrossRef](#)]
- Owusu Obeng, A.; Hamadeh, I.; Smith, M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy* **2017**, *37*, 1105–1121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bright, D.; Petry, N.; Roath, E.; Reckow, E.; Chavour, S. Barriers, solutions, and effect of using pharmacogenomics data to support opioid prescribing. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* **2020**, *26*, 1597–1602. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Relling, M.V.; Klein, T.E. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2011**, *89*, 464–467. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Crews, K.R.; Monte, A.A.; Huddart, R.; Caudle, K.E.; Kharasch, E.D.; Gaedigk, A.; Dunnenberger, H.M.; Leeder, J.S.; Callaghan, J.T.; Samer, C.F.; et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2021**, *110*, 888–896. [[CrossRef](#)]
- Crews, K.R.; Gaedigk, A.; Dunnenberger, H.M.; Leeder, J.S.; Klein, T.E.; Caudle, K.E.; Haidar, C.E.; Shen, D.D.; Callaghan, J.T.; Sadhasivam, S.; et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 Update. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2014**, *95*, 376–382. [[CrossRef](#)]
- Gaedigk, A.; Sangkuhl, K.; Whirl-Carrillo, M.; Klein, T.; Steven Leeder, J. Prediction of CYP2D6 Phenotype from Genotype across World Populations. *Genet. Med.* **2017**, *19*, 69–76. [[CrossRef](#)]
- Zahari, Z.; Ismail, R. Influence of Cytochrome P450, Family 2, Subfamily D, Polypeptide 6 (CYP2D6) Polymorphisms on Pain Sensitivity and Clinical Response to Weak Opioid Analgesics. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2014**, *29*, 29–43. [[CrossRef](#)]
- Eckhardt, K.; Li, S.; Ammon, S.; Schänzle, G.; Mikus, G.; Eichelbaum, M. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain* **1998**, *76*, 27–33. [[CrossRef](#)]
- Lötsch, J.; Rohrbacher, M.; Schmidt, H.; Doehring, A.; Brockmöller, J.; Geisslinger, G. Can Extremely Low or High Morphine Formation from Codeine Be Predicted Prior to Therapy Initiation? *Pain* **2009**, *144*, 119–124. [[CrossRef](#)]
- Poulsen, L.; Arendt-Nielsen, L.; Brösen, K.; Sindrup, S.H. The Hypoalgesic Effect of Tramadol in Relation to CYP2D6*. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1996**, *60*, 636–644. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lötsch, J.; Skarke, C.; Schmidt, H.; Rohrbacher, M.; Hofmann, U.; Schwab, M.; Geisslinger, G. Evidence for Morphine-Independent Central Nervous Opioid Effects after Administration of Codeine: Contribution of Other Codeine Metabolites. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2006**, *79*, 35–48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bond, C.; Laforge, K.S.; Tian, M.; Melia, D.; Zhang, S.; Borg, L.; Gong, J.; Schluger, J.; Strong, J.A.; Leal, S.M.; et al. Single-Nucleotide Polymorphism in the Human Mu Opioid Receptor Gene Alters β -Endorphin Binding and Activity: Possible Implications for Opiate Addiction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 9608–9613. [[CrossRef](#)]
- Candiotti, K.A.; Yang, Z.; Rodriguez, Y.; Crescimone, A.; Sanchez, G.C.; Takacs, P.; Medina, C.; Zhang, Y.; Liu, H.; Gitlin, M.C. The Impact of CYP2D6 Genetic Polymorphisms on Postoperative Morphine Consumption. *Pain Med.* **2009**, *10*, 799–805. [[CrossRef](#)]
- Lopes, G.S.; Bielinski, S.; Moyer, A.M.; Jacobson, D.J.; Wang, L.; Jiang, R.; Larson, N.B.; Miller, V.M.; Zhu, Y.; Cavanaugh, D.C.; et al. Sex Differences in Type and Occurrence of Adverse Reactions to Opioid Analgesics: A Retrospective Cohort Study. *BMJ Open* **2021**, *11*, 44157. [[CrossRef](#)]
- Liu, S.; Kang, W.J.; Abrimian, A.; Xu, J.; Cartegni, L.; Majumdar, S.; Hesketh, P.; Bekker, A.; Pan, Y.X. Alternative Pre-Mrna Splicing of the Mu Opioid Receptor Gene, Oprm1: Insight into Complex Mu Opioid Actions. *Biomolecules* **2021**, *11*, 1525. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Fredrikson, K.M.; Fasolino, T. Pharmacogenetic Testing: Clinical Integration and Application for Chronic Pain Management. *Nurse Pract.* **2021**, *46*, 12–19. [[CrossRef](#)]
- Lötsch, J.; Geisslinger, G. Are μ -Opioid Receptor Polymorphisms Important for Clinical Opioid Therapy? *Trends Mol. Med.* **2005**, *11*, 82–89. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Craddock, N.; Owen, M.J.; O'Donovan, M.C. The Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) Gene as a Candidate for Psychiatric Phenotypes: Evidence and Lessons. *Mol. Psychiatry* **2006**, *11*, 446–458. [[CrossRef](#)]
- Zubieta, J.K.; Heitzeg, M.M.; Smith, Y.R.; Bueller, J.; Xu, K.; Xu, Y.; Koeppel, R.; Stohler, C.; Goldman, D. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* **2003**, *299*, 1240–1243. [[CrossRef](#)]
- Kambur, O.; Männistö, P.T. Catechol-O-Methyltransferase and Pain. *Int. Rev. Neurobiol.* **2010**, *95*, 227–279. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Aygun Kocabas, N. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Pharmacogenetics in the Treatment Response Phenotypes of Major Depressive Disorder (MDD). *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **2012**, *11*, 264–272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Tunbridge, E.M.; Harrison, P.J. Importance of the COMT Gene for Sex Differences in Brain Function and Predisposition to Psychiatric Disorders. *Curr. Top Behav. Neurosci.* **2011**, *8*, 119–140. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ira, E.; Zanoni, M.; Ruggeri, M.; Dazzan, P.; Tosato, S. COMT, Neuropsychological Function and Brain Structure in Schizophrenia: A Systematic Review and Neurobiological Interpretation. *J. Psychiatry Neurosci.* **2013**, *38*, 366. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Thomas, C.D.; Parvataneni, H.K.; Gray, C.F.; Deen, J.T.; Prieto, H.A.; Pulido, L.F.; Elsey, A.R.; Elwood, E.N.; Starostik, P.; Gong, Y.; et al. A Hybrid Implementation-Effectiveness Randomized Trial of CYP2D6 Guided Post-Operative Pain Management. *Genet. Med.* **2021**, *23*, 621. [[CrossRef](#)]
- Jarvis, J.P.; Peter, A.P.; Keogh, M.; Baldasare, V.; Beanland, G.M.; Wilkerson, Z.T.; Kradel, S.; Shaman, J.A. Real-World Impact of a Pharmacogenomics-Enriched Comprehensive Medication Management Program. *J. Pers. Med.* **2022**, *12*, 421. [[CrossRef](#)]

27. Swen, J.J.; van der Wouden, C.H.; Manson, L.E.; Abdullah-Koolmees, H.; Blagec, K.; Blagus, T.; Böhringer, S.; Cambon-Thomsen, A.; Cecchin, E.; Cheung, K.C.; et al. A 12-Gene Pharmacogenetic Panel to Prevent Adverse Drug Reactions: An Open-Label, Multicentre, Controlled, Cluster-Randomised Crossover Implementation Study. *Lancet* **2023**, *401*, 347–356. [[CrossRef](#)]
28. Linares, O.A.; Daly, D.; Linares, A.D.; Stefanovski, D.; Boston, R.C. Personalized Oxycodone Dosing: Using Pharmacogenetic Testing and Clinical Pharmacokinetics to Reduce Toxicity Risk and Increase Effectiveness. *Pain Med.* **2014**, *15*, 791–806. [[CrossRef](#)]
29. Orliaguet, G.; Hamza, J.; Couloigner, V.; Denoyelle, F.; Lorient, M.A.; Broly, F.; Garabedian, E.N. A Case of Respiratory Depression in a Child with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism After Tramadol. *Pediatrics* **2015**, *135*, e753–e755. [[CrossRef](#)]
30. Elkalioubie, A.; Allorge, D.; Robriquet, L.; Wiart, J.F.; Garat, A.; Broly, F.; Fourrier, F. Near-Fatal Tramadol Cardiotoxicity in a CYP2D6 Ultrarapid Metabolizer. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2011**, *67*, 855–858. [[CrossRef](#)]
31. MacHado-Alba, J.E.; Serna-Echeverri, L.S.; Valladales-Restrepo, L.F.; MacHado-Duque, M.E.; Gaviria-Mendoza, A. Use of Tramadol or Other Analgesics in Patients Treated in the Emergency Department as a Risk Factor for Opioid Use. *Pain Res. Manag.* **2020**, *2020*, 8847777. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Schelde, A.B.; Sørensen, A.M.S.; Hindsø, M.; Christensen, M.B.; Jimenez-Solem, E.; Eriksson, R. Sex and age differences among tramadol users in three Nordic countries. *Dan. Med. J.* **2020**, *67*, A06190336. [[PubMed](#)]
33. Barrachina, J.; Margarit, C.; Muriel, J.; López-Gil, V.; López-Gil, S.; Ballester, P.; Mira-Lorente, L.; Agulló, L.; Peiró, A.M. Sex Differences in Oxycodone/Naloxone vs. Tapentadol in Chronic Non-Cancer Pain: An Observational Real-World Study. *Biomedicines* **2022**, *10*, 2468. [[CrossRef](#)]
34. Patel, V.; Saxena, S.; Lund, C.; Thornicroft, G.; Baingana, F.; Bolton, P.; Chisholm, D.; Collins, P.Y.; Cooper, J.L.; Eaton, J.; et al. The Lancet Commission on Global Mental Health and Sustainable Development. *Lancet* **2018**, *392*, 1553–1598. [[CrossRef](#)]
35. Ostovar-Kermani, T.; Arnaud, D.; Almaguer, A.; Garcia, I.; Gonzalez, S.; Mendez Martinez, Y.H.; Surani, S. Painful Sleep: Insomnia in Patients with Chronic Pain Syndrome and Its Consequences. *Folia Med.* **2020**, *62*, 645–654. [[CrossRef](#)]
36. Yadav, D.; Askew, R.L.; Palermo, T.; Li, L.; Andersen, D.K.; Chen, M.; Fisher, W.E.; Fogel, E.L.; Forsmark, C.E.; Hart, P.A.; et al. Association of Chronic Pancreatitis Pain Features with Physical, Mental, and Social Health. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *21*, 1781–1791.e4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Patten, R.K.; Tacey, A.; Bourke, M.; Smith, C.; Pascoe, M.; Vogrin, S.; Parker, A.; McKenna, M.J.; Tran, P.; De Gori, M.; et al. The Impact of Waiting Time for Orthopaedic Consultation on Pain Levels in Individuals with Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osteoarthr. Cartil.* **2022**, *30*, 1561–1574. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Khan, M.I.; Walsh, D.; Brito-Dellan, N. Opioid and adjuvant analgesics: Compared and contrasted. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* **2011**, *28*, 378–383. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Ballester, P.; Muriel, J.; Peiró, A.M. CYP2D6 Phenotypes and Opioid Metabolism: The Path to Personalized Analgesia. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2022**, *18*, 261–275. [[CrossRef](#)]
40. Garnæs, K.K.; Mørkved, S.; Tønne, T.; Furan, L.; Vasseljen, O.; Johannessen, H.H. Mental health among patients with chronic musculoskeletal pain and its relation to number of pain sites and pain intensity, a cross-sectional study among primary health care patients. *BMC Musculoskelet Disord.* **2022**, *23*, 1115. [[CrossRef](#)]
41. Dorado, P.; González, I.; Naranjo, M.E.; de Andrés, F.; Peñas-Lledó, E.M.; Calzadilla, L.R.; LLerena, A. Lessons from Cuba for Global Precision Medicine: CYP2D6 Genotype Is not a Robust Predictor of CYP2D6 Ultrarapid Metabolism. *OMICS* **2017**, *21*, 17–26. [[CrossRef](#)]
42. Ruiz-Cantero, M.T.; Blasco-Blasco, M.; Chilet-Rosell, E.; Peiró, A.M. Gender Bias in Therapeutic Effort: From Research to Health Care. *Farm. Hosp.* **2020**, *44*, 109–113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Schäfer, G.; Prkachin, K.M.; Kaseweter, K.A.; Williams, A.C.D.C. Health Care Providers' Judgments in Chronic Pain: The Influence of Gender and Trustworthiness. *Pain* **2016**, *157*, 1618–1625. [[CrossRef](#)]
44. Barrachina, J.; Muriel, J.; Margarit, C.; Planelles, B.; Ballester, P.; Richart-Martínez, M.; Cutillas, E.; Zandonai, T.; Morales, D.; Peiró, A.M. Global Pain State Questionnaire: Reliability, Validity, and Gender Gap. *Arch. Intern. Med. Res.* **2021**, *4*, 91–113. [[CrossRef](#)]
45. Ware, J., Jr.; Kosinski, M.; Keller, S.D. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med. Care* **1996**, *34*, 220–233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Snaith, R.P. Health and Quality of Life Outcomes the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Health Qual. Life Outcomes* **2003**, *1*, 29. [[CrossRef](#)]
47. Pergolizzi, J.; Böger, R.H.; Budd, K.; Dahan, A.; Erdine, S.; Hans, G.; Kress, H.G.; Langford, R.; Likar, R.; Raffa, R.B.; et al. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization Step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Pract.* **2008**, *8*, 287–313. [[CrossRef](#)]
48. Gaedigk, A.; Simon, S.D.; Pearce, R.E.; Bradford, L.D.; Kennedy, M.J.; Leeder, J.S. The CYP2D6 Activity Score: Translating Genotype Information into a Qualitative Measure of Phenotype. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2008**, *83*, 234–242. [[CrossRef](#)]
49. Margarit, C.; Roca, R.; Inda, M.d.M.; Muriel, J.; Ballester, P.; Moreu, R.; Conte, A.L.; Nuñez, A.; Morales, D.; Peiró, A.M. Genetic Contribution in Low Back Pain: A Prospective Genetic Association Study. *Pain Pract.* **2019**, *19*, 836–847. [[CrossRef](#)]
50. Smith, D.M.; Weitzel, K.W.; Elsey, A.R.; Langae, T.; Gong, Y.; Wake, D.T.; Duong, B.Q.; Hagen, M.; Harle, C.A.; Mercado, E.; et al. CYP2D6-guided opioid therapy improves pain control in CYP2D6 intermediate and poor metabolizers: A pragmatic clinical trial. *Genet Med.* **2019**, *21*, 1842–1850. [[CrossRef](#)]

51. Dong, H.; Lu, S.J.; Zhang, R.; Liu, D.D.; Zhao, Y.Z.; Song, C.Y. Effect of the CYP2D6 gene polymorphism on postoperative analgesia of tramadol in Han nationality nephrectomy patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2015**, *71*, 681–686. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Bastami, S.; Haage, P.; Kronstrand, R.; Kugelberg, F.C.; Zackrisson, A.-L.; Uppugunduri, S. Pharmacogenetic aspects of tramadol pharmacokinetics and pharmacodynamics after a single oral dose. *Forensic Sci. Int.* **2014**, *238*, 125–132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Lane, K.; Dixon, J.J.; McKeown, D.; Johnston, A.; Van Schaik, R.H.N.; Van Fessem, M.; Macphee, I.A.M.; Philips, B.J. Using tramadol to measure CYP2D6 metabolism in critically ill adults. *Intensive Care Med.* **2014**, *40*, 1177–1178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Haage, P.; Kronstrand, R.; Josefsson, M.; Calistri, S.; van Schaik, R.H.N.; Green, H.; Kugelberg, F.C. Enantioselective pharmacokinetics of tramadol and its three main metabolites; impact of CYP2D6, CYP2B6, and CYP3A4 genotype. *Pharmacol. Res. Perspect.* **2018**, *6*, e00419. [[CrossRef](#)]
55. Tanaka, H.; Naito, T.; Sato, H.; Hiraide, T.; Yamada, Y.; Kawakami, J. Impact of CYP genotype and inflammatory markers on the plasma concentrations of tramadol and its demethylated metabolites and drug tolerability in cancer patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *74*, 1461–1469. [[CrossRef](#)]
56. Arafa, M.H.; Atteia, H.H. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) are associated with long term tramadol treatment-induced oxidative damage and hepatotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2018**, *346*, 37–44. [[CrossRef](#)]
57. Yu, H.; Hong, S.; Jeong, C.H.; Bae, J.W.; Lee, S. Development of a linear dual column HPLCMS/ MS method and clinical genetic evaluation for tramadol and its phase I and II metabolites in oral fluid. *Arch. Pharm. Res.* **2018**, *41*, 288–298. [[CrossRef](#)]
58. Yu, H.; Choi, M.; Jang, J.-H.; Park, B.; Seo, Y.H.; Jeong, C.-H.; Bae, J.-W.; Lee, S. Development of a column-switching LC-MS/MS method of tramadol and its metabolites in hair and application to a pharmacogenetic study. *Arch. Pharm. Res.* **2018**, *41*, 554–563. [[CrossRef](#)]
59. Fonseca, S.; Amorim, A.; Costa, H.A.; Franco, J.; Porto, M.J.; Santos, J.C.; Dias, M. Sequencing CYP2D6 for the detection of poor-metabolizers in post-mortem blood samples with tramadol. *Forensic Sci. Int.* **2016**, *265*, 153–159. [[CrossRef](#)]
60. Batistaki, C.; Chrona, E.; Kostroglou, A.; Kostopanagiotou, G.; Gazouli, M. CYP2D6 Basic Genotyping of Patients with Chronic Pain Receiving Tramadol or Codeine. A Study in a Greek Cohort. *Pain Med.* **2020**, *21*, 3199–3204. [[CrossRef](#)]
61. Dagostino, C.; Allegri, M.; Napolioni, V.; D’Agnelli, S.; Bignami, E.; Mutti, A.; van Schaik, R.H. CYP2D6 genotype can help to predict effectiveness and safety during opioid treatment for chronic low back pain: Results from a retrospective study in an Italian cohort. *Pharmacogenomics Pers. Med.* **2018**, *11*, 179–191. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Naito, T.; Takashina, Y.; Yamamoto, K.; Tashiro, M.; Ohnishi, K.; Kagawa, Y.; Kawakami, J. CYP3A5*3 affects plasma disposition of noroxycodone and dose escalation in cancer patients receiving oxycodone. *J. Clin. Pharmacol.* **2011**, *51*, 1529–1538. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Stamer, U.M.; Zhang, L.; Book, M.; Lehmann, L.E.; Stuber, F.; Musshoff, F. CYP2D6 genotype dependent oxycodone metabolism in postoperative patients. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e60239. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Andreassen, T.N.; Eftedal, I.; Klepstad, P.; Davies, A.; Bjordal, K.; Lundström, S.; Kaasa, S.; Dale, O. Do CYP2D6 genotypes reflect oxycodone requirements for cancer patients treated for cancer pain? A cross-sectional multicentre study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2012**, *68*, 55–64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Balyan, R.; Mecoli, M.; Venkatasubramanian, R.; Chidambaran, V.; Kamos, N.; Clay, S.; Moore, D.L.; Mavi, J.; Glover, C.D.; Szmuk, P.; et al. CYP2D6 pharmacogenetic and oxycodone pharmacokinetic association study in pediatric surgical patients. *Pharmacogenomics* **2017**, *18*, 337–348. [[CrossRef](#)]
66. Slanar, O.; Dupal, P.; Matouskova, O.; Vondrackova, H.; Pafko, P.; Perlik, F. Tramadol efficacy in patients with postoperative pain in relation to CYP2D6 and MDR1 polymorphisms. *Bratislavske Lekarske Listy* **2012**, *113*, 152–155. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Anexo II: Artículos en revisión

Article

Why Is Penelope Still Waiting? A Sex and Gender Interaction Study in Chronic Pain Treated with Opioids.

Laura Agulló ^{1,2,†}, Ana M Peiró ^{1,2,*}, Mónica Escorial ^{1,2}, Anna Grimby-Ekman ³, Anke Samulowitz ³, Javier Muriel ¹, César Margarit ⁴, María Teresa Ruiz-Cantero ⁵

¹ Neuropharmacology applied to Pain (NED), Clinical Pharmacology Unit, Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL), Dr. Balmis General University Hospital, c/ Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain.

² Institute of Bioengineering, Miguel Hernández University, Avda. de la Universidad s/n, 03202 Elche, Spain.

³ School of Public Health and Community Medicine, Institute of Medicine, The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Box 463, 40530 Gothenburg, Sweden.

⁴ Pain Unit, Dr. Balmis General University Hospital, c/ Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain.

⁵ Public Health Research Group, University of Alicante, 03690 San Vicente del Raspeig, Spain. Biomedical Research Consortium in Epidemiology and Public Health Network (CIBERESP), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain.

* Correspondence: peiro_ana@gva.es; Tel.+34-96-591-3868

† Both authors should be considered to be the first co-authors

Abstract

Background: The implications for clinical practice of persistent differences between women and men in Chronic Non Cancer Pain (CNCP) require more gender research. **Methods and Findings:** Our purpose was to analyze the results guided by the gender bias concept in medical practices, and the experiences perceived by women and men with CNCP in relation to their demanding productive and reproductive roles. Demographic, clinical (pain intensity and relief, quality of life, anxiety and depression) and health use resources (time to be referred to Pain Unit care, morphine daily equivalent dose) outcomes were registered in 143 patients (73% women) using a semi-structured interview and clinical records. Gender roles were analyzed according to (a) “working and social life”; (b) “domestic responsibilities”; (c) “family and partner relationships”. According to similar pain intensity, health status, and hospital resources use, women were a significant median of 8 years older, with more cases of anxiety, on higher prescriptions of anxiolytics, and wait longer to be referred to Pain Unit care (> 5 years), compared to men. However, men had a significantly higher impacted “work life” role (71%), whereas “domestic responsibilities” roles were affected in 88% of cases in women. A total of 32% of those interviewed patients with CNCP considered their pain experience would be “different if, instead a woman, they were a man”, mostly due to gender roles and the perception of a lower pain tolerance in men. **Conclusions:** Our study highlights the vital sex/gender roles complexity in which patients with chronic pain are immersed that continues to generate health disparities.

Keywords: Chronic non cancer pain; analgesic response; gender roles; sex.

1. Introduction

There is an extensive body of literature suggesting that women and men differ in their vulnerability for developing and maintaining pain [1–3] and the risk for psychological distress [4]. Although biological mechanisms have been posited to explain differences between women and men [5,6], results of pain modelling manipulations suggest that social learning may be a stronger influence on pain response [7].

Gender norms are culturally shared belief attributes that a given society, at a given time, considers appropriate for women and men, setting out what is desirable and possible to do [8]. These can result in inequalities in terms of their socially assigned responsibilities, roles, access to and control over resources, and decision-making opportunities [9,10]. In health care, gender norms can lead to gender bias, medically unmotivated differences in the treatment or delayed diagnosis of women and men [11–13].

Various constructs can help understand this gender multidimensional concept: 1) identity (how individuals see themselves as men or women), 2) roles (behavioral norms applied to women and men that influence experiences and expectations as demanding productive and reproductive roles) [14], 3) gender relationships (how individuals interact with and are treated by others due to their gender).

This study aimed to analyze experiences perceived by women and men with Chronic Non Cancer Pain (CNCP) in relation to their gender roles.

2. Materials and Methods

2.1 Study design and participants

A quantitative and qualitative cross-sectional study was designed and developed at the Pain Unit (PU) of the Alicante Health Department– Dr. Balmis General University Hospital, in Spain, from October 2021 to July 2022. A total of 143 patients with CNCP, 104 women and 39 men, were included at the PU-care to provide quantitative and qualitative information. Patients were referred from Primary Care when pain was not controlled with the usual analgesic drugs and required interdisciplinary evaluation. Inclusion criteria were adults (≥ 18 years) with CNCP who have been treated with opioid analgesics, and who signed informed consents. Exclusion criteria were age under 18 years old, oncologic pain or severe psychiatric disorders. Excluded were following chronic pain syndromes: fibromyalgia, or neuropathic pain such as painful polyneuropathy, postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, and post-stroke pain.

2.2. Procedure and data collection

A consecutive sampling method was used in ambulatory patients. The researchers reviewed the schedule of PU cited patients, one day a week, usually on Thursdays, and prepared the questionnaires and informed consents. When a patient met the inclusion criteria, he/she was informed about the purpose of the study by the PU healthcare team. Afterward, interested individuals were attended by the research staff to sign the informed consent and collect all variables. If needed, they were completed using Electronic Health Records (EHRs), which allows for reviewing medical diagnoses, outcomes and medication use.

Clinical outcomes

A Global Pain State questionnaire [15] qualitatively measuring pain intensity, relief and quality of life was collected at the time of the interview. Pain intensity and relief were measured using the Visual Analog Scale (VAS). Both consist of a horizontal line ranging from 0 (lowest) to 100 mm (highest), where the patient points on the line to the intensity of pain or relief that he/she feels, respectively. Other demographic characteristics such as age, sex, employment status (active, retired, work disability, unemployed or homemaker) were also registered.

Quality of life was evaluated through the EuroQol-5D-3L scale that consists of a VAS vertical line from 0 (the worst imaginable health status) to 100 mm (the best imaginable) where the patient indicates his/her actual health status. Here, health utility status (0 death to 1 perfect health) was measured using dimensions of mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression (reg. number 53112, available at <https://euroqol.org/>) [15]. Short Format Health Survey 12 (SF12), 12-item questionnaire with a mental (MCS, 19-61 scores) and a physical component score (PCS, 24-57 scores) with a mean of 50 and a standard deviation of 10 in the general U.S. population [16] was also used. Psychological status was calculated according to Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, 0-21 scores, classified as normal (< 7), probable (8-10) and case (> 11 scores)) [17].

Pharmacology and hospital resources use

The use (Yes/No) of simple analgesics (i.e., paracetamol and metamizole), non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opioids (i.e., tramadol, fentanyl, tapentadol, buprenorphine, oxycodone, morphine, and methadone), along with immediate-release opioids were registered using EHRs. In different opioid combinations, oral morphine equivalent daily dose (MEDD) was estimated using available references [18]. The prescription of neuromodulators (pregabalin

and gabapentin), antidepressants (i.e., amitriptyline, fluoxetine, escitalopram, and duloxetine) and anxiolytics were also collected.

Number of adverse events (AEs) were collected with a list of the most frequent analgesic side-effects from the Summary of Product Characteristics frequency as “very common” or “common”, and a blank field to add any other AE was developed. Hospital Frequentation (hospital admission, emergency department visits, drug change prescription), diagnosis in the pain unit (type of pain), and time gap from first diagnosis (associated with pain) until referral to PU was registered, grouped into: < 1 year, 1-2 years, 2-5 years, and > 5 years.

Quantitative and Qualitative Gender information

Three trained interviewers conducted face-to-face interviews that lasted 30 to 45 minutes. A 9-question survey, based on a newly developed 15-question instrument, was used to collect quantitative and qualitative information capturing pain-related gender roles. Here, questions number 1 (work), 3 (domestic responsibilities), 5-6 (partner relationships) and 7 (family) are related to gender role.

The content of the texts was searched to generate theoretical categories from each gender role corresponding to the research questions, so that the first units of meaning were identified. The material in each theoretical category was further analyzed and coded into substantive categories which were more descriptive and closer to the categorized data [19]. Each patient was identified as "Woman" or "Man" based on patient charts, and a consecutive number was assigned. Finally, a group of testimonies selected from different questions and clearly associated with gender conflict were analyzed separately.

2.3. Statistical data analysis

A descriptive analysis of continuous quantitative variables (i.e., pain intensity and pain relief, quality of life, and SF12 scores) was presented as mean \pm standard deviation (SD) and discrete variables (i.e., age, HADS scores and AEs) are shown using their median and interquartile range (IQR), while categorical data (sex, employment status, anxiety and depression groups, pharmacological prescription, gap time interval, and quantitative gender response data) were expressed by percentages. The Kolmogorov Smirnov test was chosen to perform parametric or non-parametric tests for comparisons. Comparisons between two given groups of data presenting parametric distributions, such as age, were performed by independent t-test analysis, and for analyses comparing three groups, an ANOVA test was performed. An analysis of nonparametric data, such as VAS scores or health utility status, was performed using Mann-Whitney U tests for between-group comparison. Comparisons for categorical data were performed using the Chi-square goodness-of-fit test (χ^2) and Fisher's exact test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were carried out using R software package version 4.03 and GraphPad Prism software 5.0.

3. Results

3.1. Differences in woman and men with CNCP

A total of 143 subjects (73% women). Most of them white and middle-aged (64 [51-73] years old), were included, all residents in Spain. Regarding the type of pain, according to its location, 68% of the patients included were diagnosed with low back pain, and 32% had a less common diagnosis such as polyarticular pain or coxalgia, among others. The employment status of the patients showed that no man was a homemaker (0 vs. 22% women, $p < 0.01$). A summary of differences in demographic, clinical and pharmacological outcomes is presented in Table 1.

Table 1. Demographic, clinical and pharmacologic data by sex in Chronic population with Non Cancer Pain.

	Total (n = 143)	Women (n = 104)	Men (n = 39)
Women, men %	100	73	27
Age (years old, med [IQR])	64 [51-73]	66 [53-74] *	58 [49-72]
Diagnosis % (n)			
Low back pain	68 (98)	67 (71)	69 (27)
Polyarticular pain	8 (11)	8 (8)	8 (3)
Coxalgia	5 (7)	7 (7)	0 (0)
Gonalgia	4 (6)	3 (3)	8 (3)
Cervicalgia	4 (5)	3 (3)	3 (1)
Dorsalgia	1 (2)	2 (2)	0 (0)
Other	10 (14)	10 (10)	12 (5)
Employment status % (n)			
Retired	37 (53)	33 (34)	49 (19)
Disability/ Unemployment	29 (42)	28 (29)	33 (13)
Active	18 (25)	17 (18)	18 (7)
Homemaker	16 (23)	22 (23) **	0 (0)
Pain intensity (0-100 mm, mean (SD))	70 (26)	70 (27)	71 (25)
Pain relief (0-100 mm, mean (SD))	37 (31)	41 (32) *	28 (26)
Quality of life (0-100 mm, mean (SD))	47 (26)	46 (25)	49 (30)
Health Utility Status (0-1, med [IQR])	0.25 [0.05-0.60]	0.24 [0.02-0.63]	0.25 [0.05-0.60]
Physical C. (SF12, mean (SD))	27 (8)	27 (7)	27 (9)
Mental C. (SF12, mean (SD))	41 (12)	40 (12)	44 (13)
HAD – Anxiety (0-21 sco., med [IQR])	8 [5- 12]	9 [5-12] *	7 [4-10]
Case % (n) (11-21 sco.)	32 (46)	36 (38) *	20 (8)
HAD – Depression (0-21 sco., med [IQR])	7 [4-10]	7 [4-10]	7 [3-11]
Case % (n) (11-21 sco.)	22 (30)	21 (21)	26 (9)
MEDD (mg/day, med [IQR])	60 [30,100]	60 [30,106]	60 [34,80]
Pharmacological Outcomes % (n)			
Simple analgesics	56 (78)	60 (61)	44 (17)
NSAIDs	17 (24)	14 (14)	26 (10)
Tramadol	37 (56)	37 (39)	43 (17)
Fentanyl	14 (19)	16 (17)	5 (2)
Tapentadol	15 (21)	13 (13)	21 (8)
Buprenorphine	11 (15)	11 (11)	10 (4)
Oxycodone	7 (10)	9 (9)	3 (1)
Neuromodulators	56 (79)	54 (55)	62 (24)
Antidepressants	45 (63)	48 (48)	38 (15)
Anxiolytics	53 (75)	59 (60)*	38 (15)
Total Adverse Events (med [IQR])	2 [1,4]	3 [1,5]	2 [1,3]
Health Resources Use data % (n)			
Emergency Department Visits	44 (63)	45 (47)	41 (16)
Hospitalization	24 (34)	24 (25)	23 (9)
Prescription Change	55 (79)	55 (57)	56 (22)

SF12: Short Format Health Survey; HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; MEDD: Morphine Equivalent Daily Dose.* denotes $p < 0.05$, and ** denotes $p < 0.01$ comparing women vs. men. The highest value is in gray.

Women were a median of 8 years older than men, showing a significant longer time of referral to PU care, since first pain diagnosis (> 5 years, 46 vs. 23% men, $p < 0.05$) under similar hospital use frequentation. This result is the opposite for shorter referrals (< 12 months, 36% vs. 18% women, $p < 0.05$) as shown in **Figure 1**.

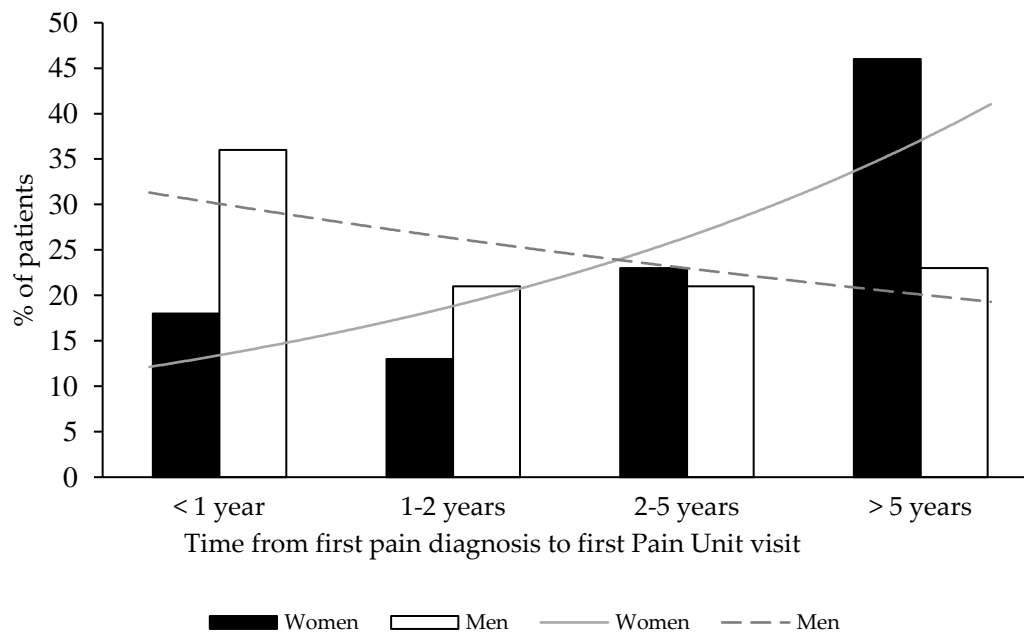


Figure 1. Differences among women and men in time from first pain diagnosis to first Pain Unit visit, under the same hospital use frequentation (number of hospital admission and emergency department visits).

Additionally, women are referred to PU care under significant higher: 1) cases of anxiety diagnosed (36 vs. 20% in men, $p < 0.05$) and 2) prescription with anxiolytics (59 vs. 38% in men, $p < 0.05$). Only women ($n = 45$) whose “pain affected tasks and/or work responsibilities within their work environment” achieved higher pain relief (46 ± 30 mm) compared to men (27 ± 26 mm, $p < 0.05$) as seen in **Table S1**.

No other clinically significant difference was found in our population with CNCP. Mean pain intensity (70 ± 26 mm), quality of life (47 ± 26 mm), health utility status (0.25 [0.05-0.6] scores), SF12 components (physical 27 ± 8 , and mental 41 ± 12 scores), MEDD (60 [30,100] mg/day), adverse events (2 [1, 4]) or health resources use were similar between women and men.

3.2. Differences between women and men in CNCP experience according to gender perspective

However, there is an association between pain experience and gender, as seen in **Table 2**. In fact, 32% of women compared to 5% of men ($p < 0.001$) considered their experience would have been different if they had been a man instead of a woman (or vice versa). Here, 46% of testimonies considered a lower pain tolerance for men, 35% considered that “domestic responsibilities” correspond to women, 13% expressed that men with CNCP receive more attention than women with CNCP.

Table 2. Chronic Non Cancer Pain and sex/gender interaction. Questions related to “gender role” (in bold) are num. 1 (work), 3 (domestic responsibilities), 5-6 (partner/sexual relationships) and 7 (family).

Questions % (n)	Total (n = 143)	Women (n = 104)	Men (n = 39)
1. Has pain affected your tasks and/or work responsibilities within your work environment ?	51 (72)	44 (45)	71 (27) **
2. Did you do household chores before diagnosis?	96 (135)	97 (100)	92 (35)
3. Has pain affected your chores and/or domestic responsibilities ?	84 (119)	88 (91) *	74 (28)
4. Has pain affected your life project or your future plans?	67 (95)	66 (68)	71 (27)
5. Has pain affected your relationships?	28 (39)	28 (29)	26 (10)
6. Has pain affected your sexual relationships ?	33 (47)	29 (30)	45 (17)
7. Has pain affected your family relationships ?	27 (38)	26 (27)	29 (11)
8. Do you think that pain has worsened your social, work or family position ?	62 (88)	57 (59)	76 (29) *
9. Do you think that the pain experience would have been different if instead of being a man, you were a woman (or vice versa)?	25 (35)	32 (33) **	5 (2)

* denotes $p < 0.05$, and ** denotes $p < 0.01$ comparing women vs. men. The highest value is in gray.

Pain experience impact on “Work Environment” role

A significant higher 27% of active men showed a “work environment” impact compared to active women (71 vs. 44% women, $p < 0.05$), with a significant 19% higher deterioration of their “social, work or family position” (76 vs. 57% women, $p < 0.05$) as seen in **Table 2**. Qualitative data related to gender questionnaire number 1 “Has pain affected your tasks and/or work responsibilities within your work environment?” is shown in **Table 3**.

Inability to work – On many occasions, patients with CNCP are unable to work and have to apply for sick leave or work disability. Men tend to quit their jobs due to the limitations caused by pain (**Men 1**), and many of them have obtained work disability (**Men 1 and 3**). In both sexes, the need to leave their job after years has been seen along with a high emotional impact (**Man 1 and Woman 1**) that affects the lives of family members due to the responsibility of helping the pain patients (**Woman 4 and Man 3**). Some testimonies collected from women show their concern about losing their jobs since they feel they will not recover their health (**Women 2 and 3**). However, only one man patient has been dismissed from his job for not being able to perform his duties (**Man 2**) being worried about depending on other relatives (father or mother) (**Man 3**).

Dealing with working conditions - Working patients have had to reach agreements/disagreements with their employers to continue working. Women explain the difficulty of performing some work tasks normally, due to pain, needing to adapt or reduce physical effort during their working hours (**Women 5 and 6**). Even in some cases, women are forced to reduce their work position (**Woman 7**), being negatively affected by reduced work productivity (**Woman 8**). Here, co-workers show a lack of understanding because they do not accept that patients with CNCP have mood swings (**Woman 9**). To avoid dismissal, patients conceal their limitations and prioritize their work over their self-care (**Woman 10**). Men seem to be more affected in certain jobs that require optimal physical condition (**Men 4 and 5**).

Table 3. Challenges related to “Working environment” impact in women and men with Chronic Non Cancer Pain due sex, age and pain intensity evaluated by Visual Analog Scale (VAS).

Categories	Codes	“Response”. Patient’s code ♀ or ♂, yrs. old, work status, pain (VAS)
Theme 1: Inability to work		
Sick leave/ Disability status	Stopping work	<p>“At my age, 55 years old, I consider myself still young enough to continue working but now I can't do anything, I have worked in agriculture for many years and had to give it up.” 1♂, 55 y/o, Disability. VAS 100</p> <p>“I lost my job after 25 years working and that was very shocking for me, now at 50 years old I have work disability.” 1♀, 57 y/o, Disability, VAS 50</p>
	Dismissal by employers	<p>“I was working as a security guard, but pain limited me a lot, and as a consequence I was fired.” 2♂, 60 y/o, Unemployed, VAS 100</p>
	Fear of losing the job	<p>“My disability makes me afraid of losing my job if I don't recover.” 2♀, 44 y/o, Disability VAS 80</p>
		<p>“Because of my disability, I'm afraid of losing my job.” 3♀, 54 y/o, Disability, VAS 70</p>
	Family help	<p>“My parents have to help me; this distresses me because I don't like to depend on them.” 3♂, 47 y/o, Disability, VAS 65</p> <p>“Pain does not allow me to do the same things as before and I need help from my family.” 4♀, 58 y/o, Active, VAS 80</p>
Theme 2: Dealing with working conditions		
Agreements patient-employer	Labor adaptation and reduced productivity	<p>“I have to adapt my job to my situation.” 5♀, 50 y/o, Active, VAS 60</p> <p>“I'm a dentist, sometimes I can't stand up for a long time, and I need to reorganize the appointment schedule (adapt it) with my patients.” 6♀, 63 y/o, Active, VAS 0</p>
		<p>“I had to stop doing some tasks at work or do them more carefully; eventually, I had to change my position at work to adapt myself to my new situation.” 7♀, 79 y/o, Retired, VAS 50</p> <p>“I do the same things more slowly and I am less productive.” 8♀, 37 y/o, Active, VAS 0</p>
	Physical limitations	<p>“Pain makes it difficult for me to work normally, I work loading and unloading packages.” 4♂, 54 y/o, Active, VAS 100</p> <p>“I can no longer do the same things at work, such as lifting heavy things or standing for long hours.” 5♂, 53 y/o, Active, VAS 80</p>
	Lack of understanding	<p>“When I am in pain, I get nervous because I can't do my job properly, which changes the way I behave, and my co-workers blame me for it.” 9♀, 50 y/o, Active, VAS 80</p>
	Prioritizing work over self-care	<p>“Even if I feel very bad because of pain, I do my work.” 10♀, 48 y/o, Active, VAS 70</p>

Pain experience impact on “Domestic Responsibilities” role

The majority of the sample (96%) affirm they performed household chores before the pain diagnosis. However, a significant lower percentage of men expressed that pain affects their “domestic responsibilities” compared to women (74 vs. 88% women, respectively, $p < 0.05$), as seen in **Table 2**. Qualitative data related to gender questionnaire number 3 “*Has pain affected your chores and/or domestic responsibilities?*” can be seen in **Table 4**.

Here, women show greater frustration for not being able to perform them (**Women 11 and 12**) and they feel more responsible for doing household chores compared to men. We see that some of them continue to assume this burden despite the great limitation generated by pain, since, as one of the patients says, “*I cannot stop doing them*” (**Woman 12**). In only two cases, men refer to their concern about being able to help their partners with household chores (**Man 6**); other men indicate they continue to do the chores, but they have adapted and do them less often or more slowly (**Men 7-9**). In both sexes there are patients who accept their situation and ask their relatives for help with the housework (**Man 10**) or hire a cleaning service (**Woman 13**).

Pain experience impact on “Family and Partner Relationships” role

Near a quarter of the sample express the negative effect of CNCP on their “family relationships”. Meanwhile, half of the men felt their “sex life” was affected compared to a third of the women ($p = 0.07$) as is shown in **Table 2**. Qualitative data related to gender questionnaire number 5-6 (partner relationships) and 7 (family) can be seen in **Table 4**.

Mood swings change relationships: In the personal sphere, pain has affected their mood, generating problems in family/partner relationships. Both women and men are more irritable and grumpier, especially with their close relatives (**Man 11 and Woman 14**).

Problems in sexual relations and loss of partner: The experience of pain has generated great sexual dissatisfaction related to the quality of relationships, and the frequency of sexual intercourse of both sexes (**Man 12 and Women 15-17**). Patients also report separation or divorce from their partner due to a lack of understanding of the pain experience (**Women 18 and 19, Man 13**).

Feeling of being a burden and misjudging: Patients worried about being a burden for their families and they feel bad about losing their dependency (**Women 20 and 21, Man 14**). Some patients feel misunderstood by their relatives, since they do not take their health problem seriously and require them to perform tasks that they cannot perform any longer (**Women 22-24**).

Table 4. Challenges related to “Domestic responsibilities” and “Family and partner relationship” impact in women and men with Chronic Non Cancer Pain due sex, age and pain intensity evaluated by Visual Analog Scale (VAS).

Categories	Codes	“Response”. Patient’s code ♀ or ♂, yrs. old, work status, pain (VAS)
Theme 1: Domestic responsibilities		
Frustration at not meeting expectations		“I have to stop because of pain and it makes me sad.” 11♀, 70 y/o, Retired, VAS 50
		“I cannot do things without pain, but I can't stop doing them either.” 12♀, 67 y/o, Retired, VAS 0
		“I would like to help my wife but I can't do it.” 6♂, 72 y/o, Retired, VAS 100
Adaptation of tasks		“I do things little by little, slower.” 7♂, 69 y/o, Retired, VAS 75
		“I have to limit tasks as I can only use my arms.” 8♂, 41 y/o, Disability, VAS 100
		“I have limited mobility, so I do tasks but very little.” 9♂, 44 y/o, Disability, VAS 60
Accepts the need for help		“I need help from my children at home.” 10♂, 59 y/o, Retired VAS 50
		“I can't do the housework; the assistant comes 2 days a week to help me.” 13♀, 78 y/o, Retired, VAS 75
Theme 2: Family and partner relationship		
Emotional state	Mood swings change relationships	“My character has worsened. I am more irritable. I was calmer before.” 11♂, 55 y/o, Disability, VAS 100
		“I always feel angry because I'm not comfortable. Even sometimes, I don't want to get dressed. My daughter forces me. This is not me.” 14♀, 60 y/o, Unemployed, VAS 50
Partner relationship	Decrease in or loss of sexual relations	“My husband and I are just roommates for a long time.” 15♀, 64 y/o, Retired, VAS 50
		“I have a poor appetite and this makes it difficult for me to have full erections.” 12♂, 49 Disability, VAS 45
		“My sexual desire has decreased.” 16♀, 70 y/o, Homemaker, VAS 50
		“Pain prevents me from having full sex.” 17♀, 51 y/o, Active, VAS 80
Family relationship	Feeling of being a burden	“My wife has asked me for separation because I am disabled, and I have returned to live with my mother.” 13♂, 49 y/o, Retired, VAS 60
		“I don't have a partner now because he didn't believe the pain that I was in.” 18♀, 40 y/o, Disability, VAS 80
		“I have been divorced after 33 years due to arguments because of my current situation.” 19♀, 50 y/o, Active, VAS 80
Family relationship	Misjudging	“I want to be like before, I want to be able to work and I don't want my family to worry about me.” 14♂, 77 y/o, Retired, VAS 20
		“I feel different, I feel myself like a burden for others.” 20♀, 52 y/o, Disability, VAS 70
		“I can't do the same tasks; I feel like I limit those around me.” 21♀, 60 y/o, Disability, VAS 70
Family relationship	Misjudging	“My family thinks I want to get their attention.” 22♀, 66 y/o, Homemaker, VAS 100
		“This pain is a phantom pain. They see you from the outside and they see you well and they ask you for things that you cannot do.” 23♀, 57 y/o, Disability, VAS 50
		“My children don't understand that I'm sick. After so many years, they do not understand me and demand me to do things that I cannot do.” 24♀, 57 y/o, Disability, VAS 50

Qualitative data related to gender questionnaire number 9 “Do you think the pain experience would have been different if instead of a being a man, you were a woman (or vice versa)?” can be seen in **Table 5**.

Practically all the women assume that being a women affects their responsibilities associated with domestic work and childcare. Most of the women's testimonies reflect the double workload they have on a daily basis (family care and household chores) (**Woman 25-30**), even when they experience situations of extreme pain: “Women have to do the housework, even if they are in pain” (**Woman 29 and 30**), and the great majority admit they feel frustrated and insufficient for not fulfilling the expectations of their family environment (**Women 31-33**). In contrast, men make no reference to these responsibilities.

Due to gender conflicts, women's testimonies show similar response patterns showing a belief that women tolerate pain better or at least express pain less, while men tend to complain more and are weaker and frailer in the presence of pain (**Women 34-37**). Only one man has expressed the same opinion (**Man 15**). In fact, a significant higher percentage of women think their pain experience would have been different if they were a man (32 vs. 5%, $p < 0.01$) as seen in **Table 2**.

Table 5. Testimonies selected from different questions and related to gender conflict by sex, age and pain intensity (VAS).

Categories	Codes	“Response”. Patient’s code ♀ or ♂, yrs. old, work status, pain (VAS)
Theme 1: Response to gender conflict		
Response to the limitations	Taking responsibility/ Increased domestic workload	<p>“In general, men do not have as much resistance capacity. We (women) carry all the burden (domestic tasks and childcare).” 25♀, 32 y/o, Active, VAS 90</p> <p>“I think women have more responsibilities (home, family, work).” 26♀, 57 y/o, Disability, VAS 50</p> <p>“Women have to do the housework and take care of children.” 27♀, 65 y/o, Retired, VAS 55</p> <p>“If I were my husband, I wouldn't have so much pressure to do some tasks.” 28♀, 65 y/o, Homemaker, VAS 75</p> <p>“The woman is the one who has to do the housework. I have to work and then do the housework, regardless of whether I'm in pain, I have to do it.” 29♀, 54 y/o, Disability VAS 70</p> <p>“I have certain obligations at home that I take on as a woman and I have to fulfill despite my pain.” 30♀, 42 y/o, Active, VAS 50</p>
	Feeling of incapacity with family	<p>“There are activities as a woman that I cannot carry out because I am in worse health.” 31♀, 63 y/o, Homemaker, VAS 80</p> <p>“I have a daughter and I cannot play like before with her because then I feel more pain.” 32♀, 37 y/o, Active, VAS 0</p> <p>“I can't cook for my family.” 33♀, 77 y/o, Retired, VAS 70</p>
Opinion	Belief “women and men tolerate pain differently”	<p>“Women are stronger than men in the presence of pain.” 15♂, 70 y/o, Retired, VAS 100</p> <p>“If men experience this pain, they would rather commit suicide. They would be complaining all day long, but I never complain.” 34♀, 77 y/o, Retired, VAS 80</p> <p>“Men are more complainers. They don't have as much pain as women. Women endure much more pain.” 35♀, 50 y/o, Homemaker, VAS 80</p> <p>“In my situation, my husband would be sitting on the couch, but I am doing chores around the house.” 36♀, 71 y/o, Homemaker, VAS 100</p> <p>“I think people understand men better when they have pain, and they think women can handle anything. Because of this, even though I am very sick, people don't take me seriously at all levels.” 37♀, 51 y/o, Active, VAS 80</p>

4. Discussion

Gender inequality continues to have an important impact on women's pain management. According to similar pain status and health resources use, twice as many women showed a significant up to 5-year longer delay in being referred to the specialized PU and were treated more with symptomatic drugs than men. In addition, men were more affected by pain in "working life" roles but could significantly avoid "domestic responsibilities" on more occasions than women. According to testimonies, women had to continue performing them despite their pain for being assumed as women's responsibility and they consider themselves less sensitive to pain than the typical man. It is important to note that, healthcare professionals have the potential to reproduce these disparities or to overcome them [20,21], especially for women doing paid work who could benefit from greater pain relief with early CNCP intervention.

Biological mechanisms, such as sex differences in hormones or endogenous pain modulation [22], can modulate the response to analgesic treatment [23], as evidenced in the literature. However, pain-related gender stereotypes [24,25] may further complicate pain management strategies for women for their influence on diagnosis and therapeutic efforts, as our results reflect [26,27].

As pain expressions are communicative behaviors, observers' interpretations are a crucial aspect of pain communication [28] because they could be affected by not only pain characteristics, but also by observers' knowledge and biases about the characteristics of pain sufferers [29,30], and could affect PU care access and pain management [24,31]. These implicit biases can be the least obvious, but the most social determinant, of health outcomes [32,33].

Moreover, man and women's "working life" and "domestic responsibilities" roles coincide with a described gender pattern. This is not unanticipated given societal gendered expectations of women to fulfill these roles. Thus, as expected, the results show an unequal pain impact on household chores performed by women and men, who would need personal recommendation to cope with these conflicts. Here, women would prioritize family and home (and continue to have paid work), while paid work was expressed as being important to men [34,35]. Thus traditional gender roles still affect the way women and men manage the work and family interaction. These results are in line with earlier research, demonstrating a pattern where women are expected to continue with household chores despite pain, while other have shown that men with pain do not continue with household obligations to the same degree [36,37]. From the clinical consultations, healthcare professionals should place more emphasis on how to manage pain in women with a heavy care overload.

This is relevant because chronic pain associated with illness fluctuations requires adapting to everyday life situations [38,39], such as shorted working hours/activity and prioritizing meaningful activities [40]. In fact it has been observed that women's double workload as employees and caregivers (running a home, bringing up children, taking care of the elderly or sick relations) is a challenge and an obstacle in pain rehabilitation [41,42] that impacts their quality of life [43]. Here, according to our results, the literature shows how multimodal pain treatment, by treating pain *via* multiple mechanisms along the numerous sites of the nociceptive pathway [44], can be more effective in women [45].

Our data show the opinion that women better tolerate pain or at least express it less, while men are whinier and more fragile when in pain. This is very interesting point because weakness and frailty are usually associated with traditional femininity, while greater pain tolerance has been associated with traditional masculinity [46,47]. It may be the case that women with their own pain experience especially express the need to oppose this women norm as they otherwise might risk to have their pain dismissed by healthcare. In fact 6-fold more women than men affirm that their experience would differ if they were men. Most testimonies are related to gender role differences (domestic/productive), but another refers to women who considered themselves less sensitive to pain than the typical man due to greater pain tolerance according to gender stereotypes [13,48].

While Samulowitz *et al.* 2018 [26] provide us with a theory-guided review on gender bias in pain treatment, the gender bias topic in healthcare lacks a systematic approach and mapping [49]. This is despite the fact that almost 30 years ago gender biases were described with the term "Yentl syndrome" to denounce the fact that women have to show the same symptoms as men to receive appropriate diagnoses and treatments [50]. Here we use Penelope, the Odyssey's perseverant female protagonist, to highlight the longer CNCP women delays required to be referred to a PU. It is no coincidence that women present a higher rate of prescribed symptomatic drugs and a stronger mental health impact, as

well as a significant third factor to consider: “*they would have been treated differently if they had been men*”. Thus to move forward, we need to reduce these gender-based inequities by improving understanding of implicit gender bias among healthcare professionals [51].

Limitations

There are some limitations in this study that need to be acknowledged. First, the sample size was limited by a “convenience sample” from a single center. This may affect the representativeness of the population. Moreover, this research was conducted only in Spain, where the classic gender roles coexist with the new productive roles of women, which have emerged in recent years; therefore, the situation is not the same and cannot be extrapolated to other countries where the context is different. Second, the gender questionnaire is a new scale that needs to be validated in other heterogeneous populations. Third, due the sample’s median age, the number of patients who presently work is very small (18/104 women, 7/39 men). Hence sex differences are difficult to compare. Here the results are based on qualitative testimonies. For the same reason, although the menopause is one of the most significant events in a woman’s life and brings about a number of physiological changes that permanently affect a woman’s life (before, during and after its onset), it could not be analyzed in this study [52]. Furthermore, there are other important factors that were not controlled during this study like female predominance or pain duration, or certain variables, such as body mass index, weight or testosterone/estrogen levels. They could all interfere with the occurrence of pain experience and analgesic response. We do not know if the high prevalence of depression [53,54] or anxiety in CNCP [55] evidenced in our study could be a confounding factor in diagnostic and therapeutic effort. Can women in pain, but also with anxiety, meet gender bias in healthcare? The fact remains that barriers exist that prevent CNCP women from obtaining equitable access to pain care [22,56]. Finally, not all the patients feel comfortable addressing sexual problems during health visits [57,58] and healthcare professionals can also be deficient in initiating this sex life discussion [59]. This sexual-health potential gender gap needs to be deeply understood [60].

The results of this study objective gender biases in pain management and should lead us to produce a change in healthcare. They highlight the vital complexity of sex/gender roles in which chronic pain patients are immersed, especially for women in a country where a mix of new and traditional gender roles coexist. Awareness of their existence is crucial as professionals strive to provide health care focused on their well-being in addition to medical therapy. It is pertinent to develop more studies that analyze how gender norms influence women and men in relation to pain and pain management among healthcare professionals, such as: 1/valuing men more stoic, and women more sensitive or hysterical; 2/the higher frequency of women with unexplained pain, or identity modification of women and men with pain; 3/ any gender bias in therapeutic effort or diagnosis delay; 4/ any impact of the healthcare professional's gender (due unconscious gender bias) on pain management.

5. Conclusions

Our findings in real-world ambulatory patients with CNCP suggest that pain-related gender stereotypes are still an obstacle for women’s early and equal pain care access. What is more, assessing gendered biases regarding pain management among healthcare professionals is crucial to understanding part of the sex differences observed in our CNCP outcomes.

Author Contributions: Conceptualization, Ana M. Peiró and María Teresa Ruiz-Cantero ; Data curation, Ana M. Peiró, Laura Agulló, Anne Grimby-Ekman and Anke Samulowitz ; Formal analysis, Laura Agulló; Funding acquisition, Ana M. Peiró and Javier Muriel ; Investigation, Ana M. Peiró, Laura Agulló and Mónica Escorial ; Methodology, Ana M. Peiró and Laura Agulló; Project administration, Ana M. Peiró, Laura Agulló and Javier Muriel ; Resources, Ana M. Peiró and César Margarit ; Supervision, Ana M. Peiró and María Teresa Ruiz-Cantero ; Visualization, Laura Agulló; Writing – original draft, Ana M. Peiró and Laura Agulló; Writing – review & editing, Ana M. Peiró, Laura Agulló, Mónica Escorial , Anne Grimby-Ekman , Anke Samulowitz , Javier Muriel , César Margarit and María Teresa Ruiz-Cantero.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee Board of Dr. Balmis General University Hospital of Alicante (code: 2020-158, 24/03/2021).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study before participating in the interviews, and confidentiality of all information was guaranteed.

Acknowledgments: We would like to thank the Department of Health of Alicante-General Hospital, Alicante, Spain: Pain Unit nursery (BSc. Alicia López, Fernanda Jiménez) and the Anesthesiology team (Drs. Panadero, Eiden, Sastre and Gómez, MD) for their help with patients' care and support in inclusion. Special thanks to MD students (Irene Muela and Alba Gómez) for their help in data collection; and to Purificación Heras (BSc. Psychologist) for the gender questionnaire use training.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

Supplementary Material

Table S1. Effect on work, family and partner relationships and analysed by sex. Values are %, mean (SD) or median [IQR].

	Effect on Work (q1)		Effect on Family (q7)		Effect on Partner Relationships (q5-6)	
	♀ n=45	♂ n=27	♀ n=30	♂ n=17	♀ n=27	♂ n=11
Sex (%)						
Age (years old)	54 (11)	55 (11)	56 (12)	57 (11)	61 (16)	55 (9)
Pain intensity (0-100 mm)	72 (23)	70 (26)	67 (30)	76 (21)	69 (25)	72 (23)
Pain relief (0-100 mm)	46 (30) *	27 (26)	42 (35)	27 (21)	38 (34)	25 (23)
Quality of life (0-100 mm)	45 (24)	43 (32)	42 (24)	44 (31)	38 (24)	45 (35)
Health Utility Status (0-1)	0.3 [0.04, 0.6]	0.2 [0.05, 0.6]	0.2 [-0.02, 0.6]	0.1 [0.01, 0.4]	0.1 [-0.15,0.6]	0.1 [-0.03,0.5]
Physical C. (SF12)	26 (6)	25 (9)	26 (6)	26 (6)	26 (7)	23 (5)
Mental C. (SF12)	38 (11)	43 (15)	40 (13)	36 (13)	34 (8)	38 (17)
HAD- Anxiety (0-21 sco.)	9 [6, 11] *	7 [4, 11]	9 [5, 12]	9 [6, 13]	10 [7,15]	9 [6,17]
HAD- Depression (0-21 sco.)	7 [4, 10]	7 [3, 11]	7 [4, 12]	10 [5, 14]	11 [6,15]	12 [10,18]
MEDD (mg/day)	49 [28, 112]	64 [30, 80]	62 [40, 127]	40 [27, 80]	60 [24,97]	53 [39,120]
Adverse Events	2 [1, 5]	2 [1, 3]	2 [1,4]	2 [1, 3]	3 [2,5]	2 [0,3]

The patients were grouped according to their response to the following questions: number 1 (work), 5- 6 (partner/sexual relationships) and 7 (family). SF12: Short Format Health Survey; HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; MEDD: Morphine Equivalent Daily Dose.

* denotes $p < 0.05$, and ** denotes $p < 0.01$ comparing women vs men. The highest value is in grey.

References

1. Mills, S.E.E.; Nicolson, K.P.; Smith, B.H. Chronic Pain: A Review of Its Epidemiology and Associated Factors in Population-Based Studies. *Br J Anaesth* **2019**, *123*, e273–e283, doi:10.1016/j.bja.2019.03.023.
2. Larsson, B.; Dragioti, E.; Grimby-Ekman, A.; Gerdle, B.; Björk, J. Predictors of Chronic Pain Intensity, Spread and Sensitivity in the General Population: A Two-Year Follow-up Study from the Swepain Cohort. *J Rehabil Med* **2019**, *51*, 183–192, doi:10.2340/16501977-2519.
3. Unruh, A.M. Gender Variations in Clinical Pain Experience. *Pain* **1996**, *65*, 123–167, doi:10.1016/0304-3959(95)00214-6.
4. Osborne, V.; Serdarevic, M.; Crooke, H.; Striley, C.; Cottler, L.B. Non-Medical Opioid Use in Youth: Gender Differences in Risk Factors and Prevalence. *Addictive Behaviors* **2017**, *72*, 114–119, doi:10.1016/j.addbeh.2017.03.024.
5. Bartley, E.J.; Fillingim, R.B. Sex Differences in Pain: A Brief Review of Clinical and Experimental Findings. *Br J Anaesth* **2013**, *111*, 52–58, doi:10.1093/bja/aet127.
6. Berkley, K.J. Sex Differences in Pain. *Behavioral and Brain Sciences* **1997**, *20*, 371–380, doi:10.1017/S0140525X97221485.
7. Robinson, M.E.; Riley, J.L.; Myers, C.D.; Papas, R.K.; Wise, E.A.; Waxenberg, L.B.; Fillingim, R.B. Gender Role Expectations of Pain: Relationship to Sex Differences in Pain. *Journal of Pain* **2001**, *2*, 251–257, doi:10.1054/jpai.2001.24551.
8. Carroll, M.; Campbell, L. Who Now Reads Parsons and Bales?: Casting a Critical Eye on the “Gendered Styles of Caregiving” Literature. *J Aging Stud* **2008**, *22*, 24–31, doi:10.1016/j.jaging.2007.01.001.
9. Annalise Moser Gender at the Heart of Icpd: The Unfpa Strategic Framework on Gender Mainstreaming and Women’s Empowerment. *Gender at the Heart of ICPD: The UNFPA Strategic Framework on Gender Mainstreaming and Women’s Empowerment. United Nations Population Fund – UNFPA* 2011.
10. D’arcy, Y. Nursing2008 Pain Management Survey Report. *Nursing (Brux)* **2008**, *38*, 42–49, doi:10.1097/01.NURSE.0000320357.01950.d2.
11. Björkman, I.; Dellenborg, L.; Ringström, G.; Simrén, M.; Jakobsson Ung, E. The Gendered Impact of Irritable Bowel Syndrome: A Qualitative Study of Patients’ Experiences. *J Adv Nurs* **2014**, *70*, 1334–1343, doi:10.1111/jan.12294.
12. Werner, A.; Malterud, K. It Is Hard Work Behaving as a Credible Patient: Encounters between Women with Chronic Pain and Their Doctors. *Soc Sci Med* **2003**, *57*, 1409–1419, doi:10.1016/S0277-9536(02)00520-8.
13. Greenspan, J.D.; Craft, R.M.; LeResche, L.; Arendt-Nielsen, L.; Berkley, K.J.; Fillingim, R.B.; Gold, M.S.; Holdcroft, A.; Lautenbacher, S.; Mayer, E.A.; et al. Studying Sex and Gender Differences in Pain and Analgesia: A Consensus Report. *Pain* **2007**, *132*.
14. Johnson, J.L.; Greaves, L.; Repta, R. Better Science with Sex and Gender: Facilitating the Use of a Sex and Gender-Based Analysis in Health Research. *Int J Equity Health* **2009**, *8*, doi:10.1186/1475-9276-8-14.

15. Barrachina, J.; Muriel, J.; Margarit, C.; Planelles, B.; Ballester, P.; Richart-Martínez, M.; Cutillas, E.; Zandonai, T.; Morales, D.; Peiró, A.M. Global Pain State Questionnaire: Reliability, Validity, and Gender Gap. *Archives of Internal Medicine Research* **2021**, *04*, doi:10.26502/aimr.0061.
16. Ware, J.E.; Kosinski, M.; Keller, S.D. SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales. In; Boston MA, Ed.; The Health Institute, New England Medical Center, 1995.
17. Snaith, R.P. Health and Quality of Life Outcomes The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes* **2003**, 1–29.
18. Pergolizzi, J.; Böger, R.H.; Budd, K.; Dahan, A.; Erdine, S.; Hans, G.; Kress, H.G.; Langford, R.; Likar, R.; Raffa, R.B.; et al. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization Step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Practice* **2008**, *8*, 287–313, doi:10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x.
19. Maxwell, J.A. Qualitative Research Design: An Interactive Approach. In; Thousand Oaks. CA, Ed.; SAGE Publications: USA: , 2012; Vol. 41.
20. Phillips, S.P. Measuring the Health Effects of Gender. *J Epidemiol Community Health (1978)* **2008**, *62*, 368–371, doi:10.1136/JECH.2007.062158.
21. Weir, R.; Browne, G.; Tunks, E.; Gafni, A.; Roberts, J. Gender Differences in Psychosocial Adjustment to Chronic Pain and Expenditures for Health Care Services Used. *Clin J Pain* **1996**, *12*, 277–290, doi:10.1097/00002508-199612000-00007.
22. Fillingim, R.B.; King, C.D.; Ribeiro-Dasilva, M.C.; Rahim-Williams, B.; Riley, J.L. Sex, Gender, and Pain: A Review of Recent Clinical and Experimental Findings. *Journal of Pain* **2009**, *10*, 447–485, doi:10.1016/j.jpain.2008.12.001.
23. Mogil, J.S. Sex Differences in Pain and Pain Inhibition: Multiple Explanations of a Controversial Phenomenon. *Nat Rev Neurosci* **2012**, *13*, 859–866, doi:10.1038/nrn3360.
24. Paller, C.J.; Campbell, C.M.; Edwards, R.R.; Dobs, A.S. Sex-Based Differences in Pain Perception and Treatment. *Pain Medicine* **2009**, *10*, 289–299, doi:10.1111/j.1526-4637.2008.00558.x.
25. Racine, M.; Solé, E.; Sánchez-Rodríguez, E.; Tomé-Pires, C.; Roy, R.; Jensen, M.P.; Miró, J.; Moulin, D.E.; Cane, D. An Evaluation of Sex Differences in Patients With Chronic Pain Undergoing an Interdisciplinary Pain Treatment Program. *Pain Practice* **2020**, *20*, 62–74, doi:10.1111/papr.12827.
26. Samulowitz, A.; Gremyr, I.; Eriksson, E.; Hensing, G. “Brave Men” and “Emotional Women”: A Theory-Guided Literature Review on Gender Bias in Health Care and Gendered Norms towards Patients with Chronic Pain. *Pain Res Manag* 2018, 2018.
27. Zhang, L.; Losin, E.A.R.; Ashar, Y.K.; Koban, L.; Wager, T.D. Gender Biases in Estimation of Others’ Pain. *Journal of Pain* **2021**, *22*, 1048–1059, doi:10.1016/j.jpain.2021.03.001.
28. Prkachin, K.M.; Berzins, S.; Mercer, S.R. Encoding and Decoding of Pain Expressions: A Judgement Study. *Pain* **1994**, *58*, 253–259.
29. Hirsh, A.T.; George, S.Z.; Robinson, M.E. Pain Assessment and Treatment Disparities: A Virtual Human Technology Investigation. *Pain* **2009**, *143*, 106–113, doi:10.1016/j.pain.2009.02.005.
30. Hoffmann, D.E.; Tarzian Anita J The Girl Who Cried Pain: A Bias Against Women in the Treatment of Pain. **2001**, 13–27.

31. Nguena Nguefack, H.L.; Gabrielle Pagé, M.; Guénette, L.; Blais, L.; Diallo, M.; Godbout-Parent, M.; Angarita-Fonseca, A.; Lacasse, A. Gender Differences in Medication Adverse Effects Experienced by People Living With Chronic Pain. *Frontiers in Pain Research* **2022**, *3*, doi:10.3389/fpain.2022.830153.
32. Robinson, M.E.; Gagnon, C.M.; Riley, J.L.; Price, D.D. Altering Gender Role Expectations: Effects on Pain Tolerance, Pain Threshold, and Pain Ratings. *Journal of Pain* **2003**, *4*, 284–288, doi:10.1016/S1526-5900(03)00559-5.
33. Sivagurunathan, M.; MacDermid, J.; Chuang, J.C.Y.; Kaplan, A.; Lupton, S.; McDermid, D. Exploring the Role of Gender and Gendered Pain Expectation in Physiotherapy Students. *Canadian Journal of Pain* **2019**, *3*, 128–136, doi:10.1080/24740527.2019.1625705.
34. Cerrato, J.; Cifre, E. Gender Inequality in Household Chores and Work-Family Conflict. *Front Psychol* **2018**, *9*, doi:10.3389/FPSYG.2018.01330.
35. Emslie, C.; Browne, S.; MacLeod, U.; Rozmovits, L.; Mitchell, E.; Ziebland, S. “Getting through” Not “Going under”: A Qualitative Study of Gender and Spousal Support after Diagnosis with Colorectal Cancer. *Soc Sci Med* **2009**, *68*, 1169–1175, doi:10.1016/j.socscimed.2009.01.004.
36. Hamberg, K.; Risberg, G.; Johansson, E.E.; Westman, G. Gender Bias in Physicians’ Management of Neck Pain: A Study of the Answers in a Swedish National Examination. <https://home.liebertpub.com/jwh> **2004**, *11*, 653–665, doi:10.1089/152460902760360595.
37. Sheffer, C.E.; Cassisi, J.E.; Ferraresi, L.M.; Lofland, K.R.; McCracken, L.M. Sex Differences in the Presentation of Chronic Low Back Pain. <https://doi.org/10.1111/1471-6402.00072> **2002**, *26*, 329–340, doi:10.1111/1471-6402.00072.
38. McDonald, H.N.; Dietrich, T.; Townsend, A.; Li, L.C.; Cox, S.; Backman, C.L. Exploring Occupational Disruption among Women after Onset of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **2012**, *64*, 197–205, doi:10.1002/acr.20668.
39. Mengshoel, A.M. Living with a Fluctuating Illness of Ankylosing Spondylitis: A Qualitative Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **2008**, *59*, 1439–1444, doi:10.1002/art.24103.
40. Al Dhanhani, A.M.; Gignac, M.A.M.; Beaton, D.E.; Su, J.; Fortin, P.R. Job Accommodations Availability and Utilization among People with Lupus: An Examination of Workplace Activity Limitations and Work Context Factors. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **2015**, *67*, 1536–1544, doi:10.1002/acr.22662.
41. Côté, D.; Coutu, M.F. A Critical Review of Gender Issues in Understanding Prolonged Disability Related to Musculoskeletal Pain: How Are They Relevant to Rehabilitation? *Disabil Rehabil* **2010**, *32*, 87–102, doi:10.3109/09638280903026572.
42. Jensen, I.; Nygren, A.; Gamberale, F.; Goldie, I.; Westerholm, P. Coping with Long-Term Musculoskeletal Pain and Its Consequences: Is Gender a Factor? *Pain* **1994**, *57*, 167–172, doi:10.1016/0304-3959(94)90220-8.
43. Xue, B.; McMunn, A. Gender Differences in Unpaid Care Work and Psychological Distress in the UK Covid-19 Lockdown. *PLoS One* **2021**, *16*, doi:10.1371/journal.pone.0247959.
44. Manworren, R.C.B. Multimodal Pain Management and the Future of a Personalized Medicine Approach to Pain. *AORN J* **2015**, *101*, 307–318, doi:10.1016/j.aorn.2014.12.009.

45. Pieh, C.; Altmeyen, J.; Neumeier, S.; Loew, T.; Angerer, M.; Lahmann, C. Gender Differences in Outcomes of a Multimodal Pain Management Program. *Pain* **2012**, *153*, 197–202, doi:10.1016/j.pain.2011.10.016.
46. Keogh, E. The Gender Context of Pain. *Health Psychol Rev* **2021**, *15*, 454–481, doi:10.1080/17437199.2020.1813602.
47. Bernardes, S.F.; Keogh, E.; Lima, M.L. Bridging the Gap between Pain and Gender Research: A Selective Literature Review. *European Journal of Pain* **2008**, *12*, 427–440, doi:10.1016/j.ejpain.2007.08.007.
48. Schwarz, K.A.; Sprenger, C.; Hidalgo, P.; Pfister, R.; Diekhof, E.K.; Büchel, C. How Stereotypes Affect Pain. *Sci Rep* **2019**, *9*, doi:10.1038/s41598-019-45044-y.
49. Wilford, K.F.; Mena-Iturriaga, M.J.; Vugrin, M.; Wainer, M.; Sizer, P.S.; Seeber, G.H. Protocol: International Perspective on Healthcare Provider Gender Bias in Musculoskeletal Pain Management: A Scoping Review Protocol. *BMJ Open* **2022**, *12*, 59233, doi:10.1136/BMJOPEN-2021-059233.
50. Westergaard, D.; Moseley, P.; Sørup, F.K.H.; Baldi, P.; Brunak, S. Population-Wide Analysis of Differences in Disease Progression Patterns in Men and Women. *Nat Commun* **2019**, *10*, doi:10.1038/s41467-019-08475-9.
51. Alcalde-Rubio, L.; Hernández-Aguado, I.; Parker, L.A.; Bueno-Vergara, E.; Chilet-Rosell, E. Gender Disparities in Clinical Practice: Are There Any Solutions? Scoping Review of Interventions to Overcome or Reduce Gender Bias in Clinical Practice. *Int J Equity Health* **2020**, *19*, 1–8, doi:10.1186/S12939-020-01283-4/TABLES/3.
52. Dalal, P.K.; Agarwal, M. Postmenopausal Syndrome. *Indian J Psychiatry* **2015**, *57*, S222, doi:10.4103/0019-5545.161483.
53. Munce, S.E.P.; Stewart, D.E. Gender Differences in Depression and Chronic Pain Conditions in a National Epidemiologic Survey. *Psychosomatics* **2007**, *48*, 394–399, doi:10.1176/appi.psy.48.5.394.
54. Myers, C.D.; Riley, L.; Robinson, E. Psychosocial Contributions to Sex-Correlated Differences in Pain. *Clin J Pain* **2003**, *19*, 225–232.
55. Rhudy, J.L.; Williams, A.E. Gender Differences in Pain: Do Emotions Play a Role? *Gend Med* **2005**, *2*.
56. Tonelli, S.M.; Rakel, B.A.; Cooper, N.A.; Angstrom, W.L.; Sluka, K.A. Women with Knee Osteoarthritis Have More Pain and Poorer Function than Men, but Similar Physical Activity Prior to Total Knee Replacement. *Biol Sex Differ* **2011**, *2*, doi:10.1186/2042-6410-2-12.
57. Hill, J.; Bird, H.; Thorpe, R. Effects of Rheumatoid Arthritis on Sexual Activity and Relationships. *Rheumatology* **2003**, *42*, 280–286, doi:10.1093/rheumatology/keg079.
58. Mackenzie, C.R. “It Is Hard for Mums to Put Themselves First”: How Mothers Diagnosed with Breast Cancer Manage the Sociological Boundaries between Paid Work, Family and Caring for the Self. *Soc Sci Med* **2014**, *117*, 96–106, doi:10.1016/j.socscimed.2014.07.043.
59. Gombert, M.; Ballester, P.; Segura, A.; Peiró, A.M. Introducing Sexual Dysfunction in Mental Care. *Expert Opin Drug Saf* **2021**, *20*, 69–79, doi:10.1080/14740338.2020.1849135.
60. Östlund, G.; Björk, M.; Valtersson, E.; Sverker, A. Lived Experiences of Sex Life Difficulties in Men and Women with Early RA - The Swedish TIRA Project. *Musculoskeletal Care* **2015**, *13*, 248–257, doi:10.1002/msc.1105.

Anexo III: Aprobación Ética de los Proyectos

Referencia: MUH/CLIN/EC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

DESTINATARIO: Institute of Health and Biomedical Research of Alicante
Avda Pintor Baeza, 12 HGUA. Centro de Diagnóstico. Planta 5ª
03010 Alicante (España)

DATOS DE LA SOLICITUD

Solicitud de autorización del Ensayo clínico N° EudraCT 2021-001238-21 y título **Sesgos de género en la medicina del dolor: de las ómicas a la atención sanitaria..**

Promotor: Institute of Health and Biomedical Research of Alicante
Avda Pintor Baeza, 12 HGUA. Centro de Diagnóstico. Planta 5ª
03010 Alicante (España)

Fecha de solicitud válida: 25/05/2021

Una vez evaluada la solicitud de autorización de ensayo clínico previamente indicada, se considera que cumple con los requisitos indicados en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y demás legislación aplicable*.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

AUTORIZAR el ensayo clínico solicitado

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en los artículos 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-

* Texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto".

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Fecha de la firma: 06/07/2021

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://localizador.aemps.es>

CSV: P J 4 4 A X R 1 2 A



CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043



Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

 **agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios**

Fdo. M^a Jesús Lamas Díaz

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Fecha de la firma: 06/07/2021

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://localizador.aemps.es>

CSV: P J 4 4 A X R 1 2 A



CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE – HOSPITAL GENERAL**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-952
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref: CEIm: 2020-158

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. Luis Manuel Hernández Blasco, Secretario Técnico del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la siguiente propuesta de ensayo clínico

CÓDIGO: 2020-SESGEN

NÚMERO EUDRACT: 2021-001238-21

TÍTULO: Sesgos de género en la medicina del dolor: de las ómicas a la atención sanitaria.

PROMOTOR: Dra. Ana María Peiró Peiró

PROTOCOLO: Versión 1.0 Fecha: **28/10/2020**

HIP/CI GENERAL: Versión V6.0 Fecha: **29/03/2021**

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte I de la solicitud de autorización del ensayo, ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera) y ha transmitido a la Agencia Española de medicamentos su opinión final sobre la parte I.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la parte II de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el art 7 del reglamento (UE) 536/2014 y considera que:

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado (incluyendo las hojas de información al sujeto de ensayo y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en el capítulo II del Real Decreto 1090/2015.
- Las compensaciones previstas a los participantes son adecuadas, así como las previsiones de indemnización por daños y perjuicios que pueda sufrir el participante.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado
- El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el ensayo se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.
- Para la realización del ensayo se consideran adecuados los centros e investigadores previstos en el anexo II a este dictamen, teniendo en cuenta las declaraciones de idoneidad emitidas por el promotor y por los responsables de las instituciones correspondientes.

Que este Comité decidió emitir DICTAMEN FAVORABLE en la reunión celebrada el día 24/Marzo/2021 (acta nº 2021/03).

Ref. CEIm: BIO2021/002

**EVALUACIÓN ÉTICA DE LAS SOLICITUDES AL BIOBANCO DE CESIÓN
DE MUESTRAS DICTAMEN CEIm DEPARTAMENTO DE SALUD DE
ALICANTE – HOSPITAL GENERAL**

D. Luis Hernández Blasco, como Secretario Técnico del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su reunión del 27 de enero de 2021 (acta 2021/01)

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la solicitud de muestras con REFERENCIA BIOBANCO 20-2021 para el proyecto de investigación **“Sesgos de género en la medicina del dolor: de las ómicas a la atención sanitaria”**, cuyo investigador principal es el **Dra. Ana María Peiró Peiró. (Servicio de Farmacología Clínica)**.

Considerándose con dictamen FAVORABLE la cesión de las muestras solicitadas.

Considerándose con dictamen FAVORABLE el acceso a la historia clínica para obtener la información asociada requerida.

Alicante a 02 de febrero de 2021

Fdo. D. Luis Hernández Blasco
Secretario Técnico del CEIm



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE

Elche, a 24/05/2023

Director/a	Ana María Peiró Peiró
Codirectores/as	
Estudiante	Laura Agulló Antón
Programa de doctorado	Bioingeniería
Título de la tesis doctoral	Impacto del sexo y el género en la respuesta analgésica al tratamiento del dolor crónico modulada por factores farmacogenéticos y epigenéticos.
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética	No solicitado/No procede
Código provisional	230522212553
Código de autorización COIR	ADH.BIO.APP.LAA.23
Caducidad	8 años*

***Importante:** La caducidad de las autorizaciones de tesis, basadas en la adhesión a un proyecto de investigación, están condicionadas a la vigencia de la autorización de dicho proyecto en este sentido: todas las actividades de la tesis que tengan implicaciones ético-legales deberán realizarse mientras dicho proyecto esté vigente. Dicho de otro modo, sólo podrán realizarse actividades de carácter intelectual una vez el proyecto al que se adhiere haya caducado.

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Impacto del sexo y el género en la respuesta analgésica al tratamiento del dolor crónico modulada por factores farmacogenéticos y epigenéticos**, ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "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 y Transferencia

**COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-921
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2023-018 - Ref. ISABIAL: 2023-0007

**INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON
MEDICAMENTOS**

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 25 de enero de 2023 (Acta 2023-01), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dña. Laura Agulló Antón** del de ISABIAL, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **“Impacto farmacoepigénético y del sexo, en el riesgo de uso problemático de opioides: genes OPRM1 (Receptor opioide μ) y COMT (enzima Catecol-O-Metiltransferasa)”**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos. Se informa a su vez de que este estudio ha solicitado la exención del Consentimiento Informado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante

Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

**COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-921
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2023-021 -Ref. ISABIAL: 2023-0013

**INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON
MEDICAMENTOS**

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 23 de febrero de 2023 (Acta 2023-02), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dña. Ana M^a Peiró Peiró** del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital General Universitario Dr. Balmis, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **“Análisis text mining en la interacción sexo/género sobre la respuesta analgésica”**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos. Se informa a su vez de que este estudio ha solicitado la exención del Consentimiento Informado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante

Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

**COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-921
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2022-159 - Ref. ISABIAL: 2022-0487

**INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON
MEDICAMENTOS**

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 25 de enero de 2023 (Acta 2023-01), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dña. Ana Peiró Peiró** del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital General Universitario Dr. Balmis, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **“Interacción sexo/género en la respuesta analgésica con búsqueda de biomarcadores: Suecia vs. España”**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante

Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE – HOSPITAL GENERAL**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-921
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D. Luis Manuel Hernández Blasco, Secretario Técnico del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General,

CERTIFICA

Que el Proyecto de Investigación con título: **“Validación de una técnica innovadora por microsampling para el análisis farmacocinético de medicamentos (Pkaditos).”** cuyo IP es el **D. Thomas Zandonai**, ha presentado este Proyecto de Investigación para su evaluación en nuestro Comité, en próximas fechas dispondremos de un dictamen del mismo.

Y para que conste a los efectos oportunos donde proceda, se firma la presente certificación en Alicante.

Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

**COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL**

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-921
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2022 - 114 Ref. ISABIAL: 2022-0397

**INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON
MEDICAMENTOS**

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 28 de septiembre de 2022 (Acta 2022-08), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dña. Laura Agulló Antón** de ISABIAL, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **“Implicación miRNA en el riesgo cardiovascular de los pacientes con disfunción eréctil”**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos. Se informa a su vez de que este estudio ha solicitado la exención del Consentimiento Informado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 18 de octubre de 2022.

Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

Anexo IV: Cuestionarios

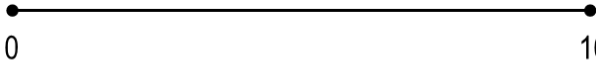
CUESTIONARIO DE GÉNERO

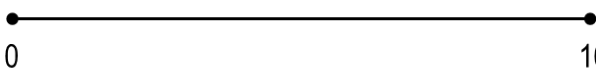
1. ¿El dolor le ha cambiado su manera de ser? ¿De qué manera?
2. ¿El dolor ha afectado su autoestima como mujer/hombre? ¿De qué manera?
3. ¿El dolor ha cambiado la imagen que tenía de sí mismo como hombre/mujer? ¿De qué manera?
4. ¿El dolor le ha cambiado su masculinidad o su feminidad? ¿De qué manera?
5. ¿El dolor le ha generado un conflicto entre lo que usted quiere/puede (hacer) y lo que piensa que su entorno familiar le pide como mujer/hombre? ¿De qué manera?
6. ¿El dolor le ha generado un conflicto entre lo que usted quiere/puede (hacer) y lo que el entorno social le pide como mujer/hombre? ¿De qué manera?
7. ¿El dolor ha afectado a sus tareas y/o responsabilidades laborales dentro de su ámbito de trabajo? ¿De qué manera?
8. Realizabas tareas del hogar antes del diagnóstico del dolor.
9. ¿El dolor le ha afectado a sus tareas y/o responsabilidades domésticas? ¿De qué manera?
10. ¿El dolor le ha afectado a su proyecto de vida o a sus planes de futuro? ¿De qué manera?
11. ¿El dolor le ha afectado a sus relaciones de pareja? ¿De qué manera?
12. ¿El dolor le ha afectado a sus relaciones sexuales? ¿De qué manera?
13. ¿El dolor le ha afectado a sus relaciones familiares? ¿De qué manera?
14. ¿Piensa que por el dolor ha empeorado su posición social, laboral o familiar? ¿De qué manera?
15. ¿Piensa que la experiencia del dolor hubiera sido diferente en vez de hombre fuera mujer (o a la inversa)? ¿De qué manera?

Nombre y apellidos: _____ Género: _____
 Edad: _____ Peso (kg): _____ Fecha: ___/___/___

CUESTIONARIO DE ESTADO DE DOLOR

Global Pain State questionnaire (GPSq)

DOLOR	
Señale sobre la línea horizontal donde mejor se describa el dolor que siente <u>ahora</u>	MARQUE CON UNA CRUZ
	<input type="checkbox"/> 4 - Extremadamente intenso
	<input type="checkbox"/> 3 - Intenso
	<input type="checkbox"/> 2 - Moderado
	<input type="checkbox"/> 1 - Suave
	<input type="checkbox"/> 0 - Ninguno

ALIVIO	
Señale sobre la línea horizontal donde mejor se describa el alivio que siente <u>ahora</u>	MARQUE CON UNA CRUZ
	<input type="checkbox"/> 4 - Extremadamente aliviado
	<input type="checkbox"/> 3 - Intenso
	<input type="checkbox"/> 2 - Moderado
	<input type="checkbox"/> 1 - Suave
	<input type="checkbox"/> 0 - Ninguno

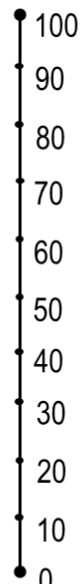
SÍNTOMAS DESDE LA ÚLTIMA CONSULTA			
<input type="checkbox"/> Somnolencia	<input type="checkbox"/> Impotencia sexual	<input type="checkbox"/> Boca seca	<input type="checkbox"/> Otros (indicar):
<input type="checkbox"/> Mareos	<input type="checkbox"/> Disminución deseo sexual	<input type="checkbox"/> Edema	
<input type="checkbox"/> Náuseas	<input type="checkbox"/> Cambio de peso	<input type="checkbox"/> Depresión	
<input type="checkbox"/> Vómitos	<input type="checkbox"/> Dolor de cabeza	<input type="checkbox"/> Insomnio	
<input type="checkbox"/> Estreñimiento	<input type="checkbox"/> Enrojecimiento piel	<input type="checkbox"/> Nerviosismo	
<input type="checkbox"/> Picor	<input type="checkbox"/> Piel seca	<input type="checkbox"/> Falta de apetito	

SI ESTOS SÍNTOMAS HAN MOTIVADO		
	Por su DOLOR	Por OTRAS causas
Ir a urgencias	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
Ingreso en el hospital	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
Cambio de medicación	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO

Nombre y apellidos: _____ Fecha: ____/____/____

CUESTIONARIO DE ESTADO DE DOLOR

Global Pain State questionnaire (GPSq)

ESTADO DE SALUD	
<p style="text-align: center;">La respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de <u>hoy</u>:</p>	<p style="text-align: center;">Señale sobre la línea vertical donde mejor se describa su estado de salud <u>hoy</u></p>
<p>MOVILIDAD</p> <p>No tengo problemas para caminar <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo problemas leves para caminar <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo problemas moderados para caminar <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo problemas graves para caminar <input type="checkbox"/></p> <p>No puedo caminar <input type="checkbox"/></p> <p>AUTO-CUIDADO</p> <p>No tengo problemas para lavarme o vestirme <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo problemas leves para lavarme o vestirme <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo problemas graves para lavarme o vestirme <input type="checkbox"/></p> <p>No puedo lavarme o vestirme <input type="checkbox"/></p> <p>ACTIVIDADES COTIDIANAS (Ej.: <i>trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre</i>)</p> <p>No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo problemas leves para realizar mis actividades cotidianas <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo problemas moderados para realizar mis actividades cotidianas <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo problemas graves para realizar mis actividades cotidianas <input type="checkbox"/></p> <p>No puedo realizar mis actividades cotidianas <input type="checkbox"/></p> <p>DOLOR / MALESTAR</p> <p>No tengo dolor ni malestar <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo dolor o malestar leve <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo dolor o malestar moderado <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo dolor o malestar fuerte <input type="checkbox"/></p> <p>Tengo dolor o malestar extremo <input type="checkbox"/></p> <p>ANSIEDAD / DEPRESIÓN</p> <p>No estoy ansioso ni deprimido <input type="checkbox"/></p> <p>Estoy levemente ansioso o deprimido <input type="checkbox"/></p> <p>Estoy moderadamente ansioso o deprimido <input type="checkbox"/></p> <p>Estoy muy ansioso o deprimido <input type="checkbox"/></p> <p>Estoy extremadamente ansioso o deprimido <input type="checkbox"/></p>	<p style="text-align: center;">El mejor estado de salud imaginable</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">El peor estado de salud imaginable</p>

OCUPACIÓN ACTUAL: Trabajador en activo Parado Jubilado Ama de casa

INGRESOS ECONÓMICOS: Menos de 500 € Entre 500-1000 € Más de 1000 €

Muchas gracias por completarla, dásela al personal facultativo

