



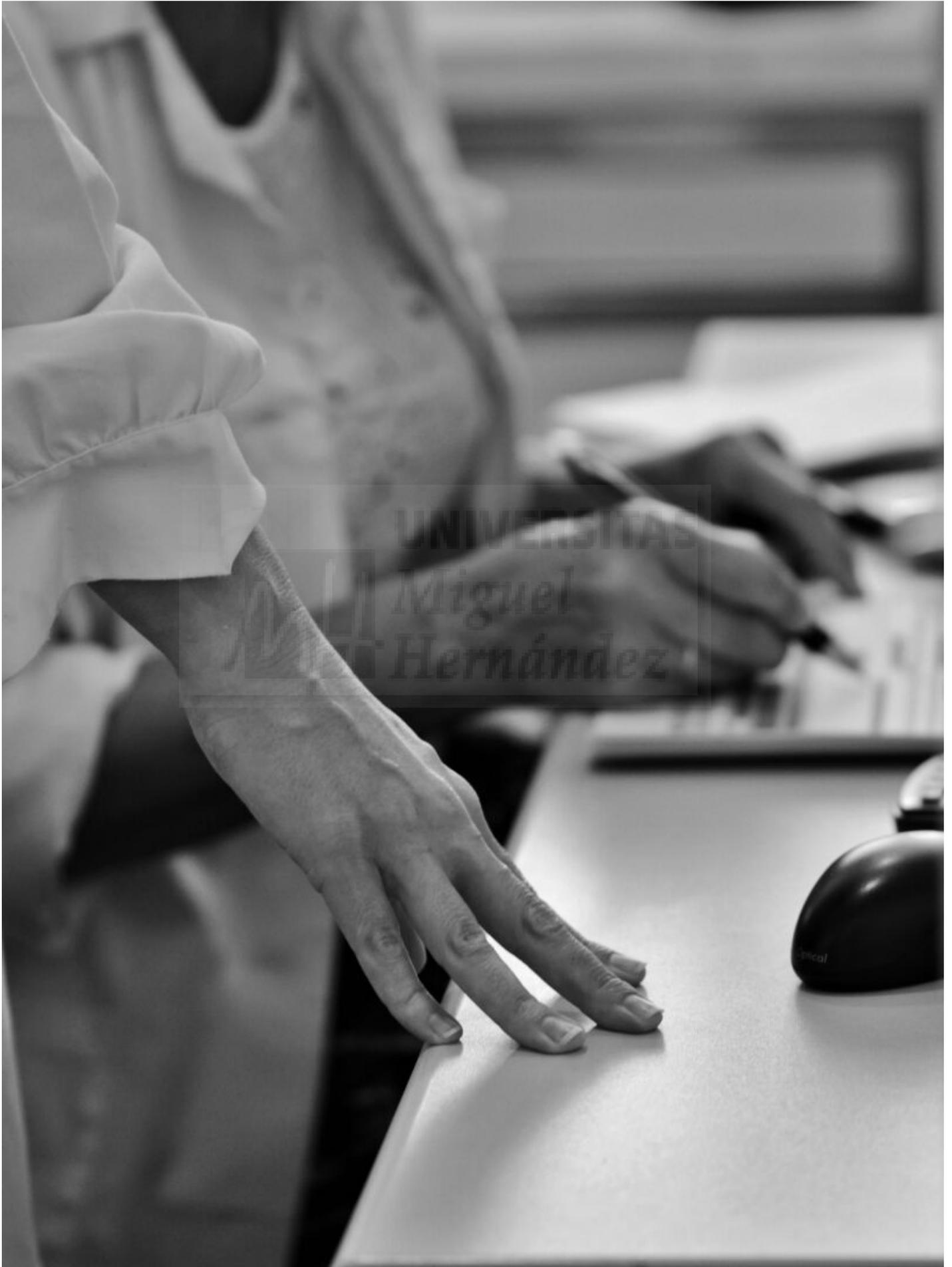
**“ESTUDIO DE EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y MARCADORES  
PREDICTIVOS GENÉTICOS, EN UN MODELO DE LUMBALGIA  
CRÓNICA, EN TRATAMIENTO CON OPIOIDES”**

**Tesis Doctoral: César Margarit Ferri**

**Directora: Dra. Ana M<sup>a</sup> Peiró Peiró**

**Universidad Miguel Hernández de Elche**

**Alicante. 24 de Junio 2015**



**“ESTUDIO DE EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y  
MARCADORES PREDICTIVOS GENÉTICOS, EN UN  
MODELO DE LUMBALGIA CRÓNICA, EN TRATAMIENTO  
CON OPIOIDES”**

Dr César Margarit Ferri

Directora: Dra. Ana M<sup>a</sup> Peiró Peiró  
Universidad Miguel Hernández de Elche  
Alicante. 24 de Junio 2015





**Dra. Ana María Peiró Peiró,**

Profesora asociada del área de Farmacología, Pediatría y Química orgánica  
de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

**CERTIFICA:**

Que el trabajo de tesis doctoral “Estudio de efectividad, seguridad y marcadores predictivos genéticos, en un modelo de lumbalgia crónica, en tratamiento con opioides” ha sido realizada bajo su dirección en la Unidad de Investigación y la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario del Alicante junto con el Departamento de Fisiología de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firma el presente certificado en

Elche, a 22 de junio de 2015.

Fdo.: Dra. Ana María Peiró Peiró



*“Y ella tenía una sonrisa enorme. Del mismo tamaño que su dolor.”*

*El no voler és la causa, el no poder, el pretext.*

*-Sèneca-*

*Per fer realitat els somnis, cal caminar amb ells.*

*-Roser Farràs*

*“If it were not for the great variability among individuals, medicine might as well be a science and not an art”*

*- William Ostler (1892)*



*A Javier, siempre juntos. Te quiero*

*A Ana porqué sin tu constancia nunca hubiese terminado.*

*A Concha mi alma gemela.*

*A todos mis compañeros de NUESTRA unidad*

*A Lluna por la incondicionalidad.*



## AGRADECIMIENTOS

---





Es un arte la forma de ser de aquellos que manejan la ilusión de convencer y hacerte creer que no hacen nada, que sólo mueven hilos, cuando sin sentirlo ni palparlo son los artífices de todo el trabajo. Uno llega a pensarse ser autor de las cosas, pero tal vez al igual como la vida no somos autores de nada, simplemente somos actores que realizamos papeles como principales o secundarios representando un viaje. No hay cantos de sirena más que en Ulises, al igual que no hay mejores compañeros, amigos y parejas que aquellos que en momentos de necesidad te ofrecen su ayuda sin pedirlo, son capaces de anticiparse a la generación del arco reflejo de remordimiento o vergüenza con el doble fin de ayudar y de hacerte creer que lo estas haciendo sólo. ¡Qué ilusión tenemos los humanos por la omnipotencia!, pero en las noches de estudio, el silencio, la paz y la angustia a la vez son como las luces de los focos del escenario, traspasan la mera iluminación para producir un efecto crítico voraz sobre nuestro comportamiento y te hacen sentir pequeño, pero enormemente agradecido y feliz por el hecho de haber tenido compañeros, amigos y pareja que han dado todo por ti en un momento, algunos sin conocerte, para alcanzar un sueño. El telón se está bajando y como a un actor anciano le preocupan los aplausos del público pero lo que más le preocupa es el saber que esa noche lo ha dado todo, que durante unos instantes no ha sido persona sino personaje: que está en paz consigo mismo.

Ahora que estoy en la platea, rodeado de trajes, sillas y atrezzo recuerdo a esas personas que me han ayudado a soñar: Ana, puesto que sabes que hay más de ti, que de mí en esto y que sin tu tesón y tu buen hacer no habría llegado ni a los ensayos de la obra, a Javier por ser alguien que me conoce tan bien que no hay necesidad del lenguaje verbal, sólo con la mirada y los gestos somos capaces de decirnos lo que necesitamos; has estado con sacrificio ahí en todo momento y con tanto cariño que me es difícil imaginar dónde acabo yo y dónde empiezas tú, la simbiosis griega se cumple después de 22 años. A Domingo, un nuevo amigo que ha sacrificado su tiempo, sus fines de semana por un desconocido, espero que puedas pasar algún rato más con el que ahora será un conocido. A los compañeros de la unidad del dolor: Yolanda, Lluís, Jose, Montse, Andrea, Celia, Reme, Bea, Olga, Raquel, Reyes, Pura y todos aquellos que han ido pasando por nuestro lugar de trabajo por soportarme y por ayudarme a cerrar un objetivo en mi vida. Al fotógrafo Carlos Coloma por las fotos tan maravillosas que nos ha prestado. A mis compañeros y amigos de la Junta de la SED por liberarme de trabajo en este tiempo. A Concha porque desde que nos conocimos crecí en todos los aspectos, y entendí plenamente el sentido de la palabra amistad.

Gracias a todos.



# ÍNDICE

---

## RESUMEN

### RESUMEN DE ABREVIATURAS

1.-INTRODUCCIÓN .....	19
1.1. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR.....	21
1.2. DOLOR LUMBAR CRÓNICO.....	23
1.3. RECEPTORES OPIOIDES. ....	30
1.4. CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS OPIOIDES.....	41
1.5. USO CLÍNICO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS OPIOIDES EN DL CRÓNICO .....	66
1.6. USO CLÍNICO PRINCIPIOS ACTIVOS NO OPIOIDES EN DL .....	68
1.7. ASPECTOS GENÉTICOS DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR .....	72
1.7.1. Farmacogenética y farmacogenómica del dolor.....	74
1.7.2.1. Gen OPRM1 .....	81
1.7.2.2. Gen COMT.....	85
1.7.2.3. Gen <i>ABCB1</i> ( <i>MDR1</i> ) .....	88
1.7.2.4. Gen <i>UGT2B7</i> .....	91
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	101
2.1. HIPÓTESIS.....	101
2.2. OBJETIVOS.....	101
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	105
3.1 RECOGIDA DE VARIABLES.....	106
a) Variable principal de valoración.....	106
b) Variables secundarias de valoración .....	106
3.2. MEDICIÓN DE VARIABLES.....	108
b) Medición de variables de seguridad. ....	112
c) Medición de variables farmacológicas. ....	113
d) Variables farmacogenéticos.....	114
e) Genotipado mediante qPCR Real Time .....	117
3.3. PLAN DE TRABAJO .....	118

3.4. ASPECTOS ÉTICOS.....	120
3.5. POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE PACIENTES.....	122
3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	122
3.7. FINANCIACION .....	124
4. RESULTADOS .....	127
4.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS .....	127
4.4. RESULTADOS VARIABLES FARMACOLÓGICAS .....	143
6- CONCLUSIONES.....	197



# RESUMEN

---

**Introducción:** La respuesta a los fármacos analgésicos es muy variable en los pacientes con dolor donde el médico, además, no cuenta con biomarcadores de evolución. Este es el campo que aborda la farmacogenética. El modo en que la presencia de variaciones en la secuencia de ADN (single nucleotide polymorphism, SNP) podrían ser las responsables de un alivio diferente del dolor.

**Objetivo:** Presentar los datos farmacogenéticos asociados a la terapia analgésica, más utilizados en el tratamiento del dolor crónico, moderado severo de origen lumbar.

**Material y métodos:** Estudio observacional, prospectivo, no intervencionista, que incluyó a 231 pacientes con dolor crónico no oncológico, donde se evaluó: la intensidad y alivio del dolor (EVA, Escala Analógica Visual), componente neuropático (PainDetect), calidad de vida (EuroQol, EQ-5D), funcionalidad (Owestry) y sueño (MOSS); junto con la presencia de efectos adversos (EA) referidos por los pacientes, uso de medicamentos y la presencia de variantes dA118G del gen *OPRM1*, G472A del gen *COMT*, C3435T del gen *ABCB1*, A842G Y G211T del gen *UGT2B7*, A1032G y G1250A del gen *KCNJ6* y A6986G del gen *CYP3A5\*3*.

**Resultados:** La prevalencia de dolor lumbar crónico en los pacientes ambulatorios fue del 27%, siendo mixto en el 17%. El tratamiento logró una reducción del dolor significativa, que se acompañó de un incremento significativo de la calidad de vida, funcionalidad y del sueño, con un descenso de la puntuación en depresión y ansiedad. Se encontró una mayor prevalencia de estreñimiento (29,4%) sobre todo mayores de 74 años. En general, los pacientes presentan un infratratamiento analgésico al inicio del estudio, con un mayor uso de oxicodona y de tapentadol al final del estudio. La presencia del SNP A118G (gen *OPRM1*) se asoció a puntuaciones más elevadas de funcionalidad basal y de sueño. La del gen *COMT* y *KCNJ6* a una intensidad de dolor final más elevada requiriendo más dosis de opioides. La presencia del SNP C3435T (gen *ABCB1*) se asoció a mayor efectos adversos gastrointestinales y, específicamente, del A842G (gen *UGT2B7*) a una mayor incidencia de vómitos.

**Conclusiones:** La implantación de la farmacogenética requerirá el establecimiento de relaciones fenotipo-genotipo estable, ya que sólo podrán usarse en la práctica clínica los marcadores que se encuentren validados, mediante ensayos clínicos controlados.



## INTRODUCCIÓN

---





## 1.-INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia somatosensorial compleja que afecta a todas las personas a lo largo de su vida, produciendo cambios físicos, psíquicos y sociales con un alto componente emocional y personal. El dolor es una de las condiciones que mayor sufrimiento y alteración de la funcionalidad ocasiona a los pacientes a lo largo de todo el mundo con un impacto en la calidad de vida. A pesar de disponer de mejores tratamientos, con menos eventos adversos (EA) que los previos, de herramientas diagnósticas más potentes y un conocimiento más detallado de la fisiopatología del dolor, los pacientes con dolor crónico (DC) siguen presentando dolor (Bonica,1990; Kalso, 2004).

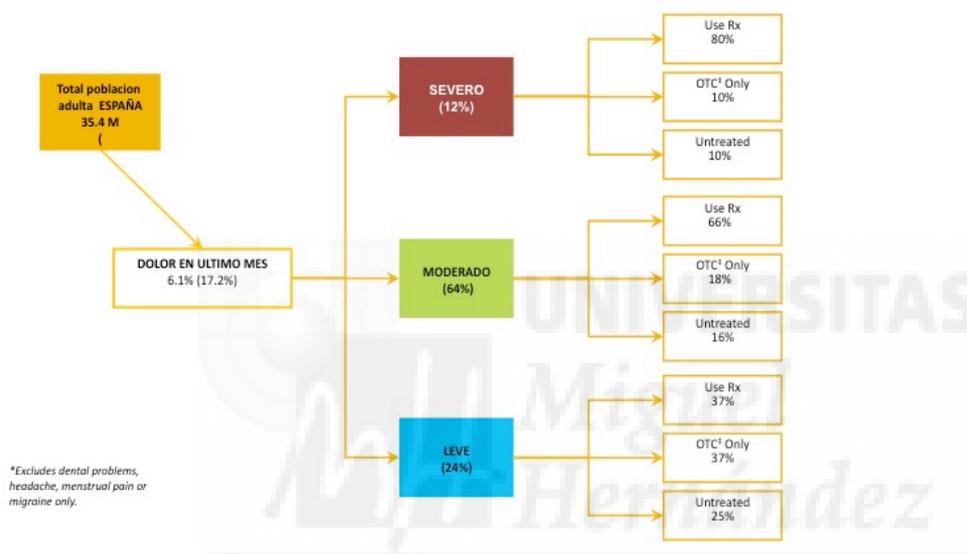


Figura 1. Prevalencia del dolor en España (adaptada de Langley et al. 2010)

(Rx: tratamiento pautado; OTC: tratamiento a demanda; Untreated: sin tratamiento)

El dolor es una enfermedad muy prevalente, afectando a más individuos que otras enfermedades como cáncer, enfermedad coronaria isquémica y diabetes. En España, existen muchas variaciones en las estimaciones de prevalencia del DC, variando entre un 10-30% (IASP, 2003; Breivik, Collet, Ventafridda, Cohen y Gallacher, 2006). El Estudio National Health and Wellness Survey (Langley et al. 2010) calcula que el 17% de la población adulta española sufre dolor, en cifras absolutas se trata de seis millones de personas.

Además en el 7% de la población este dolor era diario. Con el estudio *Pain in Europe* se calculó que un 12% (Breivik et al. 2006) de la población adulta española padecía dolor, incrementándose esta prevalencia en función de la edad (Miro et al. 2007). Este amplio rango de variabilidad refleja diferencias claras entre las poblaciones estudiadas en los distintos estudios epidemiológicos. También las diferencias se deben al establecimiento de un punto de corte en la definición de DC (Figura 1).

Cuando el dolor persiste después de un tiempo prudencial tras una lesión o disfunción, se denomina DC y obliga a establecer estrategias combinadas: tanto abordajes farmacológicos como no farmacológicos, y éstos deben incluir todas las esferas o dominios (físico, psíquico y social). Dentro del abordaje farmacológico, se debe tener en cuenta que los pacientes no responden igual ante la exposición a un fármaco analgésico, y esto se manifiesta en dos vertientes: una variabilidad de la eficacia/efectividad de los tratamientos y una manifestación de EA diferencial (*International Association for Study of Pain*, 2012).

Esta individualidad de respuesta con tantos factores que pueden influenciar viene condicionada por la misma naturaleza del fenómeno álgico que es plural, pudiendo depender de múltiples variables (Kapur, Lala y Shaw, 2014). Estas se definen en base a: el tipo de dolor, etiopatogenia, la experiencia previa ante fenómenos álgicos, la severidad del trauma, el sexo, la edad, la etnicidad, las comorbilidades presentes en el individuo, las medicaciones concomitantes, el estado nutricional, el estilo de vida referido a la toma de tóxicos, el estado emocional en términos de ansiedad, presencia de catastrofismo, depresión y mecanismos de afrontamiento, el ámbito social de los individuos referido a cultura, nivel educacional, familia, ocupación, relación médico-paciente, también, por supuesto, al tipo de fármaco para el tratamiento del dolor administrado (vía, dosis, tolerancia, adicción, EA) y, finalmente, también tiene una influencia genética asumida como predisposición o variabilidad (Figura 2).

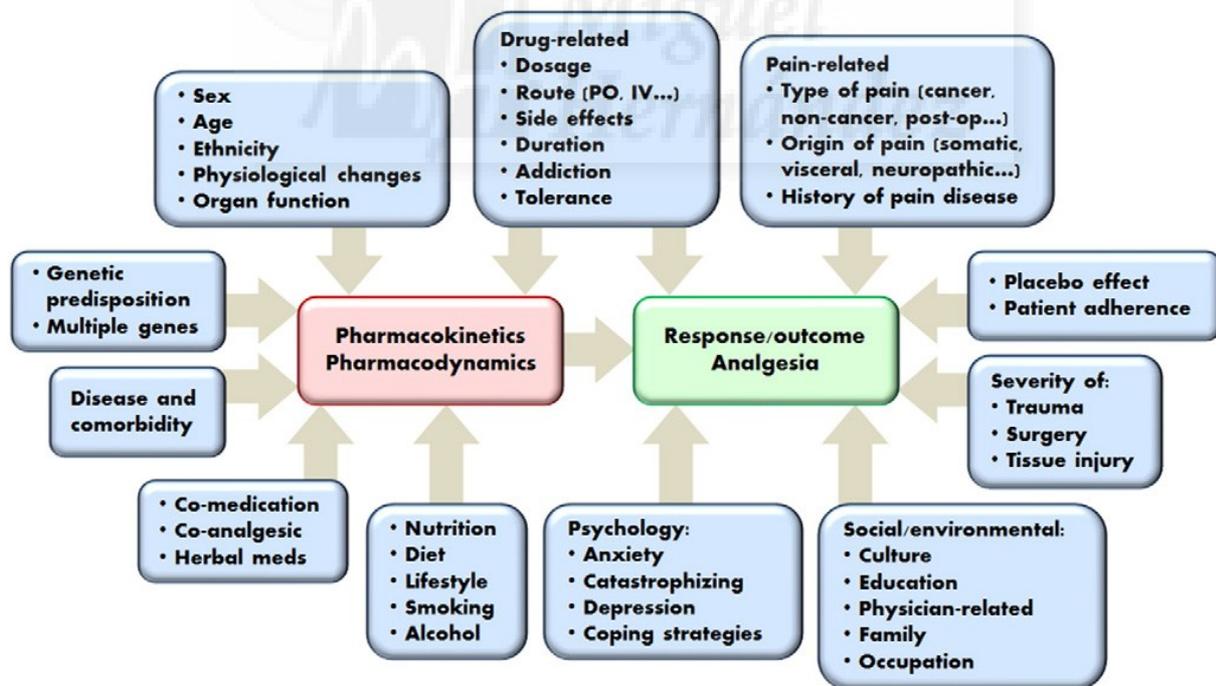


Figura 2. Factores genéticos y no genéticos que afectan el metabolismo de los fármacos (adaptada de Kapur et al. 2014).

Entre todos estos factores, la carga genética es el objetivo de esta investigación en la que se intenta valorar la presencia de variantes de genes implicados en la analgesia mediada por opioides en un modelo de DC lumbar moderado-severo que reciben tratamiento mediante analgésicos opioides. El estudio busca establecer relaciones entre variables clínicas y genéticas en función de efectividad (respuesta analgésica) y seguridad (EA). La estructura de este trabajo es la siguiente: un primer abordaje general de la prevalencia del DC, posteriormente la prevalencia del Dolor Lumbar (DL). En segundo lugar una revisión de los tratamientos de la lumbalgia crónica, muestra poblacional sobre la que se incide, con énfasis en el tratamiento con opioides, y una tercera parte sobre farmacogenética de opioides.

### 1.1. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Con el fin de facilitar la comunicación e interpretación del dolor, la IASP ha desarrollado cinco requisitos taxonómicos con los que caracterizar el dolor: región afectada, sistema involucrado, intensidad declarada por parte del paciente características temporales o etiología (IASP, 1986).

a) Región afectada y sistema involucrado: El dolor se puede distinguir entre: dolor de cabeza, cara y boca; región cervical; parte superior de la espalda y miembros superiores; región torácica; abdominal; bajo de espalda, lumbar, sacro y coccígeo; miembros inferiores; pélvico; anal, perianal y genital; y el que afecta a más de tres regiones. Dentro de los Grupos Relacionados con el Diagnostico (GRD) se encuentra el dolor lumbar (DL).

b) Intensidad declarada por parte del paciente: Debido al gran número de características intrínsecas y extrínsecas ligadas al dolor, su evaluación es a menudo difícil y obliga a recurrir a diversas técnicas que engloban aspectos verbales, conductuales y fisiológicos. Generalmente se suelen utilizar métodos de autoevaluación (escalas, cuestionarios) que valoran parámetros clínicos. Entre ellas se tienen la Escala Visual Analógica (EVA), la Escala Verbal Simple (EVS) y otras que intentan aproximar la variable dolor a una escala continua o categórica. Estas escalas se han puesto en duda en la literatura porque probablemente no reflejen una valoración óptima ni eficaz del dolor, además de tener abundantes limitaciones culturales. A pesar de esto han servido en algunos modelos para establecer algoritmos de tratamiento como en la Escala Analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o en los diferentes ensayos clínicos sobre analgesia donde se utiliza como variable principal. Según la intensidad del dolor se clasifica en categorías o agrupaciones, las cuales van a depender de la escala utilizada. La clasificación más frecuente es la Intenso, Moderado y Leve. La severidad del dolor es otra variable a tener en cuenta por la repercusión que tiene en la funcionalidad y en la probabilidad de padecer comorbilidades médicas, así como una autopercepción de peor estado de salud, de problemas de salud mental y de alteración en las funciones sociales (Tabla 1).

Origen / Localización	Intenso (%)	Moderado (%)	Leve (%)	Prevalencia (%)
<b>Lumbar</b>	<b>13,25</b>	<b>67,40</b>	<b>19,36</b>	<b>60,53</b>
articular	14,64	66,20	19,16	40,21
Cervical	14,90	65,95	19,15	28,62
Cabeza	12,48	63,86	23,66	34,72
Artrítico	17,28	66,32	16,41	16,61
Migraña	27,95	56,88	15,17	11,67
Dentario	14,58	71,23	14,18	10,01
Tendinitis y sinovitis	12,70	56,72	30,58	10,01
Hombro	15,53	67,33	17,14	23,27
Postquirúrgico	28,80	62,79	8,23	6,62

Tabla 1. Clasificación del dolor según intensidad y condición que lo provoca en pacientes hospitalizados (Langley, 2010).

c) Características temporales del dolor:

c.1. Dolor agudo: Su duración es menor de 1, 3 o 6 meses, según autores. Tiene una función biológica importante, ya que advierte de lesión y de la necesidad de descanso. Tiene un final previsible por el que lo padece y su evolución es hacia la mejoría (Holdcroft y Power, 2003).

c.2. DC: Su duración puede ser desde meses hasta décadas tras la aparición de una enfermedad o lesión. No hay una función biológica de relevancia y se altera de tal forma la calidad de vida que se convierte en una enfermedad en sí misma, más que en un síntoma con una elevada comorbilidad, puesto que suele haber depresión, confusión, alteraciones del sueño y disfunción sexual (Clark y Bindra, 1956).

d) Etiología del dolor: Dependiendo de las características fisiopatogénicas se puede clasificar en 4 grupos con implicación diagnóstica y terapéutica (Woolf y Glaser, 2004).

d.1. Dolor nociceptivo: Es aquel que aparece cuando se estimulan los receptores del dolor. Dentro de este grupo, se habla de dolor somático cuando los receptores están en la piel, músculos o articulaciones y de dolor visceral cuando los receptores son activados por una lesión, distensión, obstrucción o inflamación de órganos torácicos, abdominales o pélvicos. El dolor somático está habitualmente bien localizado y el paciente no tiene grandes dificultades en

describirlo. Por el contrario, el dolor visceral es frecuentemente menos localizado y puede ser referido a un área cutánea que tiene la misma inervación (Kandel, Schwartz y Jessell, 2003).

d.2. Dolor neuropático: Es el que resulta de la lesión o disfunción del sistema somatosensorial. Puede desarrollarse y persistir en ausencia de un estímulo nocivo evidente. Característicamente, el síntoma se presenta como una sensación basal dolorosa o quemante referida como dolor espontáneo, o con hiperalgesia (respuesta exagerada) o percepción de un estímulo cualquiera como doloroso (alodinia) (Hernández y Moreno, 2005).

d.3. Dolor inflamatorio: es aquel dolor que tiene una base fisiopatogénica en la que se genera una respuesta protectora, implica los distintos mecanismos inflamatorios (liberación de mediadores, vasos sanguíneos) con el fin de liberar al organismo de la causa que lo produjo. Presenta dolor espontáneo, hipersensibilidad de la zona, zonas de hipergalgesia y alodinia.

d.4. Dolor funcional: es aquel tipo de dolor espontáneo que presenta hipersensibilidad, no presenta un patrón de distribución claro, ni una fisiopatogenia bien definida. Se considera que existen otras estructuras involucradas.

## **1.2. DOLOR LUMBAR CRÓNICO.**

El DL es la causa más frecuente de dolor en el paciente adulto en España y en la mayoría de los países occidentales. El DL tiene un impacto físico, psíquico y social, además de tener un impacto económico y sociolaboral. Comparado con controles sin dolor existe una asociación fuerte entre los pacientes con dolor severo, dolor diario severo y actividad laboral con Odds Ratio (OR) 0,363; 95% CI: 0,217 a 0,585 (Langley et al. 2011). El origen es multifactorial e implica distintos mecanismos fisiopatogénicos y biomecánicos (Van der Windt y Dunn 2013).

Existen diferencias dependiendo del ámbito territorial en el que se encuentren los pacientes, así como dependiendo de la edad de presentación: mientras unos estudios han evidenciado una menor prevalencia de DL con la edad que podría ser explicada por otra serie de factores entre los que se incluirían: una menor percepción de dolor, un aumento de la tolerancia y aceptación en la edad avanzada, la acumulación de otros problemas de salud con diferente prioridad, la presencia en aumento de alteraciones cognitivas y mentales como depresión y la marginación en los estudios de prevalencia de los pacientes que están en residencias. Por el contrario los estudios dirigidos a población adulta de edad avanzada indican una alta incidencia de DL con una severidad mayor y un alto impacto (Thomas et al. 2007; Vos et al. 2012).

Existen limitaciones en su definición y abordaje, como puede ser: la falta de consenso en cuanto a los criterios diagnósticos o la clasificación clínica, la gran variación que existe en el curso clínico y en su pronóstico, una imposibilidad para identificar los tratamientos efectivos, el impacto del DL en la salud, la concienciación de que la clasificación de DL (en términos de agudo, subagudo y crónico) no es adecuada para definir el curso y el pronóstico del DL, la necesidad de entender mejor los mecanismos fisio-patogénicos que explican el impacto y los resultados a largo plazo, la posibilidad de individualizar o estratificar modelos de cuidado para mejorar los resultados de los pacientes y la eficiencia de los cuidados en los pacientes con DL.

Los abordajes clásicos más centrados en resultados de disminución del dolor, sin tener en cuenta otras variables como la funcionalidad, o la calidad de vida y la falta de clasificaciones del dolor uniformes que estén ligadas a factores pronósticos y de respuesta a tratamiento han condicionado la búsqueda de otras variables para orientar a los pacientes hacia un tratamiento farmacológico y no farmacológico que mejore su calidad de vida.

### **1.2.1. Clasificación Dolor Lumbar.**

La clasificación del DL ha sido sometida a numerosos cambios debido a que una causa pato-anatómica se puede establecer en un número muy limitado de casos. La clasificación basada en la duración del episodio (agudo: menos de seis semanas, subagudo: entre seis y doce semanas y crónico: más allá de doce semanas) ha sido usada durante muchos años para diferenciar los pacientes con pronóstico favorable o desfavorable, para recomendar actuaciones en las guías clínicas y para seleccionar pacientes en los ensayos clínicos.

Datos recientes han demostrado que una clasificación basada en la duración de los episodios no aporta información sobre el impacto del DL, ni sobre el pronóstico al igual como no dirige hacia unas decisiones terapéuticas óptimas. Estudios de cohortes prospectivos (Dunn et al. 2006) no sustentan un modelo de DL caracterizado por episodios aislados individuales. La tendencia es a presentar una condición de DL de larga evolución. Una revisión sistemática que incluyen siete estudios poblacionales de más de 28 años de seguimiento concluye que el estado de DL es relativamente estable en los individuos a lo largo del tiempo con síntomas persistentes o recurrentes (Lemeunier, Leboeuf y Gagey, 2012). A pesar de que el DL ha sido estudiado en adultos, su aparición puede ser en etapas tempranas de la vida (Calvo-Muñoz,

Gómez-Conesas y Sánchez-Meca, 2013) supone una prevalencia estimada en niños y adolescentes de un 12 %.

La presentación del DL puede variar desde un dolor basal continuo con exacerbaciones leves o moderadas hasta DL crónico que constituya una condición de salud que impacte sobre la vida diaria. Las personas que experimentan múltiples episodios de DL podrían acumular factores de riesgo de padecer dolor que afecte la funcionalidad. La acumulación a lo largo de la vida de múltiples episodios recurrentes, asociado a la exposición a factores estresantes físicos, psíquicos, sociales y medioambientales puede contribuir a desarrollar DC incapacitante (Dominic, Blyth y Nicholas, 2012). Se considera que el DL es algo más que dolor en la zona lumbar (Hartvigsen, Natvig y Ferreira, 2013) y los pacientes asocian otras comorbilidades algicas, siendo 3 veces más frecuente en pacientes con otros tipos de dolor que entre los que no presentan DL (LeResche et al. 2015).

### **1.2.2. Abordaje del Dolor Lumbar.**

Es de gran interés en los estudios de DL el papel de los factores psíquicos y sociales en la aparición y progresión del DL. A pesar de ello se han planeado abundantes intervenciones terapéuticas psicosociales con resultados muy escasos (leve o moderado efecto). Existe un déficit de estudios sobre los factores sociales, a excepción en el DL asociado a ocupación laboral. No existen estudios consistentes en los que un abordaje biopsicosocial demuestre mayor evidencia en una recuperación o alivio del DL crónico.

Esta falta de evidencia no refleja de forma taxativa la no existencia de dichos factores sino que los factores sociales son variables a lo largo de la vida y coexisten con componentes antropológicos e incluso probablemente genéticos (Shraim et al. 2013). Esta complejidad del DL abre la puerta al estudio de nuevas variables, como las genéticas que permitan aportar información con carácter pronóstico en DL crónico y que precisen de tratamiento.

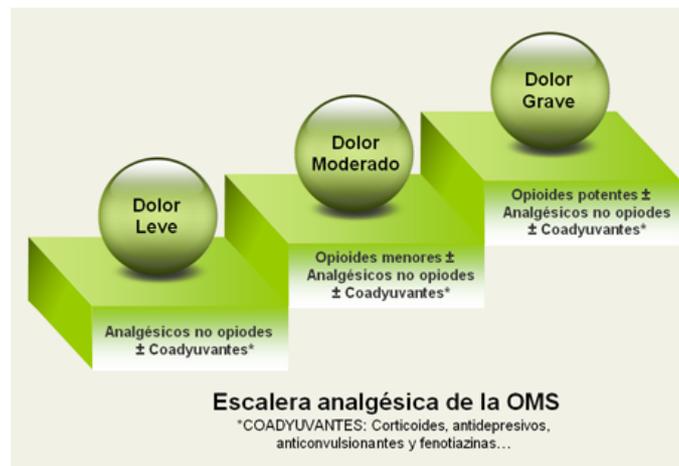


Figura 3. Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud para dolor oncológico (adaptada de [www.1aria.com](http://www.1aria.com), 2015).

El dolor es una experiencia que trasciende más allá de las especialidades médicas e impacto a todos los individuos a lo largo de su vida. Se utilizan muchos tipos de fármacos para aliviar el dolor. Desde el dolor leve y moderado que es tratado con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y paracetamol, hasta el dolor severo que precisa de tratamiento con opioides. Existen otros fármacos en el abordaje del DC como pueden ser los anestésicos locales, antidepresivos, antiepilépticos, corticoides, capsaicina, entre otros. Este es un abordaje derivado de una clasificación de intensidad y en DC oncológico como recoge la escalera analgésica validada de la OMS para el tratamiento del Dolor Oncológico donde se establecen tres niveles de intensidad y un uso secuencial o no de los distintos fármacos para cada uno de los niveles de dolor (Ventafrida, Tamburini, Caraceni, De Conno y Naldi, 1987) (Figura 3).

En el abordaje farmacológico del dolor debemos intentar conjugar las variables de intensidad con la base fisiopatogénica del dolor que presenta (dolor nociceptivo, visceral, neuropático) para conseguir el principio de máxima eficacia (Bannwarth, 2010) y mejorar los déficits de aproximación terapéutica de un algoritmo de tratamiento solamente basado en la intensidad del dolor. Recientemente, se ha producido un cambio de estrategia de cuidados hacia el desarrollo de modelos individuales o estratificados debido a la presentación heterogénea, la dificultad en términos de clasificación diagnóstica, la alta variabilidad pronóstica y de respuesta a tratamientos. Por lo que el objetivo del tratamiento en un modelo estratificado sería la optimización de la respuesta al tratamiento, el aumentar la eficiencia y la reducción del daño. Con este fin se han desarrollado las siguientes aproximaciones:

- a. Establecer tratamientos en base a estratificación de pronóstico: donde los pacientes con alto riesgo de pocos resultados reciben tratamientos más extensivos mientras que los de bajo riesgo se pueden manejar con mínimo tratamiento.
- b. Establecer tratamientos en base a características específicas de pacientes o de enfermedades: como por ejemplo planificar programas de exposición gradual a la actividad en pacientes con miedo.
- c. Establecer tratamientos estratificados en base a la probabilidad de respuesta positiva de eficacia y a la probabilidad de generar EA: como por ejemplo el evitar los opioides en DC lumbar en pacientes con alto riesgo de EA o dependencia.

### **1.2.3. Abordaje farmacológico del DL.**

El abordaje del dolor producido por patología vertebral se integra dentro del modelo biopsicosocial promulgado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el que no sólo los factores biológicos, sino los psicológicos y los sociales tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, en su afrontamiento y en su cronicidad. Además, los resultados del tratamiento que busca este modelo van más allá de la ausencia de dolor, e implican una reducción de la disfunción en las tres dimensiones, en una mejora de la calidad de vida y en una rehabilitación global (Hsu, Murphy, Chang y Cohen, 2014). Para ello, se han establecido diferentes programas multimodales y multidisciplinarios (Cohen, Chen, Neufeld y Sacroiliac, 2013) en los que la combinación de tratamiento farmacológico y no farmacológico mejora la rehabilitación de los pacientes, disminuye el dolor, el consumo de fármacos y los recursos sanitarios. En numerosas guías de tratamiento de abordaje multimodal, el tratamiento farmacológico es la piedra angular del tratamiento.

Los cuadros o síndromes de DL de origen vertebral no pueden ser evidenciadas sus etiologías en una elevada proporción de casos, encuadrándose dentro del grupo de dolor inespecífico. El DC lumbar tiene naturaleza mixta en la mayoría de situaciones clínicas (Freynhagen y Baron 2009) compartiendo mecanismos nociceptivos y neuropáticos (el 20-55% de los pacientes con DL crónico pueden tener una probabilidad de más del 90% de tener un componente neuropático). Por este motivo en los esquemas terapéuticos del dolor vertebral se incluyen fármacos analgésicos que actúen sobre mecanismos nociceptivos y sobre mecanismos neuropáticos (sensibilización central, periférica, modulación de vías descendentes entre otros). Es difícil encontrar eficacia plena en monoterapia debido a la diversa fisiopatología de los síntomas que confluyen en el dolor vertebral, por lo que muchas veces se debe recurrir a terapias combinadas farmacológicas con distintas dianas terapéuticas. El tratamiento del dolor de la patología vertebral ha iniciado un giro desde el tratamiento etiológico o basado en

cuadros clínicos hacia el tratamiento basado en mecanismos de acción, aunque en el escenario clínico sea difícil.

Los fármacos disponibles para el tratamiento del DC (Morlion, 2011) vertebral incluyen paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), opioides, antidepresivos, anestésicos locales, relajantes musculares, toxina botulínica tipo A y una serie de nuevas moléculas en fase de ensayo clínico (inhibidores de TNF-alfa, inhibidores de factor de crecimiento neuronal, bifosfonatos, antagonistas vaniloideos, alfa-2 agonistas, entre otros).

#### **a) Paracetamol.**

El paracetamol es un fármaco con acción analgésica y antipirética pero sin acción antiinflamatoria, que actúa probablemente a nivel de la enzima ciclo-oxigenasa (COX) y en las vías descendentes inhibitorias. Se recomienda su uso en DC lumbar (Savigny et al. 2009), no así en el dolor agudo lumbar en las guías americanas e inglesas (Williams et al. 2014).

#### **b) AINE.**

Son fármacos que las guías recomiendan en dolor leve-moderado donde el paracetamol no ha sido eficaz. No existe recomendación en los casos de dolor neuropático. Se dividen en dos grupos: los AINE clásicos y los inhibidores selectivos de la COX-2. Presentan un perfil de seguridad bajo y se han relacionado con toxicidad digestiva: dispepsia, ulcus duodenal y hemorragias subepiteliales, toxicidad cardiovascular (Amer et al. 2010): eventos cardiovasculares adversos incluyendo isquemia miocárdica (Roelofs et al. 2008), hipertensión, toxicidad renal: edema periférico, fallo renal agudo, entre otros Aunque los COX-2 han demostrado un perfil de tolerabilidad gastrointestinal mejor, algunos de ellos producen un aumento del riesgo cardiovascular importante. Dentro de la misma clase de los inhibidores selectivos de la COX-2 hay pocos con utilidad clínica dada su bajo efecto analgésico. A pesar de ello en las guías de DL no específico recomiendan los inhibidores selectivos de la COX-2 como primer abordaje del DL (Wy-Chung, Zeng, Mphil y Ks-Wong, 2013).

Se recomienda evaluar el riesgo/ beneficio en los pacientes que vayan a recibir un tratamiento con AINE con factores de riesgo (diabetes mellitus, disfunción renal, edad avanzada, entre otros), precisan de una monitorización y de una prescripción controlada en el tiempo.

#### **c) Tramadol.**

Indicado en el dolor moderado segundo escalón de la OMS. Se utilizan dosis de 50-100 mg cada 6 horas por vía oral, con dosis máxima de 400 mg. En el anciano frágil o con insuficiencia renal (la eliminación es mas lenta en este caso) se recomienda comenzar con dosis mas bajas (75-100 mg/dfa) y/o prolongar el intervalo entre dosis a 8 horas (en lugar del habitual de 6 horas). Su efecto comienza en 10-20 minutos.

#### **d) Opioides.**

El opio ha sido usado por miles de años como agente terapéutico pero la historia moderna de los analgésicos opioides empieza con el aislamiento de la morfina en 1805. Los primeros preparados de opio (Pasternak, 2014) fueron orales y se utilizaron para el alivio de la diarrea asociada a la disentería. Durante los años 1900 hubo un gran uso recreacional de los opioides generando tratados internacionales que limitaban el tráfico de opioides. A pesar de ello el deseo de desarrollar analgésicos que pudiesen disociar dolor y el potencial de abuso llevaron al desarrollo de cientos de análogos. El uso de estos derivados sintéticos son los que han dado claves del funcionamiento intracelular de los opioides. Los opioides son unas moléculas que, a diferencia de otras, el desarrollo clínico precedió al desarrollo animal y al conocimiento de sus mecanismos moleculares de acción. Los estudios farmacológicos iniciales de opioides dirigidos a los efectos generales de la morfina en humanos se inician en con Martin (1963). La analgesia es difícil de estudiar, principalmente por su gran subjetividad primaria. El estímulo doloroso, sus umbrales, y las vías neuronales han sido bien caracterizadas tanto a nivel neuroanatómico como neurofisiológico, pero en cambio la percepción clínica del dolor no ha podido ser establecida tan concretamente. Existe una dependencia del estado emocional, las expectativas y los deseos que pueden además ser cambiantes con el tiempo. Las mediciones usadas para valorar analgesia también son variables y presentan limitaciones. A nivel experimental y a pesar de las limitaciones, los modelos animales son necesarios para cuestiones de sus mecanismos de acción.

#### **1.2.4.Sistema opioide endógeno.**

La existencia del sistema opioide endógeno se puso de manifiesto tras la demostración de que los fármacos opioides ejercían su efecto al interaccionar sobre unas estructuras determinadas que son los receptores opioides, y que la función fisiológica de estas estructuras era mediar los efectos de ligandos endógenos que actuaban de manera similar a estos fármacos (Hughes et al. 1975; Li y Chung, 1976; Goldstein et al. 1979). El sistema opioide endógeno regula distintas funciones fisiológicas, que van desde la modulación de la nocicepción, conducta afectiva, actividad locomotora, aprendizaje y memoria, neuroendocrina a incluso funciones inmunitarias (Dickenson, 1991; Di Chiara , 1992; Koob, 1992; Olson et al. 1997).

La distribución de los receptores opioides y sus ligandos endógenos en el sistema nervioso es extraordinariamente amplia y variada. Diferentes técnicas como la autorradiografía, hibridación *in situ* e inmunohistoquímica, han permitido conocer la distribución de éstos, permitiendo la elaboración de mapas, que corroboran la complejidad de este sistema (Flórez , 2008).

Los péptidos opioides endógenos juegan en el organismo un papel fisiológico importante, ya que poseen una serie de funciones relacionadas con el apetito, con el control del dolor y con la respuesta al estrés. En un principio se identificaron tres familias de péptidos opioides independientes: encefalinas, endorfinas y dinorfinas, que derivan cada una de un polipéptido precursor distinto (prepropiomelanocortina, preproencefalina y preprodinorfina). Posteriormente se ha aislado en el cerebro humano una nueva familia denominada endomorfina (endomorfina-1 y endomorfina-2) formada por sólo cuatro aminoácidos y con una alta selectividad por receptores  $\mu$  que además están presentes en tejidos inflamados. La orfanina o nociceptina forma parte de una familia de opioides endógenos, con similitud a la dinorfina, aunque con pequeños cambios estructurales, que provocan una alteración de funciones. Esta familia está implicada en diversos procesos fisiológicos y en la regulación emocional, carece de EA de tipo central, en especial no produce depresión respiratoria, y participa en el control del dolor, aunque en algunas zonas podría ser pronociceptiva (Flórez, 2008).

El proceso por el cual las moléculas precursoras forman los péptidos activos no es igual en todos los tejidos y un mismo precursor puede originar diferentes opioides endógenos en función del tejido y de la señal recibida, siendo liberados de forma tónica o tras un determinado estímulo. Además diversas unidades y familias de péptidos endógenos pueden proceder de un solo precursor. Existen además peptidasas que metabolizan los péptidos opioides en fragmentos inactivos, por lo que los inhibidores de estas enzimas podrían actuar como analgésicos. Las encefalinas y dinorfinas se unen a receptores opioides locales, mientras que la  $\beta$ -endorfina lo hace en péptidos situados en localizaciones más lejanas.

Los agentes opioides exógenos actúan sobre los mismos receptores que utilizan los endógenos, imitando sus funciones fisiológica. Los péptidos opioides endógenos poseen funciones relacionadas con el apetito, con el control del dolor, inmunomodulación, respuesta al estrés, considerándose además como las sustancias responsables de la recompensa natural.

### **1.3. RECEPTORES OPIOIDES.**

En 1973 se descubrió la existencia de receptores para opioides, por tres grupos de trabajo independientes, siendo la primera vez que se emplearon técnicas de binding o de radioligandos para describir un receptor. En 1976 Martin describió la existencia de tres receptores opioides a los que denominó:  $\mu$  (mu),  $\sigma$  (sigma) y  $\kappa$  (kappa). Según las conclusiones de este grupo de trabajo los receptores  $\mu$  serían activados por morfina, los  $\kappa$  por la ketociclazocina y los receptores  $\delta$  por la N-alilnormetazocina. Posteriormente se describió un cuarto receptor denominado  $\delta$  (delta) por el que las encefalinas mostraban mayor afinidad que incluso por el receptor  $\mu$ . El receptor sigma no se considera en la actualidad dentro de los receptores

opioides y es una chaperona que interactúa con el sistema opioide. Los receptores de los opioides han sido clonados y han recibido la denominación oficial de la *International Union of Pharmacology* (IUPHAR) como OP1 ( $\delta$ ), OP 2 ( $\kappa$ ) y OP 3 ( $\mu$ ). Posteriormente se ha clonado un nuevo receptor, inicialmente denominado huérfano (ORL IUPHAR corresponde al OP 4) al que no se unen opioides convencionales, pero que acepta la unión de ligandos endógenos, como la nocieptina FQ/ orfanina.

El estímulo de este receptor produce hiperalgesia y efectos a nivel supraespinal, aunque a nivel espinal produce analgesia. Por otro lado, mediante técnicas farmacológicas se ha sugerido la posible existencia de otros tipos como el denominado receptor e, el z, y el l (Wuster et al. 1979; Grevel y Sadee, 1983; Zagon et al. 1991).

De entre estos posibles receptores opioides, el e ha sido el estudiado en mayor detalle, aunque su existencia no ha sido demostrada por técnicas de clonación (Tseng 2001). Algunos autores han sugerido que este receptor podría corresponder con un subtipo del  $\mu$  o del  $\kappa$  (Nock et al. 1990; Fowler y Fraser, 1994). Posteriormente en el año 2000 la nomenclatura ha sido cambiada (Tabla 2).

Pre-clonacion	Post-clonación	IUPHAR 1996	IUPHAR 2000
$\delta$	DOR	OP1	DOP
$\kappa$	KOR	OP2	KOP
$\mu$	MOR	OP3	MOP

Tabla 2. Resumen de la nomenclatura de los receptores opioides ( $\delta$ : delta;  $\kappa$ : kappa;  $\mu$ : mu)

Cada tipo de receptor está codificado por un gen diferente, con distintas regiones codificantes que presentan secuencias con homología (Sato y Minami, 1995). Cada receptor tiene una distinta distribución en el cerebro y en la médula espinal (Atweh y Kuhar, 1983; Lewis et al. 1983), así como diferentes efectos electrofisiológicos tras su activación (North et al. 1987).

Los receptores opioides pertenecen a la familia de la rodopsina acoplados a la proteína G (GPCRs) y modulan la señal en cascada a través de interacciones heterotriméricas. Los receptores tienen siete dominios transmembrana, tres vueltas intracelulares, extracelulares, un extremo N-terminal extracelular y otro C-terminal intracelular (Figura 4).

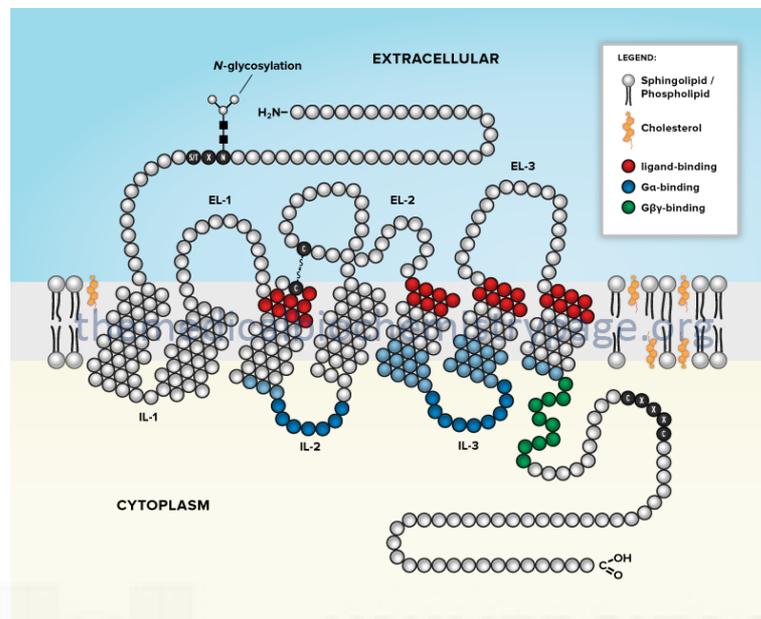


Figura 4. Estructura del receptor acoplado a proteína G (GPCR) (adaptado de <http://themedicalbiochemistrypage.org>)

Los tres receptores opioides comparten (Spampinato et al. 2015) una alta homología en sus regiones extracelulares. Además poseen similitudes en la activación por binding, una vez activado el receptor por un agonista, puede resultar en la activación del receptor opioide e iniciar subsecuentemente la cascada intracelular. La variabilidad de los dominios extracelulares les confieren la interacción selectiva entre los receptores opioides y los péptidos endógenos.

Los dominios intracelulares interactúan con las proteínas heterotriméricas Gi/Go, que cuando se activan con la unión de un agonista al receptor modulan la separación de las subunidades  $\alpha$  y la subunidad  $\beta\gamma$ . Las subunidades de la proteína G pueden alterar la actividad de los canales iónicos y disminuir el potencial de membrana, al mismo tiempo al activar la vía de I MAP kinasa puede producir cambios en la expresión de genes. A pesar de que los distintos receptores activan las mismas vías de la cascada intracelular el resultado final son diferentes fenotipos. La activación de MOR y DOR contribuye a analgesia y genera un fenómeno de recompensa, mientras que la activación de KOR puede causar aversión y disforia. Los receptores opioides pueden además formar homo y heterodímeros generando un resultado diferente al que inicialmente se les atribuye por aislado (Figura 5).

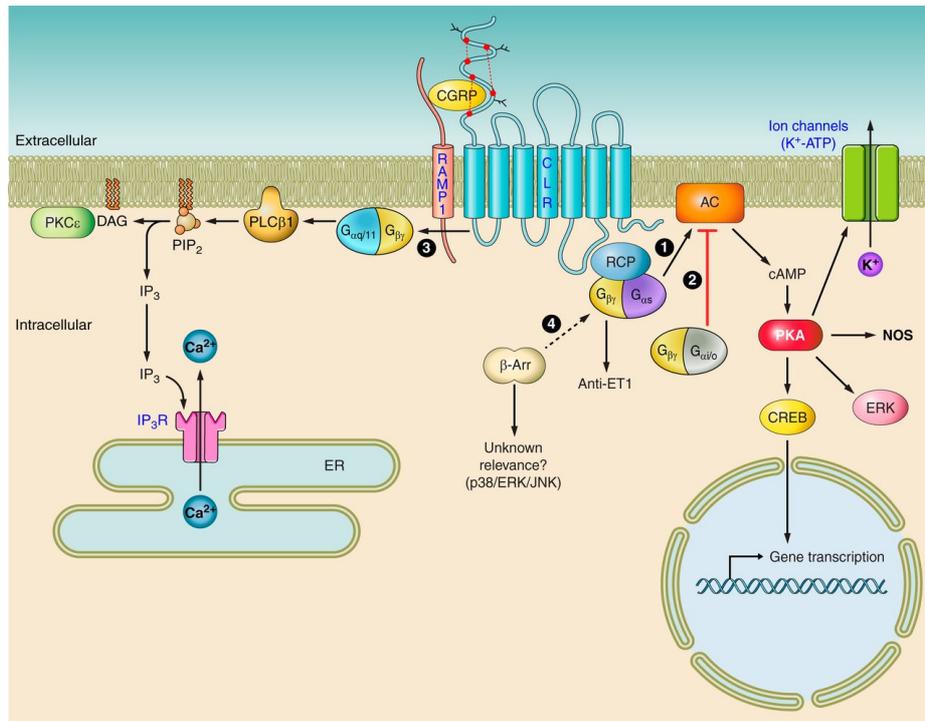


Figura 5. Esquema de la cascada interior del receptor opioide acoplado a proteína G (Roussel et al. 2013).

Con el desarrollo de análogos opioides sintéticos que imitan los efectos biológicos diferentes se ha evidenciado la existencia de subtipos farmacológicos de receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ , a pesar de que las bases moleculares de estos subtipos todavía no ha podido establecerse. Los subtipos de receptores  $\mu$  han sido los más estudiados dado su papel en la mediación de acciones de la morfina y de otros agentes relevantes, así como en el abuso de estos fármacos. Estas observaciones han llevado al concepto de definir (Feng Yuang, 2012) múltiples receptores  $\mu$  con tolerancia cruzada a distintos agentes opioides. Las variaciones genéticas y fisiológicas influyen la sensibilidad de los receptores  $\mu$  a los diferentes ligandos  $\mu$ .

El receptor MOR es el que tiene mayor contribución en los efectos antinociceptivos inducidos por los opioides. En el SNC su densidad es el 41% de todos los receptores a opioides y están asociados a diversos efectos colaterales como depresión respiratoria, estreñimiento y desarrollo de tolerancia y dependencia física. La diversidad de respuestas clínicas al tratamiento con fármacos opioides sugiere la existencia de subtipos de receptores MOR (González-Hernández et al. 2004). Se conocen diversos sitios alternos de transcripción (*splicing*) en los 14 exones que codifican para el gen que codifica para el *OPRM1*, los cuales generan 15 subtipos de receptores  $\mu$  que se denominan MOR-1 a MOR-1 N, de éstos solamente los comprendidos entre MOR-1 y MOR-1 F son funcionales. La distribución de los subtipos no es homogénea en el SNC, encontrándose una mayor densidad de MOR1 H en el cuerpo estriado, MOR-1 I en el hipotálamo y MOR-1J en el tálamo.

### 1.3.1. Ligandos endógenos.

Desde que se sugirió la existencia de receptores para la morfina, los neurocientíficos han buscado sustancias producidas por el sistema nervioso que activen estos receptores. Estas búsquedas fructificaron con el descubrimiento de los primeros ligandos endógenos de estos receptores que se conocieron: los pentapéptidos met y leuencefalina (Hughes et al. 1975). Ambos péptidos presentan una secuencia de aminoácidos similar (Try-Gly-Gly-Phe-X), diferenciándose entre ellos sólo en el último aminoácido del extremo carboxilo terminal (-Met y -Leu, para metencefalina y leuencefalina respectivamente). Posteriormente se aisló y determinó la estructura de un nuevo péptido, la b-endorfina, cuya estructura es más compleja que la de las encefalinas, aunque conserva también la secuencia de la metencefalina (Li y Chung, 1976). A continuación fue identificado un tercer grupo de péptidos opioides, las dinorfinas, y la b-neoendorfina, que poseen en el extremo amino terminal la secuencia de la leuencefalina (Minamino et al. 1980). Recientemente, Zadina (1984) han aislado dos nuevos péptidos, las endomorfinas, que con una secuencia de aminoácidos totalmente distinta a la de los ligandos endógenos conocidos hasta la fecha (TyrPro-Trp-Phe-HN<sub>2</sub> y Tyr-Pro-Phe-Phe-HN<sub>2</sub>, para endomorfinas-1 y -2 respectivamente), muestran un potente efecto antinociceptivo, y poseen gran selectividad por el receptor  $\mu$ . Además de estos ligandos endógenos, aislados de mamíferos, se han encontrado otros procedentes de anfibios: las dermorfinas y las deltorfinas (Erspamer et al. 1989; Lazarus et al. 1996).

El procesamiento de estos péptidos tiene lugar, en su mayor parte, a partir de tres familias de proteínas: a) la proopiomelanocortina da origen a las melanotropinas, la hormona adenocorticotropa (ACTH), la b-lipotrofina y el opioide b-endorfina (Jingami 1984); b) la proencefalina A o proencefalina, origina la metencefalina y leuencefalina (Noda et al. 1982); c) la prodinorfina (o proencefalina B), origina los péptidos dinorfina A y B y neoendorfinas.

En cuanto a la distribución de estos neuropéptidos, la proopiomelanocortina se expresa principalmente en la hipófisis anterior, pero también en neuronas hipotalámicas, que proyectan difusamente a distintos lugares del cerebro. Distintas estructuras implicadas en la nocicepción como el tálamo, sustancia gris periacueductal y la formación reticular, contienen terminales que poseen proopiomelanocortina. La proencefalina se sintetiza principalmente en la médula adrenal, y en zonas del sistema nervioso central (SNC) como: estriado, corteza cerebral, tubérculo olfatorio, hipocampo, septo, tálamo, sustancia gris periacueductal, y asta posterior de la médula espinal. En el caso de la prodinorfina, su distribución en el SNC es tan amplia como la de la proencefalina (Roques et al. 2000). De manera similar, la distribución de las endomorfinas en el SNC es muy extensa, habiéndose descrito su localización en diversas zonas implicadas en la nocicepción como: tálamo, sustancia gris periacueductal y raíz dorsal de la médula espinal (Horvath et al. 2000). La selectividad de estos péptidos sobre los distintos

receptores opioides, ésta es baja para las endorfinas, encefalinas y dinorfinas, siendo sin embargo elevada la selectividad de las endomorfina por el receptor  $\mu$  (Zadina et al. 1984). A pesar de ello, clásicamente se ha considerado a las dinorfinas como los ligandos endógenos del receptor  $\kappa$ , a las encefalinas del  $\delta$  y a la b-endorfina el del  $\mu$  (Dhawan et al. 1996) (Tabla 3).

Tabla 1. Características de los receptores opioides (+/+++ = magnitud de la acción; - = no posee acción) <sup>1,2</sup> .				
Nomenclatura	Mu ( $\mu$ , OP3, MOR)	Delta ( $\delta$ , OP1, DOR)	Kappa ( $\kappa$ , OP2, KOR)	Nociceptina (N/OFQ, OP4, NOR)
Sistema efector	Proteína G	Proteína G	Proteína G	Proteína G
Ligando endógeno	$\beta$ -endorfina, endomorfina	Encefalinas (met y leu-encefalina)	Dinorfina A	Nociceptina/ orfanina FQ
Precursor	POMC (ACTH, MSH, $\beta$ -lipotropina)	Proencefalina	Prodinorfina/	Pronociceptina/ orfanina FQ
Analgesia:				
Supraespinal	+++	—	-hiperalgesia	hiperalgesia
Espinal	++	++	+	+
Periférica	++	—	++	
Depr. respiratoria	+++	++	—	
Miosis	++	—	+	
Reduc. motilidad digestiva	++	++	+	
Sedación	++	—	++	
Euforia	+++	—	—	
Disforia	—	—	+++	
Dependencia	+++	—	+	
Agonista	Morfina	Morfina	Pentazocina	Ro 64-6198
Antagonista	Naloxona	Naloxona	Naloxona	
POMC = proopiomelanocortina; ACTH = corticotropina; MSH = melanotropina				

Tabla 3. Características de los receptores opioides (Álvarez y Farré, 2005).

### 1.3.2. Localización de los receptores opioides.

Los estudios iniciales de binding confirmaron la asociación de los sitios de unión con membranas sinápticas. Los lugares de unión o binding están asociados a membranas tanto pre como postsinápticas. En 1980 Young evidenció receptores en los nervios periféricos. Los receptores opioides pueden localizarse tanto en el sistema nervioso central como en el periférico existiendo además en células paracrinias y exocrinias, así como en células implicadas en procesos inflamatorios e inmunes. La distribución de los receptores opioides en el SNC es muy amplia, compleja e irregular, como se ha podido observar mediante técnicas

autorradiográficas, no teniendo relación la densidad de los mismos en una zona determinada con su potencia analgésica cuando son activados.

En el sistema nervioso central se distribuyen en la corteza cerebral, donde los receptores  $\mu$  predominan en las láminas I y IV, mientras que los  $\delta$ , son más frecuentes en las láminas II y III. A nivel del tálamo e hipotálamo predominan los receptores  $\mu$  sobre los  $\delta$ , al igual que en los núcleos del tronco encéfalo, relacionadas con las aferencias de estímulos dolorosos. Por contra en el sistema límbico predominan los receptores  $\delta$  sobre los  $\mu$ . Sin embargo, en la sustancia gelatinosa de Rolando (lámina II de la médula espinal y del núcleo de trigémino), así como en la lámina VI de la corteza frontal, estos dos tipos coexisten en igual proporción. Con respecto a los receptores  $\kappa$ , suelen encontrarse en las mismas localizaciones que los  $\mu$ , en menor proporción, con la excepción del hipotálamo donde existe una población importante.

Asimismo, existen receptores opioides en áreas extrapiramidales y en neuronas simpáticas preganglionares. En el sistema nervioso periférico se encuentran localizados en fibras aferentes primarias y simpáticas, en el plexo mientérico y submucoso del tubo digestivo, vejiga urinaria y conductos deferentes. Se ha encontrado un aumento de receptores opioides en fibras que inervan zonas de tejido inflamatorio lo que podría explicar una acción periférica (Williams et al. 2001) en el procesamiento del dolor en el área de la inflamación (Figura 6).

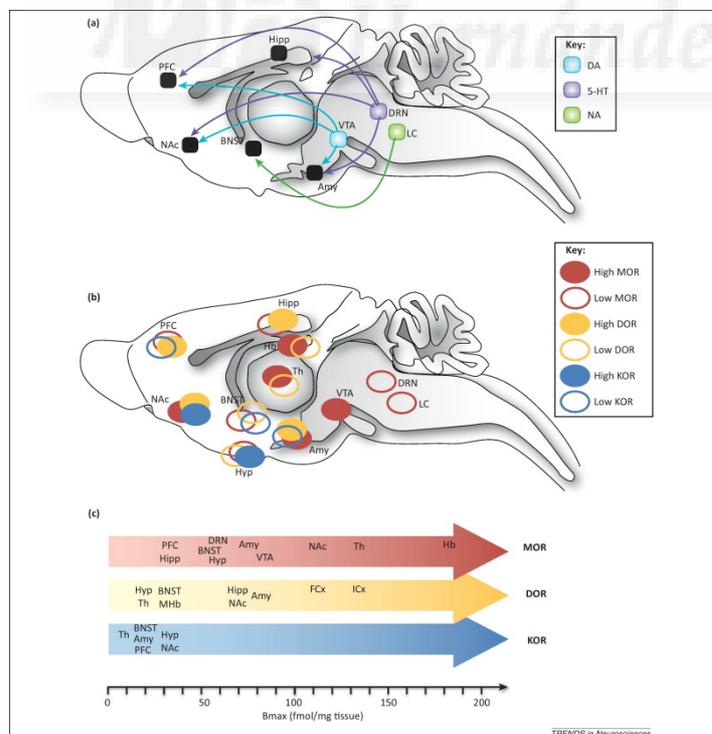


Figura 6. Localización de receptores opioides en el sistema nervioso central (SNC).

### 1.3.3. Respuesta celular y mecanismos de transducción tras su estimulación.

Las acciones de los opioides son fundamentalmente inhibitorias, ya sea porque hiperpolarizan la membrana celular o porque inhiben la liberación de neurotransmisores. Este efecto inhibitorio puede explicar la acción analgésica, la producción de depresión del centro respiratorio, sedación, estreñimiento, entre otros. Sin embargo, otros efectos claramente excitadores como la euforia, la liberación de prolactina, las náuseas o los vómitos se producen como consecuencia de la desinhibición de circuitos inhibitorios. No obstante, algunas acciones de los opioides, especialmente a nivel medular y de forma limitada, son consecuencia de estimulación directa (Williams et al. 2001).

La regulación de los receptores opioides se establece como consecuencia de: a) La inhibición de la adenilato ciclasa (AC), por activación de la proteína G $\alpha$ 1 inhibitoria, lo que ocasiona una disminución del AMPc; b) El aumento de la conductancia al K $^{+}$ , por acción probable de las subunidades de la proteína G $\beta\gamma$ ; c) La disminución de la conductancia al Ca $^{++}$ , por los canales voltaje dependientes, probablemente por acción de la proteína G $\gamma\beta$  (Figura 7).

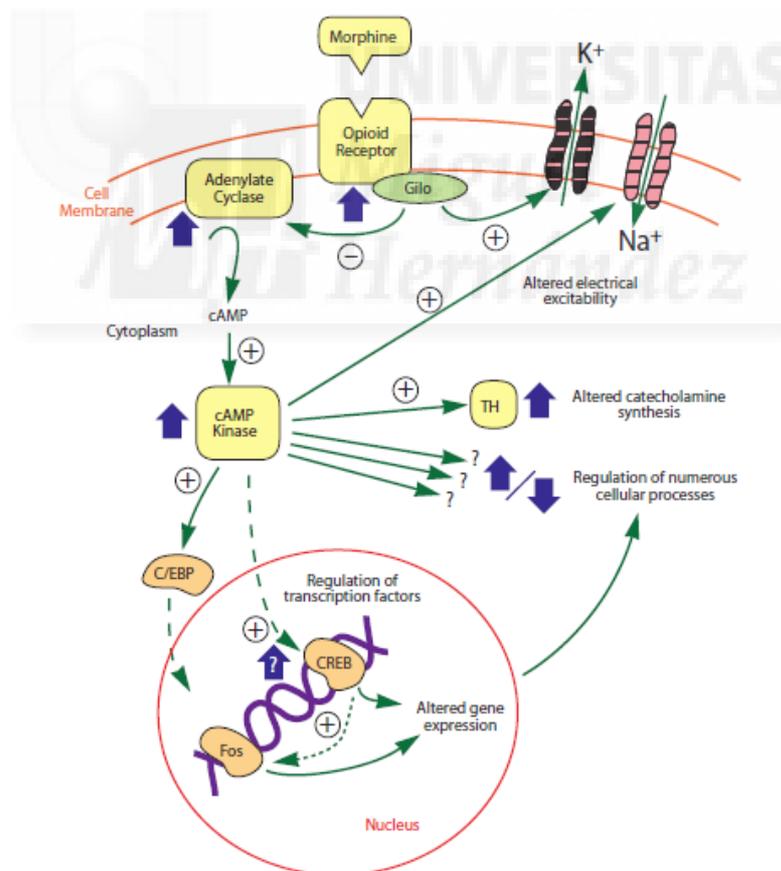


Figura 7. Representación de los mecanismos de transducción y respuesta celular tras la estimulación de los receptores opioides.



Además, la activación de receptores opioides en determinadas circunstancias puede producir elevación del AMPc por estimulación de la AC (Chan et al. 1995) y movilización intracelular de iones calcio a partir de depósitos intracelulares. En este último caso, la estimulación del receptor por un agonista provoca la activación de la fosfolipasa C (PLC), induciendo la formación de mensajeros intracelulares (IP3 y DAG). El IP3 provoca la liberación de calcio de depósitos intracelulares con canales sensibles a IP3. Esta movilización de calcio afecta a respuestas intracelulares mediadas por proteínas sensibles a calcio.

A nivel de los canales iónicos la acción es el resultado de tres acciones: a) Reducción de la amplitud de una corriente de entrada no selectiva de cationes H<sup>+</sup>; b) Activación de la conductancia de K<sup>+</sup>, especialmente mediada por el canal GIRK (*G protein inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels*); c) Inhibición de la conductancia del Ca<sup>2+</sup>, en distinta proporción según la neurona implicada, es la inhibición de la liberación del neurotransmisor (Willians et al. 2001). Este efecto, que ha sido utilizado como ensayo farmacológico, ha sido descrito para los tres tipos de receptores (Ward et al. 1982).(Figura 9).

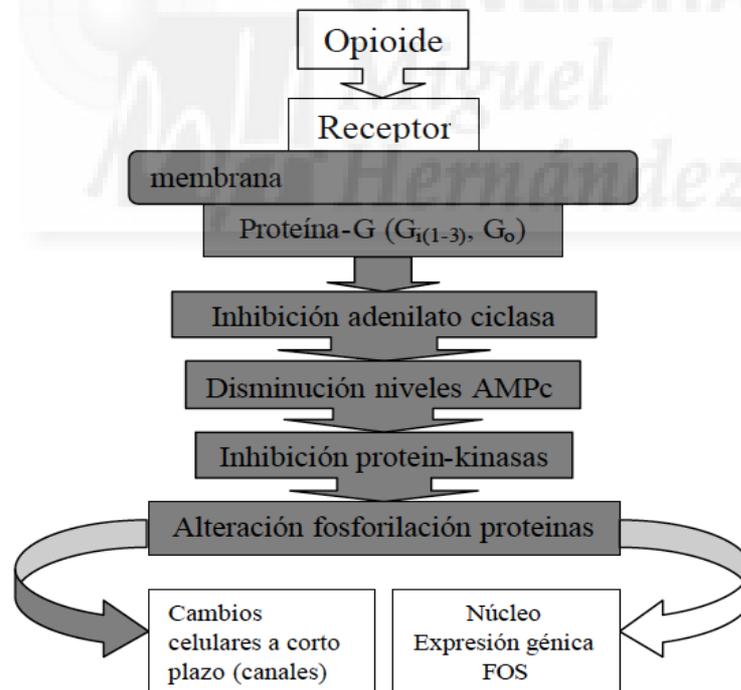


Figura 9. Efectos intracelulares de la activación de receptores opioides (adaptado de Puig et al. 1998)

Los receptores acoplados a proteínas G promueven la liberación de Ca<sup>2+</sup> de los depósitos intracelulares (Ca<sup>2+</sup>I) debido a la formación de fosfatos de inositol (IP, IP2, IP3,IP4) secundario a la activación de las isoformas b, g y s de la PLC por medio de la subunidad bg de las

proteínas Gi o Gq y se ha descrito que esta subunidad es capaz de estimular el flujo de  $Ca^{2+}$  a través de canales tipo L. En conjunto, estos efectos se han observado con la estimulación de los MOR por encefalinas y se ha sugerido que esta vía participa en los efectos de dependencia y tolerancia observados con la administración crónica de fármacos opioides.

En sistemas celulares, los receptores opioides activados por agonistas se internalizan en vesículas recubiertas de clatrina por un proceso que implica su fosforilación por GRKs y posterior asociación con las proteínas citoplasmáticas  $\beta$ -arrestinas. En el interior celular, los receptores pueden volver de nuevo a la superficie de la membrana celular o seguir una vía de proteólisis. Aunque los MORs endocitados pueden ser degradados en lisosomas, la mayoría se reciclan rápidamente a la membrana plasmática por mecanismos dependientes de señales reguladoras (Tanowitz y von Zastrow, 2003). Resulta de interés comentar que la eficacia de los agonistas opioides para estimular la endocitosis del MOR difiere, y esto está relacionado con su capacidad para promover la fosforilación del receptor en residuos citosólicos dependiente de GRKs (Zhang et al. 1998). Otro modulador importante de la función del MOR es la isoforma larga de las proteínas tipo fosducina. Tras la activación del MOR, la proteína quinasa II dependiente de calcio-calmodulina (CaMKII) se transloca al entorno del receptor opioide, donde fosforila a las proteínas PhLPL. Esta fosforilación aumenta la asociación de las isoformas glicosiladas de la PhLPL con los dímeros  $G\beta\gamma$  libres y con las proteínas 14-3-3 que estabiliza el complejo PhLPL- $G\beta\gamma$ , evitando la reasociación del heterotrímero  $G\alpha\beta\gamma$  bajo el control del MOR (Garzón et al. 2002; Sánchez-Blázquez et al. 2008).

A nivel de efectores, se sabe que la activación persistente de los receptores opioides induce una regulación a la alta de algunas isoformas de la AC, en particular la dos, al tiempo que se produce una disminución de la actividad de las fosfodiesterasas encargadas de degradar el AMPc ; se desensibilizan los canales de  $K^+$  y disminuyen las corrientes de este ión sensibles a voltaje aumenta la expresión de canales de  $Ca^{2+}$  tipo L en animales tolerantes (Ohnishi et al. 1990; Welch y Olson, 1991; Smith et al. 1999); y aumenta la participación de la vía IP3/DAG (Smith et al. 1999), que es limitada tras una exposición aguda de opioide (Waldhoer, Bartlett y Whistler, 2004). El segundo componente de la subsensibilidad a opioides se ha relacionado con una adaptación celular que se opone al efecto del opioide. Se ha descrito que el efecto crónico de los opioides origina la regulación a la baja de los receptores en la superficie celular y el acoplamiento de éstos a las proteínas G. Con el efecto continuado del opioide, se produce una adaptación de la vía del AMPc que se opone al efecto agudo del fármaco, originándose un aumento de la actividad de la AC. Esta hiperactividad parece ser debida a incrementos en las concentraciones de AC del tipo VIII y I, y de las subunidades catalítica y reguladora tipo II de la PKA . Por ello, tras la retirada del fármaco, el incremento de la actividad deja de ser contrarrestado por éste, siendo este fenómeno un ejemplo de la abstinencia a nivel celular.

Estas modificaciones por el efecto mantenido de los opioides, acaban originando un incremento en la excitabilidad de las neuronas. Así, en presencia del fármaco (que agudamente disminuiría el disparo de estas células) se produce una actividad neuronal similar a la basal en ausencia del fármaco, y sin embargo, cuando el opioide deja de estar presente o se impide su acción con antagonistas, se produce una hiperactivación neuronal característica de la abstinencia (Williams et al. 2001).

#### **1.4. CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS OPIOIDES**

Existen diferentes criterios para clasificar los opioides, ya sea según el origen, la estructura química, según la potencia y la relación receptoral. La primera clasificación respecto al origen los clasifica: alcaloides naturales del opio que se pueden extraer directamente del opio o de la paja de adormidera, los derivados semisintéticos de los alcaloides del opio y los opioides sintéticos. La morfina, el principal alcaloide contenido en el opio, es el prototipo de los opioides naturales. Ejerce una fuerte acción analgésica, que sirve como parámetro de referencia.

Los opioides también pueden clasificarse de acuerdo a su estructura química, independientemente de su origen natural, sintético o semisintético, que tiene un menor interés desde el punto de vista clínico. Así, existen opioides análogos de la morfina, derivados del morfina y benzomorfinano y derivados de la fenilpiperidina. Otra clasificación es la según potencia, a raíz de la inclusión de los opioides en la escalera analgésica de la OMS. Se habla de opioides mayores o potentes (morfina, metadona, buprenorfina, petidina, fentanilo, remifentanilo, alfentanilo, sufentanilo) y opioides menores como la codeína, tramadol, dihidrocodeína y dextropropoxifeno (que tienen su utilidad en dolores leve-moderados). Existe una clasificación de acuerdo a la duración de su efecto, pudiendo clasificar a las moléculas en opioides de acción ultracorta, corta o retardada. Una de las clasificaciones más interesantes es la que está basada en la relación fármaco receptor y que se caracteriza por la actividad y la afinidad. En esta clasificación se contempla la afinidad, capacidad de fijarse sobre el receptor, la actividad intrínseca (Flórez, 2014; Waldhoer et al. 2004) y capacidad de estimular al receptor, así como el espectro del opioide sobre los tres principales receptores ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ).

a. Agonistas puros o totales de los receptores opioides  $\mu$ , que están dotados de la máxima actividad intrínseca. Estos agentes pueden tener acciones sobre otros receptores opioides, pero la característica primordial es su acción máxima sobre el receptor  $\mu$ .

b. Agonistas-antagonistas mixtos: son agentes capaces de actuar sobre más de un tipo de receptor opioide, pero sobre el receptor  $\mu$  lo hacen como agonista parciales o incluso como agonistas parciales o antagonistas, pero nunca como agonistas puros.

c. Agonistas parciales: son opioides con afinidad por los receptores  $\mu$ , pero exhiben una actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros. Administrados solos se comportan como agonistas, pero en presencia de un agonista puro pueden comportarse como antagonistas.

d. Antagonistas puros: tienen afinidad por los receptores opioides, en especial por el receptor  $\mu$ , pero carecen de actividad intrínseca (Tabla 4).

Agonistas puros	Agonistas-antagonistas	Agonistas parciales	Antagonistas puros
<b>Codeína</b>	Butorfanol	Buprenorfina	Naloxona
<b>Dextropropoxifeno</b>	Nalbufina	Dezocina	Naltrexona
<b>Fentanilo</b>	Nalorfina	Propiram	Nalmefene
<b>Morfina</b>	Pentazocina		
<b>Oxicodona</b>			
<b>Tramadol</b>			

Tabla 4. Clasificación de los agentes opioides según su relación receptorial (adaptada de Alamo C y López-Muñoz, 2004).

#### 1.4.1. Farmacodinamia: Acciones de los opioides.

El mecanismo de la acción analgésica de los opioides es complejo, teniendo una base anatomofuncional que es gobernada por mecanismos de neurotransmisión entre los que los opioides juegan un papel, no exclusivo, pero sí trascendental. Desde el punto de vista anatomofuncional hemos de distinguir un sistema aferente o ascendente que vehiculiza la información nociceptiva desde la periferia hasta los centros de procesamiento del dolor (sensitivo, emotivo, cognitivo, vegetativo) y un sistema eferente o descendente que controla la entrada y transmisión del impulso nociceptivo a diferentes niveles.

A nivel de la acción sobre las vías aferentes, se han encontrado receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  en terminales aferentes primarias, tanto de animales como humanos y en procesos inflamatorios se produce un incremento de estos receptores en terminales nociceptivas y una liberación de opioides endógenos por parte de los macrófagos. Los opioides interactúan con receptores de las aferentes primarias que penetran en el asta posterior de la médula y frenan la entrada del impulso nociceptivo. En estas aferentes se encuentran los tres tipos de receptores opioides en cantidades importantes. La estimulación de estos receptores presinápticos frena la liberación de sustancia P (SP), neurokinina A, aspartato y glutamato, responsables de la transmisión del impulso nociceptivo hasta las neuronas secundarias del asta posterior de la médula.

Desde el punto de vista de actuación receptorial, los agonistas de varios tipos de receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , como es el caso de la morfina, tienen una eficacia notable para aliviar el dolor. Así, la morfina puede inhibir la liberación de SP como consecuencia de su acción sobre receptores  $\delta$ , que ha sido muy estudiada y también sobre los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  de las fibras aferentes primarias. Adicionalmente, la morfina por su acción sobre receptores  $\mu$  y  $\kappa$  favorece indirectamente la acción de la metencefalina endógena a nivel espinal. Finalmente, la morfina, puede inhibir neuronas que contienen colecistokinina (CCK), reduciendo así el antagonismo que la CCK tanto en condiciones fisiológicas como en el dolor neuropático, ejerce sobre la analgesia inducida por receptores opioides (López-Muñoz 2003).

Dentro de la complejidad del tallo espinoreticulotalámico existen dos haces que pueden diferenciarse: el neoespinotalámico y el paleoespinotalámico. El impulso nociceptivo rápido circula a través del haz denominado neoespinotalámico, llegando hasta distintas zonas del tálamo, donde predominan los receptores  $\mu$  y  $\kappa$ , y desde allí se estimula la corteza somatosensitiva, que a su vez está interconectada con áreas visuales, auditivas, de aprendizaje y memoria, que discriminan la localización, intensidad y duración del dolor.

El componente "lento" del dolor es conducido por el haz paleoespinotalámico. Este haz sigue un curso similar a nivel medular, pasa por la formación reticular y desde allí, a través del tronco cerebral, atraviesa los núcleos talámicos mediales, conectando con la corteza sensitiva, zonas límbicas, corteza prefrontal y especialmente la corteza supraorbitaria. Este fascículo está relacionado con el componente emotivo-afectivo de la sensación dolorosa. Ambas ramas, tras pasar por el tálamo, informan a los centros superiores de control del dolor (zonas límbicas y corticales), donde predominan los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  sobre los  $\delta$ . A nivel de la corteza del cíngulo anterior y de la ínsula, los componentes sensitivo-cognitivos del componente rápido se integran con los emotivos y afectivos, lo que facilita la puesta marcha de los mecanismos encaminados a reducir las sensaciones de angustia y miedo que acompañan el dolor (Figura 10).

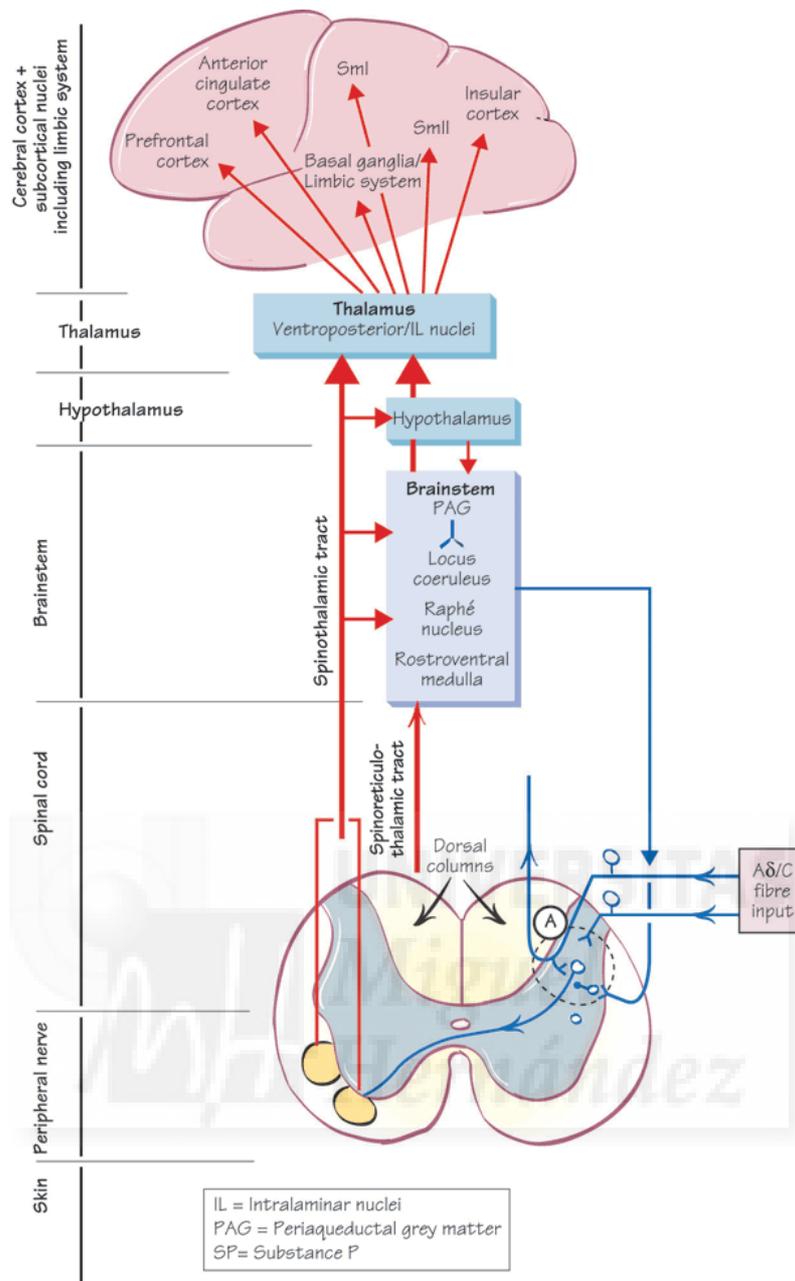


Figura 10. Vías ascendentes y descendentes de la transmisión nociceptiva (adaptada de Kumar, 2014).

Los mecanismos supraespinales de control del dolor están constituidos por diversos circuitos, de los cuales destacan la sustancia gris periacueductal del cerebro medio (SGPA) y en la médula rostral ventromedial (RVMB). En estas estructuras nacen vías ascendentes y descendentes encargadas de controlar diversos componentes del dolor. La SGPA y la RVMB son eslabones de una cadena nociceptiva moduladora que contienen en sí toda la maquinaria necesaria (neuronas, terminaciones y receptores opioides) para producir analgesia. Estas vías son sensibles a los opioides endógenos y exógenos. La SGPA envía una larga proyección de neuronas con diferentes contenidos, aminoácidos excitatorios, serotonina, somatostatina o

neurotensina a la RVMB y ésta, a su vez, envía una proyección descendente hacia las capas implicadas en el procesado nociceptivo del asta posterior de la médula. En la RVMB existen dos tipos de células que controlan la entrada del impulso nociceptivo en el asta posterior de la médula: *células off* que ejercen control inhibitorio de los impulsos nociceptivos y *células on* que tienen un efecto permisivo o facilitador de dicho impulso. A nivel de la RVMB los opioides inhiben neuronas intercaladas gabaérgicas, por lo que se desinhiben el sistema off. Por otra parte, los opioides inhiben de forma directa, el sistema facilitador descendente (sistema on).

En efecto, cuando se administran opioides exógenos, las células off continúan activas, mientras que la células on se silencian. La resultante es un doble bloqueo de la entrada nociceptiva. Este sistema descendente actúa de forma automática, implicando mínimamente mecanismos de tipo cognitivo, como un freno de la información aferente. La zona del asta posterior que recibe los impulsos de vías descendentes, noradrenérgicas y serotoninérgicas, contiene neuronas que liberan encefalinas que actúan sobre receptores presinápticos de las aferentes primarias, disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitadores, SP y glutamato, y por ende la entrada del impulso nociceptivo (Álamo C, 2004) (Figura 11).

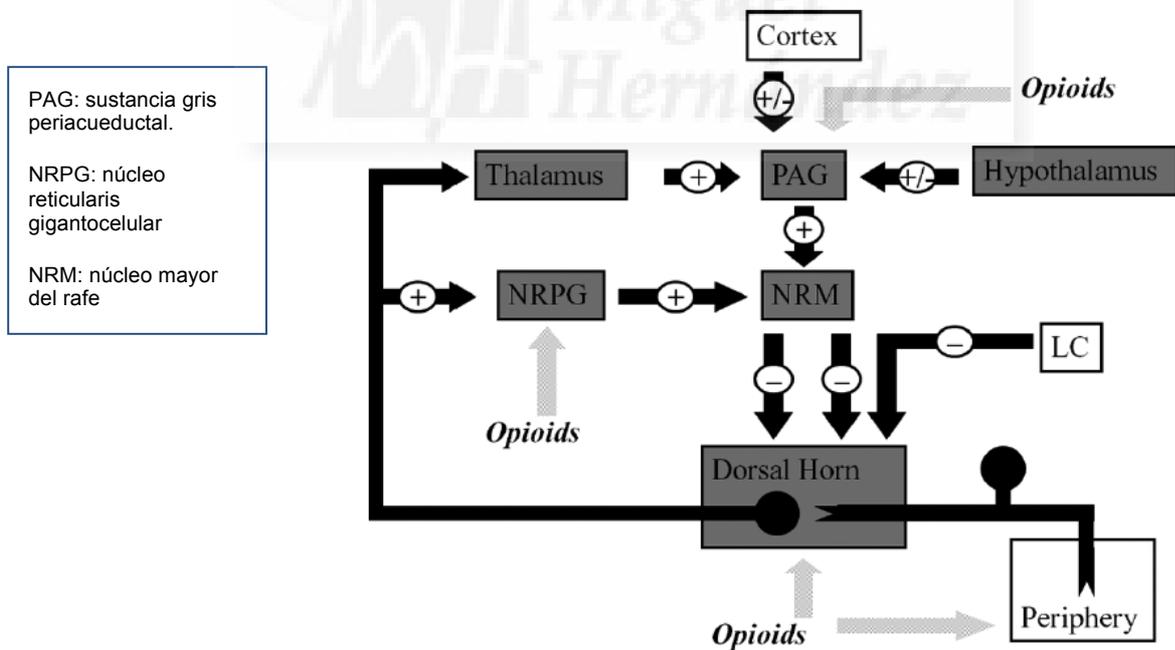


Figura 11. Vías descendentes inhibitorias y la relación con el mecanismo de acción de los opioides (Pathan y Williams, 2012)

### **a. Homeostásis iónica:**

Estudios recientes han demostrado la implicación de los receptores opioides en la regulación de la homeostasis iónica. En condiciones normales existe un gradiente electroquímico a través de la membrana iónica con un fluido extracelular rico en  $\text{Na}^+$  y relativamente pobre en  $\text{K}^+$ . El mantenimiento de la homeostasis iónica es vital para el funcionamiento normal de las neuronas. Los opioides han sido relacionados en la regulación de la homeostasis iónica tanto en situaciones de hipoxia/isquemia como en normoxia. Todos los agonistas opioides inducen una elevación del calcio intracelular o dan lugar a una inhibición de la entrada del calcio bajo condiciones normales. De todas formas los efectos predominantes de los opioides en la homeostasis del Calcio son inhibitorios (Vlaskovska et al. 1997). Pero estudios recientes han demostrado la posibilidad de activación de dichos canales de  $\text{Ca}^{2+}$ . Este aumento de las concentraciones intracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$  podría explicar el efecto excitatorio de los opioides en algunas neuronas presinápticas (Samwasys, 2006). La activación de los DOR, pero no los MOR atenúa el aumento inducido por hipoxia/isquemia del  $\text{K}^+$  extracelular y el descenso del  $\text{Na}^+$  extracelular, lo que sugiere que los opioides tendrían un papel importante en la regulación homeostática iónica bajo condiciones de estres ambiental.

### **b. Proliferación celular:**

Los receptores opioides tienen un papel en la proliferación celular. Malendowicz observó que la activación de los receptores  $\mu$  y  $\delta$  inhibía el crecimiento de las células inmaduras adrenales, estimulaba la regeneración adrenal y no afectaba la proliferación de los cultivos de células adrenocorticales (Rucinski et al. 2005). Otros autores encontraron que la estimulación de DOR mediante agonistas DOR como el SNC80 promovía la diferenciación neuronal desde células madre totipotenciales obtenidas de cerebros de embriones de ratón. En cambio con agonistas MOR y KOR no se encontraba este efecto. Por tanto se cree que los DOR juegan un papel crucial en la neurogénesis y en la neuroprotección. Estudios recientes han demostrado que el factor de crecimiento opioide y su receptor es un regulador nativo de la proliferación celular en algunos cánceres entre los que se incluye el cáncer de ovario y el cáncer hepatocelular (Avella et al. 2010)

### **c. Neuroprotección:**

Históricamente ha existido gran controversia en el papel de los opioides en la respuesta neuronal al daño hipóxico-isquémico. Unos autores demostraron que la activación de los receptores opioides a través de agonistas opioides protegía al cerebro de isquemia y aumentaba la supervivencia de los animales sometidos a hipoxia extrema, mientras que otros el tratamiento con dosis altas de naloxona (antagonista puro) protegía de la lesión.

Los estudios seriados de grupos de trabajo han demostrado que DOR es neuroprotector frente al estrés hipóxico en el cerebro y especialmente en las neuronas corticales y se cree que el mecanismo por el que DOR es neuroprotector incluye varios mecanismo como la estabilización de la homeostasis iónica, el aumento de la transducción intracelular de señales pro-supervivencia, y la atenuación del daño oxidativo junto con la regulación de la expresión de DOR. Este mismo mecanismo no se demuestra ni para MOR ni para KOR.

**d. Modulación del dolor:**

La mayoría de los estudios de opioides se han asociado a analgesia. Se acepta de forma general que los opioides endógenos regulan de forma tónica la información nociceptiva y que la administración de un agonista exógeno opioide produce analgesia. Hay una evidencia muy fuerte que MOR juega un papel central en analgesia. Por el contrario los agonistas DOR pueden aumentar la potencia analgésica y la eficacia de los agonistas MOR y los antagonistas DOR pueden prevenir o reducir el desarrollo de tolerancia y dependencia física de los MOR (Nielsen et al. 2006). Existe una distribución bastante paralela a nivel del SNC de DOR y MOR que se ha asociado a una contribución funcional de los dos receptores en el control del dolor mecánico y térmico. Se cree que KOR media en el dolor visceral.

**e. Adicción y abuso:**

Los mecanismos subyacentes a las alteraciones neurológicas secundarias a la adicción a opioides no son claras en estos momentos. Existen bases sobre el refuerzo en la activación de las neuronas dopaminérgicas, que aumentan la liberación de dopamina en las estructuras mesolímbicas. Algunos aspectos relacionados con el síndrome de dependencia y abstinencia se relacionan con sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos (Figura 12).

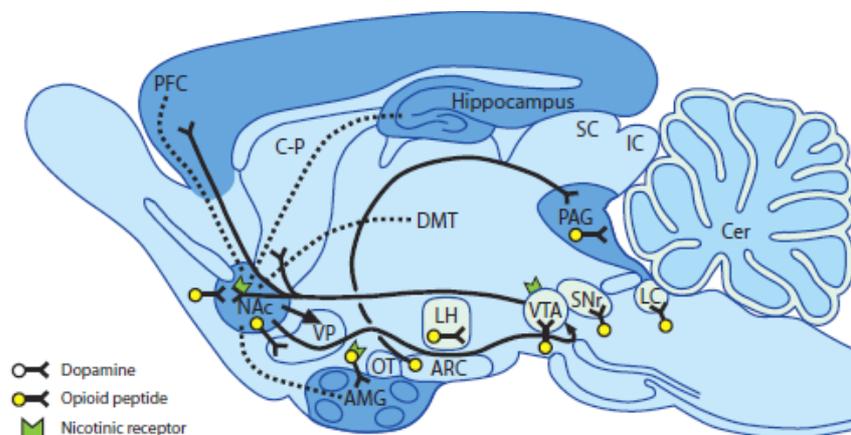


Figura 12. Relación de los receptores opioides, dopaminérgicos y nicotínicos en SNC.

El abuso de opioides lleva consigo la aparición de una tolerancia en el SNC. La tolerancia del receptor y la adaptación incluye mecanismos complejos de regulación de receptores incluyendo la desensibilización y la internalización. Las moléculas intracelulares de la transmisión de la señal entre las que se incluyen las proteínas G, el AMP cíclico, las MAP kinasas y algunos factores de transcripción están involucrados en la tolerancia y dependencia a opioides (Mayer et al. 2006).

#### **f. Respuesta emocional:**

El papel de los opioides en el control del dolor, la recompensa y la adicción han sido bien establecidos, pero su papel en la regulación de otras respuestas emocionales adolece de carencias. Estudios recientes han evidenciado que el sistema opioide endógeno se ha asociado con la regulación de la respuesta emocional. En particular hay evidencia de que DOR actúan como inhibidores naturales del estrés y la ansiedad (Saitoh et al. 2005). Los agonistas DOR pueden producir efectos antidepresivos y ansiolíticos en modelos de roedores. Se ha visto también que agonistas DOR aumentan la expresión de mRNA del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), un efecto de algunos antidepresivos, que podría ser importante en la eficacia clínica de algunos antidepresivos. Además el estrés contribuye a la activación neuronal inducida por opioides. Algunos estudios muestran cambios dinámicos en la neurotransmisión MOR en respuesta a experimentos que inducen un estado afectivo negativo.

#### **g. Crisis epilépticas:**

El papel del sistema opioide en la patogénesis de la epilepsia es todavía controvertido. Se han descrito efectos proconvulsivantes y anticonvulsivantes de los tres tipos de receptores. En algunos modelos experimentales se ha visto aumentados los niveles de opioides endógenos a nivel cerebral durante las convulsiones y además hay una regulación al alza de los receptores opioides tras las convulsiones (Hammers et al. 2007).

Esto no queda claro si es un mecanismo compensador contra la epilepsia porque se conoce que morfina a bajas concentraciones es capaz de deprimir las convulsiones electroencefalográficas mientras que en cambio las aumenta a altas dosis en un modelo dosis dependiente. También, la acción de los opioides depende del sitio de acción. Los opioides endógenos actúan con un papel inhibitorio en la excitabilidad neuronal. Pero si esta inhibición ocurre en las interneuronas inhibitorias, el opioide facilita, más que suprime las convulsiones vía inhibición postsináptica. Los DOR inhiben los canales de sodio y suprimen la actividad epiléptica en las regiones corticales. Las mutaciones de los canales de sodio se han relacionado con epilepsia humana y un aumento de la regulación de los canales de sodio se asocia a hiperexcitabilidad epiléptica y a crisis.

#### **h. Función inmune:**

Los opioides se pueden comportar como citoquinas que modulan la respuesta inmune a través de una interacción con sus receptores tanto en los sistemas neurohumorales periféricos como centrales. En general se considera que los opioides son inmunosupresores, aunque sus acciones son complejas. La administración crónica y aguda de opioides se conoce que tiene efectos inhibitorios en las respuestas inmunes celular y humoral, incluyendo la producción de anticuerpos, la actividad de las células natural killer, la expresión de citoquinas y la actividad fagocítica. Los estudios *in vivo* e *in vitro* indican que la estimulación de los receptores opioides ejercen la supresión de múltiples componentes de la defensa inmune incluyendo actividad celular de los Natural Killer, expresión del receptor de inmunoglobulina y del complemento del neutrófilo, quimiotaxis inducida por quemoquinas y la fagocitosis. Se sugiere que la activación de KOR induce una respuesta anti-inflamatoria produciendo una disminución de citoquinas, quemoquinas y la expresión del receptor de quemoquina, mientras que la activación de MOR favorece una respuesta pro-inflamatoria. Las investigaciones sobre el sistema ORL1/nociceptina demuestran una regulación a la baja del sistema inmune tras la estimulación de dicho receptor. En resumen la modulación de la respuesta inmune en animales esta mediada por la interacción con los receptores opioides expresados en las células inmunes. La influencia de los opioides en la respuesta inmune *in vivo* es probable que sea el resultado de la activación del SNC y el eje hipotalámico-hipofiso-adrenal. Se han encontrado MOR, KOR y DOR a la vez que receptores opioides no clásicos en las células inmunes.

#### **i. Hambre:**

Los receptores opioides también participan en la regulación del hambre. Los agonistas y antagonistas opioides tiene acciones estimuladoras e inhibitorias del hambre. La estimulación con agonistas en roedores aumenta el hambre mientras que el tratamiento con antagonistas inhibe la toma de alimentos y el peso corporal en modelos de roedores obesos.

#### **j. Control respiratorio:**

Los opioides alteran la ventilación, pudiendo producir depresión respiratoria tanto en animales como en humanos. Este efecto ocurre en parte debido a la acción de los opioides sobre las estructuras del sistema nervioso central que controlan la respiración. Hay una alta densidad de receptores opioides en áreas del SNC relacionadas con la respiración. Los distintos receptores tienen acciones diferentes: la activación de MOR produce una disminución de la frecuencia respiratoria y una apnea completa, en cambio es mucho menos pronunciado el efecto con la activación DOR y no hay un claro efecto con KOR. Existe un fenómeno de interacción de heterodímeros ( $\mu/\delta$ ) el cual tiene selectividad regional en las diferentes regiones del cerebro.

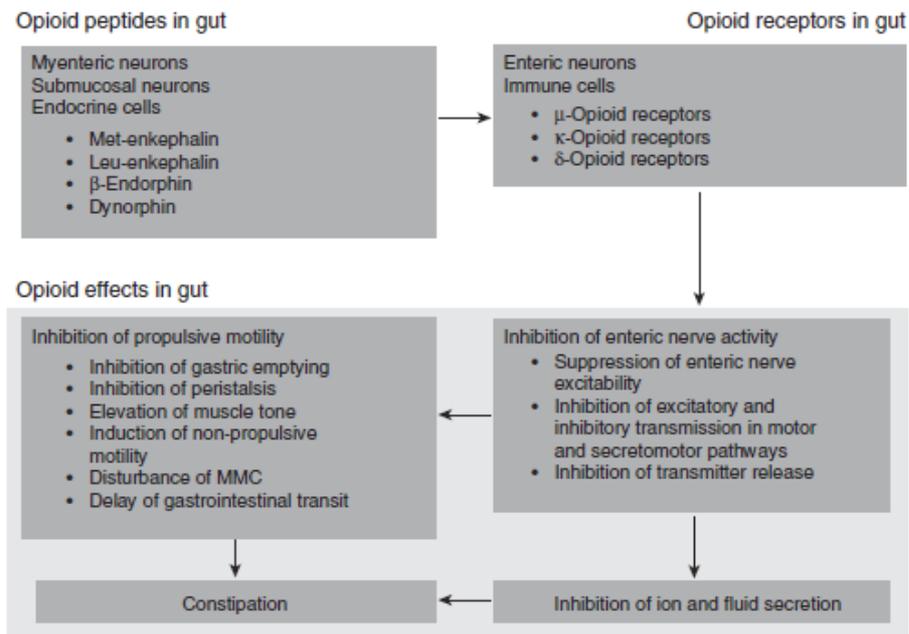
Los opioides disminuyen la frecuencia y la profundidad de las respiraciones, la respuesta respiratoria al CO<sub>2</sub> y a la hipoxia, aumentan la resistencia de la vía aérea superior y disminuye la compliance pulmonar. Estas alteraciones respiratorias producidas por los opioides son debidas fundamentalmente a la activación de agonistas de subtipos de receptores  $\mu$  y  $\delta$  y que además implica a tipos específicos de neuronas relacionadas con la respiración en la médula ventrolateral y en el puente dorsolateral.

#### **k. Acción intestinal:**

Las neuronas entéricas se encuentran distribuidas a lo largo de todo el tracto digestivo (Holzer y Farzy, 2014) y tienen influencia en casi todos los procesos digestivos. De hecho la mayoría de los transmisores y neuropéptidos producidos en el SNC son expresados por las neuronas entéricas (acetilcolina, sustancia P, óxido nítrico, adenosin-trifosfato, péptido intestinal vasoactivo, y 5-hidroxitriptamina y los péptidos opioides). En los humanos, los MOR están presentes en las neuronas mientéricas y en las neuronas submucosas, al mismo tiempo se encuentran también en las células inmunes de la lámina propia. La liberación de péptidos opioides por parte de las neuronas entéricas puede acompañarse de cambios sustanciales en la motilidad y secreción. El efecto inhibitorio de los agonistas opioides produce la interrupción de la neurotransmisión en las vías nerviosas entéricas que controlan la actividad muscular intestinal. Los agonistas de los receptores opioides pueden interrumpir tanto la entrada excitatoria como inhibitoria de la musculatura del tracto gastrointestinal. La inhibición de las vías excitatorias inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios como la acetilcolina y bloquea las contracciones peristálticas inducidas por la distensión.

Por el contrario el bloqueo de la transmisión inhibitoria produce una supresión de la liberación de óxido nítrico por parte de las neuronas motoras inhibitorias, produciendo una desinhibición de la actividad muscular gastrointestinal, elevando el tono muscular basal, al igual como la motilidad no propulsiva. Así es capaz de afectar tanto a la excitación como a la inhibición, además de activar la red intersticial músculo-celular. Los agonistas de los receptores opioides inhiben el vaciado gástrico, aumentan el tono muscular pilórico, inducen un aumento de la actividad presiva de la fase pilórica y duodeno-yeyunal, afectando a la migración motora, generando un enlentecimiento del tránsito intestinal del intestino delgado y grueso, además se observa un aumento del tono esfinteriano. Produce otros efectos sobre el transporte de iones y fluidos gastrointestinales.

Como resultado de la combinación de un contacto prolongado del contenido intestinal más una interrupción de los reflejos entéricos prosecretorios existe una disminución de la secreción de fluidos e iones. Todos los tipos de receptores MOR, DOR y KOR contribuyen a la inhibición de la actividad muscular en tejidos intestinales humanos (Figura 13).



\*MMC = complejo mioeléctrico migratorio.

Figura 13. Efectos de la activación de los receptores opioides a nivel intestinal (modificado de Holzer, 2014)

Los estudios de prevalencia indican que entre el 15 y el 85 % de los pacientes que reciben opioides para el DC no oncológico padecen disfunción intestinal secundaria a opioides. Este dato también ha sido también estimado de los meta-análisis de ensayos clínicos randomizados, con control-placebo en pacientes con DC no oncológico, donde el 41 % de los pacientes estudiados padecían disfunción intestinal asociada a la toma de opioides (Kalso et al. 2004). Y entre los pacientes con dolor oncológico los rangos de estreñimiento y de disfunción intestinal asociada a opioides varía entre el 23 y el 63 %, aumentando hasta el 90% en pacientes con dolor oncológico avanzado en tratamiento paliativo (Meuser et al. 2001). Los efectos de la activación de los receptores opioides van más allá del estreñimiento y afectan a múltiples funciones intestinales que generan un síndrome que abarca diferentes signos y síntomas denominado disfunción intestinal secundaria a opioides.

#### 1.4.2. Farmacocinética de los opioides.

Los opioides en general se absorben bien por vía oral a través del tracto gastrointestinal. El metabolismo de primer paso (a nivel hepático), reduce el total de fármaco dando una biodisponibilidad baja y aún con los preparados orales de morfina, la biodisponibilidad es sólo 25%, con un rango del 10 al 50%. En general los analgésicos opioides se inactivan mediante

conjugación con el ácido glucurónico en el hígado originando metabolitos activos e inactivos. Se eliminan por vía urinaria, en el 90% la eliminación del fármaco se realiza sin metabolizarse. Una vez en el plasma la parte que ha quedado libre del metabolismo de primer paso o la que se ha administrado por vía intravenosa, se distribuye hacia los tejidos siguiendo la ruta según la perfusión del órgano como sigue: tejidos altamente perfundidos (cerebro, hígado, riñones, corazón y pulmón), tejidos con perfusión intermedia (intestinos y músculos), y tejidos pobremente perfundidos (grasa y tejido conectivo).

Existen una serie de factores que influyen en el acceso a los receptores como son: el pH, el pKa y la liposolubilidad. Todos los analgésicos agonistas son aminas básicas y por lo tanto, altamente lipofílicos (con excepción de la morfina), la alcalosis aumenta la cantidad de morfina que se une a las proteínas plasmáticas, por cada aumento de 0.2 unidades del pH, el porcentaje de morfina aumenta hasta un 3%.

Los opioides más lipofílicos se absorben con facilidad a través de las mucosas nasal y bucal. Los que tienen mayor solubilidad en lípidos se absorben también por vía transdérmica (nuevos sistemas de aplicación). Cuando se encuentran concentraciones terapéuticas de morfina en el plasma, cerca del 33% del fármaco está unido a las proteínas (principalmente a la albúmina). La propia morfina no persiste en los tejidos, y sus concentraciones tisulares son bajas 24 horas después de la última dosis.

Aunque el sitio primario de acción de la morfina es el SNC, en el adulto sólo pasan pequeñas cantidades de morfina por la presencia de la barrera hematoencefálica. En comparación con otros opioides más liposolubles, como el fentanilo, sufentanilo, codeína, heroína y metadona, la morfina atraviesa la barrera hematoencefálica a una tasa considerablemente más baja. Sin embargo, cuando se administra morfina por vía epidural, el paso al SNC ocurre tardíamente (a diferencia del fentanilo), pudiendo aparecer en los pacientes depresión respiratoria tardía potencialmente peligrosa. Las cantidades pequeñas de morfina administradas por vía peridural o directamente en el líquido cefalorraquídeo, pueden producir analgesia profunda que durará de 12 a 24 horas. Sin embargo, se produce difusión rostral del fármaco en el LCR, la cual es la causa de la depresión respiratoria tardía que aparece con la morfina. Con agentes más lipofílicos como el fentanilo, meperidina e hidromorfona, la absorción es más rápida por los tejidos neurales, por tanto, los efectos aparecen en corto tiempo y sólo persisten 4-6 horas.

El aumento de la albúmina aumenta proporcionalmente el porcentaje de fijación, así la fijación proteica de la morfina es directamente proporcional a la concentración de albúmina. Esto significa que el porcentaje de morfina unido en el plasma a la albúmina permanece constante cuando las concentraciones de morfina varían desde 5 a 4,500 ng. La temperatura también

influye en la disponibilidad de los analgésicos opioides, de tal forma que si aumenta la temperatura aumenta el pKa y por tanto la disponibilidad del opioide.

#### **a. Morfina:**

La morfina-6-glucurónido (M6G) desempeña una función especial en las acciones generales de la morfina. Cuando se administra crónicamente morfina, este metabolito activo es responsable de una parte importante de las acciones analgésicas de la morfina. De hecho, tras la administración oral crónica las concentraciones sanguíneas de M6G exceden de manera significativa los niveles plasmáticos de la morfina. Debido a su mayor potencia y a sus niveles sanguíneos más elevados, la M6G puede ser la causa de la mayor parte de la actividad analgésica de la morfina en pacientes que la reciben por vía oral de manera crónica, como ocurre en clínica del dolor.

La vía principal del metabolismo de la morfina es a través de la conjugación con el ácido glucurónico dando origen a metabolitos tanto activos como inactivos. La M6G, es el metabolito activo más importante de la morfina y tiene acciones indistinguibles a las de la molécula madre. La dosis de M6G que se administra por vía parenteral es aproximadamente el doble de potente que la dosis equivalente de morfina en modelos animales y en seres humanos. Las diferencias entre morfina y M6G se vuelven más acentuadas cuando se atraviesa la barrera hematoencefálica. Cuando se administra por vía intraventricular o subaracnoidea a ratas o ratones, el metabolito M6G resulta ser 100 veces más potente que la morfina original. El aclaramiento plasmático de morfina se realiza fundamentalmente por metabolismo hepático y es muy variable, entre 7 y 20 mL/kg/min. La excreción de los metabolitos y morfina se realiza por vía renal, recogándose en orina en forma de morfina, M6G y morfina-3-glucurónido (M3G) el 4,3; 13,7 Y 56,6% de la dosis administrada, respectivamente. La semivida de eliminación es muy variable, con un valor medio de 3 horas para la morfina y algo mayor para los metabolitos (2,5 a 7 h). El 90% de la excreción total ocurre durante las primeras 24 horas. La tabla 5 muestra las principales propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas de los analgésicos opioides más importantes empleados en anestesia y clínica del dolor.

#### **b. Fentanilo:**

Es un fármaco muy lipofílico, la administración intravenosa produce un paso muy rápido al SNC pero su efecto desaparece también muy rápidamente (30 minutos aproximadamente); la administración repetida, favorece la acumulación del fármaco en tejidos lo que prolonga su semivida de eliminación y por tanto su efecto. Actualmente se dispone de nuevas vías de administración mas cómodas y aplicables en el DC, que permiten una mayor prolongación de su efecto y favorece su uso en tratamientos

prolongados. Este es el caso de la vía transdérmica con la que se logra una buena aunque lenta absorción, alcanzándose niveles terapéuticos estables a las 12-16 horas de la aplicación del parche, que se mantienen durante 48-72 horas. La concentración de fentanilo en sangre disminuye lentamente (con una semivida de 16-22 horas) después de la retirada del parche, disponible con sistema matricial de 25, 50 y 100µg.h<sup>-1</sup>, se metaboliza principalmente por el hígado, siendo su principal metabolito el norfentanilo sin actividad analgésica.

### **c. Buprenorfina:**

Es un fármaco con acción agonista-parcial, es una oripavina con anillo C altamente derivada de la tebaína, y baja afinidad sobre el receptor ORL-1. con potencia de 20-30 veces con respecto a la morfina. Prácticamente limitado a su empleo en el DC en la formulación para parche, aunque existen formas de administración: oral en comprimidos, sublingual, parenteral (intramuscular, intravenosa lenta). La administración de buprenorfina por vía sublingual produce un aumento significativo en la biodisponibilidad del fármaco con respecto a la vía oral, lo que da lugar a un efecto analgésico que se mantiene durante 6-8 horas por lo que normalmente se administra en dosis de 0,4 mg/8 horas. Con la forma farmacéutica para administración transdérmica se mantienen niveles terapéuticos durante tres días. Tras la aplicación la buprenorfina se absorbe a través de la piel. La liberación continua de buprenorfina a la circulación sistémica se realiza a través de un sistema basado en polímero se une altamente a proteínas plasmáticas (96%), es metabolizado en el hígado a N-desalquilbuprenorfina (norbuprenorfina) y a metabolitos glucurónico conjugados. Dos tercios del fármaco se eliminan inalterados por las heces y un tercio se elimina sin cambios o de alquilado por vía urinaria. Se ha demostrado que la buprenorfina atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria.

La farmacocinética de la buprenorfina en parche transdérmico y tras la aplicación única de 35 µg/h o 70 µg/h, se encontraron concentraciones plasmáticas que al cabo de 1 dfa (35 µg/h) o de medio dfa(70 µg/h) se alcanzaron las concentraciones plasmáticas clínicamente eficaces, 100 mg/ml, manteniéndose durante todo el tratamiento. Para las 3 dosis se demostró una liberación constante y lineal.

### **d.Oxicodona:**

Es un derivado semisintético de la tebaína, un alcaloide del opioide es una base débil, con un pK de 8,5. Su lipofilia es algo superior a la de morfina. Su unión a proteínas no se ha determinado, es un agonista opioide puro con afinidad por los receptores m y K. La estructura química de oxicodona (14 hidroxí-7,8dihidroxicodénona) difiere de la de codeína en lo mismo que oximorfona difiere de morfina. En la molécula de oxicodona, en comparación con la de morfina, el grupo OH en la posición 3 se ha reemplazado por un

grupo CH<sub>3</sub>, y el grupo OH en la posición 6 se ha reemplazado por un oxígeno. Hay un enlace simple en lugar de un doble enlace entre el C7 y el C8, y existe un grupo OH ligado al C14. A pesar de haber sido empleada durante unos 80 años, las propiedades farmacológicas básicas y la toxicología de oxicodona han sido escasamente estudiadas. Su mecanismo de acción analgésica es análogo al de otros opioides mayores. En comparación con morfina, oxicodona posee una biodisponibilidad mayor por vía oral de aproximadamente entre un 60% y un 87%. En lo referente a su metabolización, una gran proporción de oxicodona sufre una N-dealquilación a noroxicodona durante el primer paso y aproximadamente el 8-14% de la dosis se excreta como oxicodona libre a las 24 h de la administración. También sufre una N-demetilación a oximorfona, que posee propiedades analgésicas y podría contribuir al efecto analgésico de oxicodona. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que los niveles de oximorfona libre en plasma tras la administración de oxicodona son despreciables, y en orina se ha encontrado principalmente en forma conjugada. En un estudio las concentraciones plasmáticas de oxicodona fueron aproximadamente 20 veces superiores a las de oximorfona, y la mayoría de efectos clínicos opioides se correlacionaron más con los niveles plasmáticos de oxicodona que con los de oximorfona. Al interaccionar con los receptores, la afinidad por el receptor *mu* es entre 1/10 Y 1/40 la de morfina y 4 veces la de meperidina. Oxicodona causa elevación de los niveles séricos de prolactina, típico efecto de agonistas opioides con ausencia de liberación histamínica.

Como se ha mencionado antes, el sitio principal del metabolismo de los analgésicos opioides es el hígado, aunque también pueden participar otros órganos y tejidos. Una característica de casi todas estas biotransformaciones es la de que los productos metabólicos son más polares que los fármacos originales, por tanto, son más fáciles de eliminar a través del riñón u otros órganos de excreción. El hígado pertenece a los tejidos altamente perfundidos, y recibe alrededor del 20% del gasto cardíaco. El flujo sanguíneo hepático tiene implicaciones muy importantes en la farmacocinética de los analgésicos opioides, de tal forma que los analgésicos opioides con un elevado rango de extracción hepática dependen del flujo sanguíneo hepático para su aclaramiento; en tanto que, el aclaramiento de analgésicos opioides con un bajo rango de extracción hepática estará limitado por el metabolismo enzimático del hígado. De esta manera, la eritromicina que inhibe poderosamente las enzimas del citocromo P450 puede retardar el metabolismo del alfentanilo y causar una prolongada depresión respiratoria. El fentanilo y sufentanilo que tienen rangos de extracción hepática más elevados, no presentan este problema para su aclaramiento cuando se asocian a eritromicina (interacciones de los analgésicos opioides).

FARMACO	VC(L/KG)	VD(L/KG)	CI(ML/KG/MIN)	T ½ BETA (MIN)	COEFICIENTE PARTICIÓN
Morfina	0,23	2,8	15,5	134	1
Meperidina	0,6	2,6	12,0	180	21
Fentanilo	0,85	4,6	21,0	186	820
Buprenorfina	0,2	2,8	17,2	184	10,000
Nalbufina	0,45	4,8	23,1	222	ND
Butorfanol	ND	5,0	38,6	159	ND
Dezocina	ND	12,0	52,0	156	ND

Tabla 5. Perfil farmacocinético de algunos opiodes (adaptado de Villarejo-Díaz et al. 2000).

### 1.4.3. Factores que condicionan la Farmacodinamia /Farmacocinética de los opiodes.

#### a. Edad:

En las edades extremas se producen cambios en la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos. Los ancianos y los niños muestran particularmente una duración de la acción prolongada para los mórnicos. Las enfermedades coexistentes pueden alterar la respuesta a los fármacos. Bentley et al. presentaron una revisión acerca de los cambios en la farmacocinética del fentanilo en relación con la edad.

#### b. Enfermedad renal:

La morfina y la meperidina, así como otros analgésicos opiodes pueden ser biotransformados en metabolitos activos, el metabolito de la meperidina, la normeperidina puede acumularse y causar convulsiones por lo que no es buena elección en pacientes con insuficiencia renal. Se ha informado del riesgo de la acumulación de normeperidina en pacientes con insuficiencia renal o cáncer.

#### c. Enfermedad hepática:

Los opiodes se aclaran en el hígado por lo que la insuficiencia hepática puede ser un motivo de disminución del aclaramiento de estos fármacos, pero en términos clínicos esta diferencia no influye de forma significativa para evitar su utilización. Klotz et al. han reportado el efecto de la cirrosis sobre la disposición y eliminación de la meperidina en el hombre.

#### d. Obesidad:

La obesidad a pesar del importante aumento del tejido adiposo con una alta fijación de las

drogas lipofílicas como el fentanilo puede aumentar el volumen de distribución y prolongar la vida media de eliminación, pero los estudios que se conocen con fentanilo no demuestran una afectación importante en obesos. Sin embargo, en el paciente obeso el alfentanilo presenta una vida de eliminación doble y un aclaramiento aproximadamente de la mitad en relación con los sujetos con normopeso. Por otro lado, debido a un perfil farmacocinético diferente al resto de los fentanilos, el remifentanilo ofrece ventajas significativas en el paciente obeso.

#### **e. Problemas neurológicos:**

Pueden agravar los efectos de la isquemia cerebral y espinal. Los signos como miosis, vómitos y obnubilación; pueden ocultar la sintomatología en presencia de patología del SNC. En términos generales se acepta que las acciones depresoras de los morfínicos sobre el SNC son pequeñas y probablemente magnificadas por la asociación con otros fármacos.

#### **1.4.4. Interacciones con los fármacos opioides.**

La mayoría de los fármacos activos sobre el SNC, como los antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas y los inhibidores de la MAO. Aumentan la magnitud y la dimensión de todos los efectos de los opioides. El alcohol, los barbitúricos y las benzodiazepinas producen una sedación mayor que la esperada cuando se dan conjuntamente. Se pueden encontrar efectos hemodinámicos depresores cuando se asocian con anestésicos inhalatorios. Pueden ocurrir interacciones adversas graves después de administrar meperidina a pacientes que se están tratando con inhibidores de la MAO. Se han descrito tipos múltiples de reacciones: depresión respiratoria grave o excitación, delirio, hiperpirexia y convulsiones. No se han observado con otros opioides interacciones semejantes con los inhibidores de la MAO.

La administración concurrente de fármacos como la prometazina o clorpromazina puede incrementar también en gran medida la sedación inducida por meperidina, sin disminuir la depuración (aclaramiento) del fármaco. El tratamiento con fenobarbital o difenilhidantoína incrementa el aclaramiento general y disminuye la biodisponibilidad oral de la meperidina; esto concurre con un incremento de las concentraciones del metabolito normeperidina en el plasma. Como sucede con la morfina, la administración simultánea de anfetamina intensifica los efectos analgésicos de la meperidina y sus congéneres de la familia de los fentanilos, a la vez que contrarresta la sedación. Otras interacciones farmacológicas más específicas de los analgésicos opioides pueden ocurrir en anestesia y clínica del dolor.

Se ha descrito depresión respiratoria prolongada posterior a la administración de alfentanilo en pacientes que están tomando eritromicina. El mecanismo de esta interacción es que el aclaramiento del alfentanilo tiene un bajo rango de extracción hepática y entonces esta limitado

por su metabolismo enzimático a nivel hepático. El propranolol también interactúa reduciendo el aclaramiento pulmonar del fentanilo. Los antagonistas de los receptores H2 de la histamina (cimetidina, ranitidina y famotidina), también pueden asociarse con una reducción del aclaramiento hepático mediante un doble mecanismo: reducción del flujo sanguíneo hepático y a través de una inhibición del sistema enzimático microsomal hepático (Tabla 6).

FARMACO	T <sub>1/2</sub> alfa (min)	T <sub>1/2</sub> beta (horas)	Volumen central (L/kg)	Volumen de distribución (L/kg)	Aclaramiento (ml/kg/min)	Margen terapéutico (ng/mL)
MORFINA	2	3	0,3	3	14	15-100
METADONA	4	29	0,5	6	3	25-100
MEPERIDINA	7	4	0,7	4	11	300-1500
ALFAPRODINA	5	2	¿?	2	10	200-1000
FENTANILO	2	4	0,6	4	13	2-25
SUFENTANILO	1	3	0,1	2,5	11	0,25-2
ALFENTANILO	2	1,5	0,15	0,7	6	50-500

Tabla 6. Perfil farmacocinético de algunos opioides (modificado de Villarejo-Díaz et al. 2000).

#### 1.4.5. Seguridad de los fármacos opioides.

Los principales efectos indeseables están relacionados con sus efectos farmacológicos y son, por tanto, dependientes de la dosis. Para alguno de ellos, especialmente los sedantes, se desarrolla tolerancia tras la administración repetida (depresión respiratoria, euforia, sedación, hipotensión, analgesia). No parece existir tolerancia para la miosis y la constipación. Las EA más frecuentes tras el uso agudo de un agonista mu son náuseas y vómitos (20-60%), somnolencia, sensación de mareo e inestabilidad y confusión. Tras su uso repetido efecto indeseable más frecuente es el estreñimiento. Además, pueden causar depresión respiratoria, retención urinaria, sequedad de boca, diaforesis, prurito, hipertonía muscular, mioclonías y euforia. La depresión respiratoria es el efecto más preocupante, especialmente en pacientes con problemas respiratorios crónicos. También, puede darse hipotensión postural.

El abuso, la tolerancia, la abstinencia y la dependencia deben considerarse como efectos indeseables. La administración de agonistas parciales e incluso de agonistas-

antagonistas puede provocar dependencia. El tramadol puede provocar náuseas, vómitos, sedación, confusión, mareo, sequedad de boca, irritabilidad, hipotensión ortostática con taquicardia y molestias gastrointestinales. También puede causar dependencia, aunque con menos frecuencia que un agonista puro. Los agonistas-antagonistas producen reacciones disfóricas, somnolencia, desorientación, sensación de embriaguez, mareo e inestabilidad, nerviosismo y ansiedad. A dosis mayores o en sujetos susceptibles, provocan cuadros pseudoalucinatorios. Inducen menor depresión respiratoria y espasmo del esfínter de Oddi, aunque este punto queda discutido.

Son fármacos con capacidad de generar EA conocidos que incluyen efectos gastrointestinales (náuseas 21 %, vómitos 10%, estreñimiento 15%), del sistema nervioso central (mareos 14%, confusión 14%), dermatológicos (prurito 13%) hasta en un 20 % de los pacientes. Las personas de edad avanzada con DL degenerativo son más proclives a presentar estreñimiento (hasta en un 30%), náuseas y mareos que los pacientes más jóvenes. Otros EA incluyen sedación, tolerancia, dependencia, depresión respiratoria y adicción. En los últimos años moléculas con una eficacia demostrada como oxycodona se han incluido en la misma presentación farmacéutica con antagonistas opioides (naloxona) con el fin de mejorar el tratamiento de la disfunción intestinal sin alterar la eficacia analgésica (Tabla 7).

Fármaco	Dosis equianalgésicas a 10							
	Biodisponibilidad		t1/2	UPP	Duración	mg morfina		
	oral (%)		(horas)	(%)	(horas)	Im.	po.	
Morfina	25		2-3	35	3-6	10	30-60	
Codeína	50		2-4	7	4	130	75	
Metadona	90		15-40	80	4-6	10	20	
Dextropropoxifeno	60		6-12	78	4-6	--	130	
Fentanilo	90 (td)		2-7	83	1	0.2	--	
Tramadol	68		6	4	4-6	100	100	
Buprenorfina	50	(sl)/90	(td)	3-5	96	6-8	0.3	0.8 (sl)

*t1/2 = tiempo de semivida de eliminación; UPP = unión a proteínas plasmáticas; po = vía oral; im = vía intramuscular; sl = vía sublingual; td = vía transdérmica*

Tabla 7. Propiedades farmacocinéticas de los analgésicos opioides (Flórez, 2014).

En la Tabla 7, se resumen las propiedades farmacocinéticas de los principales analgésicos opioides. Existen preparados para uso parenteral (intravenoso, subcutáneo, intramuscular) de muchos de ellos. La mayoría de opioides se absorben bien en la

mucosa bucal (buprenorfina, fentanilo) y la piel (buprenorfina, fentanilo). También existen preparados transnasales de butorfanol. Por vía oral, la mayoría presenta una baja biodisponibilidad (<50%) debido a metabolismo de primer paso hepático. Tras su absorción, se distribuyen rápidamente en el organismo, variando su volumen de distribución entre 1.5 y 4.7 L/kg. El mecanismo principal de inactivación es el metabolismo hepático que, suele consistir en una oxidación microsomal y la conjugación con ácido glucurónico. La desmetilación mediante el sistema enzimático del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) es relevante en el metabolismo de la codeína y tramadol. Se excretan fundamentalmente por la orina y también por la bilis, experimentando circulación enterohepática. La presencia de morfina en orina a concentraciones superiores a 300 ng/ml se considera positiva e indicativa del consumo reciente de heroína o morfina.

Tras la administración de un opioide, la orina puede presentar concentraciones por encima del umbral de positividad durante unos 3-4 días. Su semivida de eliminación es generalmente corta, excepto para la buprenorfina y metadona. En el caso de la morfina, se prolongan sus efectos con la administración de preparados de liberación sostenida o retardada. Lo mismo ocurre en el caso de parches de liberación retardada de fentanilo. La morfina se transforma en dos glucurónidos, uno mayoritario que es la M3G y un 10% en M6G. La M6G tiene una semivida de eliminación más prolongada que la morfina (4 horas frente a 2 horas) y posee una acción analgésica mayor. Por ello, contribuye de manera sustancial al efecto farmacológico y su toxicidad. Se ha sugerido que la M3G podría antagonizar los efectos analgésicos. En los estudios de dosis únicas, el índice de potencia entre la morfina parenteral y oral es de 1:6. Tras dosis múltiples, el índice de potencia se reduce a 1:2 o 1:3. Posiblemente, por una mayor producción de M6G.

Es preciso mencionar que hasta un 10% de la población caucásica presenta una deficiencia de esta enzima por lo que estos sujetos (metabolizadores lentos) tendrán menos efectos farmacológicos y menor eficacia terapéutica rápidamente en el SNC. El fentanilo y derivados (sufentanilo, remifentanilo) se caracterizan por su gran potencia (de 50-150 veces más que la morfina) y baja cardiotoxicidad, al ser muy liposolubles y penetrar rápidamente en el SNC. Son fármacos de elección para anestesia y en las unidades de cuidados intensivos o reanimación. La buprenorfina se metaboliza por el citocromo CYP3A4 hepático en norbuprenorfina. Dada su baja biodisponibilidad oral, se administra por vía parenteral, sublingual y en forma de parches transdérmicos. Su elevada unión al receptor y semivida de eliminación prolongada permiten, en el tratamiento de mantenimiento de la dependencia de opioides.

#### 1.4.6. Principales fármacos opioides.

##### a. Morfina:

Es el opioide más representativo, su posición en la escalera de la OMS es en el dolor severo, la hidrosolubilidad facilita su administración por cualquier vía aunque, la duración del efecto, sobre todo tras la administración intravenosa, sea breve. Existen formas para administración oral de liberación sostenida que, aunque requieren unas tres horas para alcanzar su máxima concentración mantienen el efecto analgésico durante 8-12 horas. Aunque la morfina se elimina fundamentalmente por vía hepática, en la insuficiencia hepática se conserva este proceso metabólico por lo que sus propiedades no se modifican de forma significativa; sin embargo, puesto que los metabolitos son excretados vía renal, en la insuficiencia renal se acumulan y se ha relacionado con EA.

El intervalo de dosis con la morfina oral de liberación inmediata es de cuatro horas Se recomienda un intervalo de 4-6 h. La morfina de liberación retardada alcanza su máximo efecto a las 3 o 4 horas y se mantiene hasta 8 a 12 horas. Por vía i.v. su efecto se alcanza en pocos minutos, pero su duración es solo de 2 o 3 horas. Por vía subcutánea se emplea como vía alternativa en cuidados paliativos y especialmente en la situación terminal. La morfina se presenta en ampollas al 1% y 2% de 10 y 20 mg respectivamente, comprimidos de liberación inmediata de 10 y 20 mg, y comprimidos y capsulas de liberación retardada de 5, 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg.

Si el aclaramiento renal disminuye, como sucede en el anciano, aumenta la potencia de las drogas y el riesgo de toxicidad. En la mayoría de ancianos es útil la regla "empezar con dosis mas bajas y aumentar lentamente" puesto que generalmente responden 3-4 veces con mayor intensidad. En sujetos con función cognitiva, hepática, y renal normales, normonutridos, y con buen estado general, puede comenzarse con dosis solo ligeramente inferiores a las recomendadas en adultos jóvenes (0.5-1 mg/kg/24horas) bajo una estricta supervisión medica. Esta dosis debe reducirse a 2.5-5 mg/4 horas en el anciano frágil y en pacientes con mal estado general, y a 2.5 mg o menos/4 horas si existe insuficiencia renal o cirrosis. Puede valorarse aumentar también el intervalo de la dosis.

Como regla general, debe comenzarse con preparados de vida media corta. La dosis se aumentara un 25% si el paciente refiere dolor leve, un 50% si es moderado, y un 100% si es severo. La dosis nocturna no debe interferir con el sueño, lo que se soluciona aumentando un 50-100% la ultima dosis antes de acostarse o, mejor, con un preparado de liberación retardada. En fases iniciales, el paciente/familia debe saber que puede no conseguirse una analgesia completa hasta alcanzar una determinada dosis (período de

adaptación 23 días, hasta 34 semanas, en pacientes con dolor que aumenta con el movimiento, muy ansiosos o deprimidos).

Una vez conseguido el control del dolor, se pasara a preparados de liberación retardada cada 12 horas (se suma la dosis diaria y se divide entre dos), pues facilitan el cumplimiento. La última dosis del preparado de liberación inmediata debe coincidir con la primera dosis del de absorción lenta (comienzo de acción en 1 hora). Se recomiendan dosis de rescate con morfina de liberación inmediata (30% de la dosis del preparado de liberación sostenida), o el empleo de analgésicos no opiáceos.

La vía a elegir depende del paciente, del proceso causante del dolor, cualquiera de las vías disponibles estará en función de los criterios médicos. La vía oral es la preferida para algunos autores al ser recomendada por la OMS como primera alternativa. La formulación subcutánea es especialmente útil por su fácil acceso con una absorción rápida (comienzo de acción a los 10-15'). La vía intravenosa se reserva para casos agudos, presentando el inconveniente de una mayor toxicidad al producir rápidos picos plasmáticos (comienzo de la acción a los 5'). La vía rectal es una alternativa a la parenteral cuando no existe personal cualificado. Las tabletas de preparados de liberación sostenida deben colocarse próximamente a la zona anal, lo cual evita el fenómeno de primer paso, ya que en la parte superior el drenaje venoso es dependiente del sistema portal. Tiene el inconveniente de su absorción errática, siendo imprescindible que el recto este limpio. Si la mucosa rectal esta seca, lubricar con 5-10 ml de agua templada instalada con una jeringuilla. Las técnicas epidural e intratecal se emplean en función de las características del paciente y el tipo de dolor, o cuando la cantidad de opioide requerido para el control del dolor produce EA intratables. Los inhibidores de la MAO, los neurolépticos, los hipnóticos, el alcohol y los relajantes musculares intensifican los efectos depresores de la morfina y otros opioides, incrementando sus EA. Puesto que la morfina favorece la liberación de hormona antidiurética, puede reducir la eficacia de los diuréticos. Recuérdese también que al incrementar la contracción del esfínter vesical, puede originar retención urinaria especialmente en los prostáticos; este efecto es revertido por naloxona. La dexanfetamina, la hidroxizina, los antidepresivos tricíclicos y los antagonistas del calcio pueden incrementar la analgesia de la morfina.

#### **b.Fentanilo:**

La formulación en parche, esta indicado en el DC relativamente estable, y su posicionamiento en la escalera analgésica de la OMS es el dolor severo. El parche se aplica cada tres días. Precisa 12-18 horas para conseguir una analgesia adecuada al inicio del tratamiento y existe una limitación de dosis debida a la piel disponible. Hay que

colocar el parche en un área seca sin vello, mantenerlo apretado durante 30 segundos, fijar bien los bordes y procurar una alternancia cutánea en su colocación. Al inicio tarda aproximadamente 12 horas en ser efectivo y pueden transcurrir 3 o 4 días hasta alcanzar niveles estables, por lo que debe mantenerse la analgesia previa durante 24 horas. Los aumentos de dosis deben ser de 25 mcg cada 72 horas. Si es necesario emplear dosis de rescate se hará con morfina de liberación rápida o subcutánea o fentanilo en forma de citrato absorbible. La dosis inicial será de 200 microgramos ajustándose la dosis de manera individual hasta conseguir la analgesia adecuada. Debe cambiarse cada 72 horas, rotándose el lugar de colocación para evitar dermatitis de contacto y los cambios en los niveles séricos por depósitos cutáneos (colocar en parte superior del tronco y brazo, zona sin vello). En pacientes tratados previamente con opioides (morfina) sin control adecuado del dolor se dará la noche anterior la última dosis de liberación lenta antes de acostarse, se coloca el parche en la dosis de conversión y se pautará medicación de rescate con morfina de liberación rápida, un 20% de las necesidades diarias o citrato de fentanilo transmucoso. Si a las 72 horas no hay un buen control del dolor se aplicará un nuevo parche con una dosis superior con la medicación de rescate.

El fentanilo transdérmico ha demostrado ser tan efectivo como la morfina subcutánea manteniendo una tasa similar de EA (quizás menos estreñimiento y somnolencia diurna, aunque más trastornos del sueño nocturnos), mostrando un excelente cumplimiento por parte de los pacientes. Presenta la ventaja de su cómoda prescripción y ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del DC. Inicialmente el dolor debería controlarse con morfina y una vez conseguido pasar a la dosis equianalgésica de fentanilo. Tiene un mejor perfil para el control del dolor neuropático que otros opioides. Los pacientes con mínima grasa subcutánea pueden no ser candidatos a esta estrategia pues la medicación no se absorbe adecuadamente. Las concentraciones séricas pueden aumentar 1/3 con la fiebre o calor externo, lo que exige un ajuste de dosis. Los EA del fentanilo transdérmico parecen ser similares al resto de opioides, aunque parecen existir algunas ventajas. En general es bien tolerado en pacientes que reciben opioides de forma crónica. La incidencia de hipoventilación respiratoria es baja (2%). Las náuseas son frecuentes pero transitorias (23%). En un 10% de los casos aparece boca seca, astenia, sudoración y somnolencia.

Un 4% de los pacientes presentan reacciones tóxicas cutáneas. La menor incidencia de estreñimiento es una gran ventaja para los pacientes. Se estima en 35% de los casos incluso sin el uso de laxantes como profilaxis. La sedación es transitoria y a largo plazo se comprueba una disminución de la somnolencia con respecto a la morfina oral. Estas circunstancias contribuyen a la calidad de vida. Se ha descrito algún caso de delirium.

### **c. Buprenorfina:**

Se emplea por vía sublingual a dosis de 200-400 mg cada 6-8 horas. La buprenorfina de liberación transdérmica se recomienda para el dolor de moderado o grave oncológico y dolor severo dentro de la escalera de la OMS, así como en pacientes que no responde a analgésicos no opioides. Con la buprenorfina existe un riesgo de depresión respiratoria muy bajo ya que existe efecto techo para la depresión respiratoria. En ratas a dosis superiores de 0,10 mg/kg se observó depresión respiratoria, aunque con efecto máximo inferior al encontrado con morfina y con duración del efecto, a dosis de buprenorfina (10 mg/kg), inferior que con morfina (dosis de 0,30-30 mg). En humanos también se ha demostrado este efecto techo para la depresión respiratoria (Walsh, et al. 1994). Aplicar un parche cada 72 h. En pacientes que no han tomado previamente tratamiento con opioides seleccionar el parche con la concentración más pequeña, dosis de 17.5 ó 35 mg/h. En pacientes que ha tomado previamente opioides debemos tener en cuenta la Tabla de conversión, a través de la dosis media.

No es necesario ajuste de dosis en pacientes ancianos o en insuficiencia renal. La buprenorfina no tiene efecto techo para la analgesia en humanos. Esta contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de sus excipientes, con dependencia a opioides o en tratamiento para la abstinencia de opioides. Alteraciones en las que las funciones y centro respiratorio estén gravemente dañadas o puedan estarlo. Pacientes que estén recibiendo tratamiento con fármacos inhibidores de la MAO o que los hayan tomado en las últimas 2 semanas. Pacientes con miastenia gravis, con delirium tremens, embarazo. No se debe administrar con otros opioides, anestésicos, hipnóticos, sedantes, antidepresivos, neurolepticos, y todos los fármacos que depriman la respiración y el sistema nervioso central. Esto es también aplicable al alcohol. Si se administra conjuntamente con inhibidores del CYP 3A4: antidepresivos: fluoxetina, norfluoxetina, fluvoxamina; antiinfecciosos: eritromicina, metronidazol, norfloxacin, fluconazol, ketoconazol; medicamentos para VIH, saquinavir; anticonceptivos orales: gestodeno; antiarrítmicos: amiodarona; antiulcerosos: omeprazol, la eficacia puede verse intensificada. Si se administra conjuntamente con inductores del CYP 3A4: antiepilépticos: carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, primidona; corticoides: dexametasona; antiinfecciosos: rifabutina, rifampicina, la eficacia puede estar disminuída.

### **d. Oxidodona:**

En el escalón analgésico se posiciona dentro del concepto de dolor moderado-severo. La potencia antinociceptiva de oxidodona depende de la vía de administración. La oxidodona administrada subcutánea e intraperitoneal es entre 2 y 4 veces más potente que la morfina sobre una base molecular. Sin embargo, la morfina es 14 veces más eficaz que oxidodona

tras la administración intratecal. La mayoría de estudios recomiendan una ratio 2:1 de morfina: oxicodona. La eficacia de oxicodona por vía intramuscular nos indica que 10 mg de oxicodona son equipotentes a 100 mg de meperidina. La potencia analgésica de oxicodona en dolor por cáncer es entre 2/3 y 3/4 la de morfina y 10 veces la de codeína, tras la administración intramuscular. Los comprimidos de liberación retardada conservan un inicio de acción precoz en comparación con morfina de liberación retardada. La mayoría de pacientes refieren efectos analgésicos al cabo de 1 h de su administración. Es interesante observar que la absorción de oxicodona de liberación controlada ocurre mediante dos velocidades independientes: una absorción rápida de 0,6 h de vida media, y una absorción lenta con una vida media de 7 h. Esta absorción bifásica se debe al mecanismo en dos fases del sistema de liberación.

Los EA son superponibles a los de los demás opioides. Estudios recientes mencionan que la mayoría de efectos indeseables son digestivos y neurológicos, sensación de inestabilidad. Sin embargo, la impresión clínica es que oxicodona tiene un perfil de EA algo inferior en comparación con otros opioides. La presencia de náuseas y vómitos ha sido menor en estudios en dolor postoperatorio, mientras que otros estudios al respecto no han mostrado diferencias con morfina. En dolor oncológico parece que aparecen náuseas con menor frecuencia utilizando oxicodona en comparación con morfina. Sin embargo, la frecuencia de estreñimiento fue superior en pacientes que tomaban oxicodona. En pacientes con cáncer parece que la frecuencia de EA como cefalea es también menor con comprimidos de liberación controlada que con oxicodona de liberación inmediata.

El potencial adictivo de oxicodona es similar al observado con morfina. Se emplea a dosis de 20-40 mg / 12 horas en formulación retardada. En humanos la potencia analgésica de oxicodona se ha estudiado en dolor oncológico, neuralgia postherpética y dolor musculoesquelético crónico (osteoartritis y DL crónico). Puede ser empleada también como una buena alternativa a morfina en dolor oncológico dado que no presenta efecto techo en las formulaciones de oxicodona como fármaco único, y debe considerarse por lo tanto un buen fármaco para efectuar una rotación de opioides en busca de menos EA a igual eficacia analgésica. La alta biodisponibilidad oral hace que oxicodona sea un fármaco adecuado para la administración oral a pacientes con cáncer. También se ha empleado en infusión continua subcutánea (hasta 1.300 mg/día) en pacientes oncológicos. Puede emplearse por la vía subcutánea de manera segura en mezclas que contengan dexametasona, haloperidol, lorazepam o metoclopramida, entre otros fármacos. No se han observado interacciones farmacológicas con antidepresivos tricíclicos. No se recomienda su uso por la vía sublingual dado su perfil de liposolubilidad.

En general, su empleo en DC no maligno requiere las mismas precauciones que el uso de morfina y otros agonistas opioides. Las dosis equipotentes de oxycodona y morfina se equilibran con la administración prolongada, llegando a una potencia analgésica de 1:1. En insuficiencia hepática se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de oxycodona son más elevadas (entre 40 y 90%) y que la eliminación se prolongó en 2 h. Por el contrario, en estos pacientes las concentraciones de oximorfona fueron inferiores. Ello indica, pues, que la influencia del fallo hepático en la biodisponibilidad de oxycodona oral es escasa. Como norma general se recomienda iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada. En presencia de insuficiencia renal oxycodona sólo se produce una elevación de 1 h en la vida media de eliminación en pacientes con deterioro de la función renal. En contraste con morfina nos encontramos con una prolongación de la vida media de los glucurónidos

### **1.5. USO CLÍNICO DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS OPIOIDES EN DL CRÓNICO**

El uso de opioides en DC de origen musculoesquelético vertebral ha generado polémica en la literatura científica tanto por la falta de datos concluyentes en medicina basada en la evidencia así como por los mitos y miedos secundarios a la posible adicción. A pesar de ello los opioides pueden ser eficaces y seguros si se utilizan adecuadamente. Su indicación es dolor moderado severo que no haya respondido a otros fármacos. Es necesario una evaluación completa del paciente desde el punto de vista físico, psíquico y social previa al inicio del tratamiento con opioides. Se debe elegir adecuadamente el tipo de opioide a administrar, la vía de administración, las dosis, y la monitorización. No todos los dolores vertebrales responden a los opioides, por lo que se recomienda realizar una fase de ensayo de una duración aproximada de un mes (Kalso et al. 2007) donde la falta de respuesta analgésica eficaz tiene un valor predictivo de no respuesta. Así mismo el período de un mes permite establecer el perfil de tolerabilidad y seguridad del opioide en el paciente.

Los opioides han demostrado eficacia analgésica a corto plazo tanto en modelos de dolor nociceptivo como en dolor neuropático. Las revisiones sistemáticas afirman que los opioides tienen mayor eficacia a corto plazo que placebo. La mejoría de la funcionalidad y la mejora de la calidad de vida no han sido claramente demostradas. Faltan datos de eficacia de los opioides a largo plazo. Se piensa que pueda haber una pérdida de eficacia a largo plazo debida a tolerancia y a hiperalgesia. Existen ensayos clínicos en monoterapia con opioides en DC lumbar en los que se han utilizado las siguientes moléculas: hidromorfona, oxycodona, fentanilo, morfina, tapentadol y donde se ha evidenciado la diferencia de eficacia frente a placebo, en estos estudios se incluyen pacientes con DC lumbar con y sin radiculopatía, siendo eficaz en ambos grupos. También hay estudios que comparan eficacia y tolerabilidad de dos

opioides entre sí, pero estos estudios han sido criticados por no ofrecer información para la elección concreta. Los distintos autores recomiendan la selección del opioide en base a las comorbilidades y preferencias de los pacientes con referencia al perfil de EA que puedan producir los fármacos. La evaluación de la efectividad a largo plazo debería de ser analizada no en base a ensayos clínicos dada la carencia de ellos sino en base a registros de datos de los sistemas de salud nacionales en los que las variables de eficacia no fuesen solamente la disminución del dolor y la funcionalidad sino que incluyesen variables económicas y laborables.

Las dosis iniciales de los opioides se establecerán según las comorbilidades de los pacientes (insuficiencia renal, enfermedad pulmonar, insuficiencia hepática, entre otros), y en relación con la experiencia previa a fármacos opioides (tolerabilidad, escalonado desde un segundo escalón terapéutico). Siempre que se decida cambiar de fármaco debemos usar las Tablas de equianalgesia (Tabla 8).

FARMACO	VIA	INTERVALO TERAPEUTICO	DOSIS RECOMENDADA INICIAL*	DOSIS EQUIVALENTE MORFINA ORAL
FENTANILO TTS	Transdérmica	Cada 72 horas	12/25 mcg	30/60 mg
BUPRENORFINA TTS	Transdérmica	Cada 72 horas	35 mcg	30 mg
MORFINA LIBERACION SOSTENIDA	Oral	Cada 8-12 horas	10 mg cada 12 horas	
OXICODONA LIBERACION SOSTENIDA	Oral	Cada 12 horas	10 mg cada 12 horas	30 mg
TAPENTADOL LIBERACION SOSTENIDA	Oral	Cada 12 horas	50 mg cada 12 horas	40 mg
HIDROMORFONA LIBERACION SOSTENIDA OROS	Oral	Cada 24 horas	4 mg cada 24 horas	20 mg

Tabla 8. Dosis iniciales de opioides orientativas más comunes-

Se recomienda una fase de titulación (que en caso de pacientes ancianos la dosis inicial será menor y el escalonado de dosis más lento) donde desde dosis bajas se aumentará de forma progresiva hasta encontrar o bien la dosis eficaz o aquella dosis en la que el balance de eficacia y EA sea lo suficientemente tolerable. Posteriormente el paciente pasaría a una fase de mantenimiento donde se realizaría un seguimiento periódico tanto de la eficacia analgésica y de funcionalidad, como de los EA y de si apareciesen conductas aberrantes.

## 1.6. USO CLÍNICO PRINCIPIOS ACTIVOS NO OPIODES EN DL

### a. Antiepilépticos:

Los antiepilépticos están incluidos en la mayoría de las guías (Moulin et al. 2014) de dolor neuropático como primera línea de tratamiento al mismo nivel que los antidepresivos. Son fármacos que han demostrado eficacia en monoterapia y algunos en terapia combinada. De los que presentan mayor evidencia científica son: pregabalina y gabapentina. Aunque son química y farmacológicamente parecidas presentan una serie de diferencias que deberían tenerse en cuenta a la hora de elegir una u otra en un paciente determinado o en una situación concreta. La potencia anticonvulsivante de pregabalina es de 3 a 10 veces superior a gabapentina y mayor duración de acción con un rango de dosis menor que gabapentina. Pregabalina alcanza dosis óptima desde el principio y presenta mayor efectividad terapéutica con un mejor perfil de coste-efectividad y de coste-utilidad.

Pregabalina es un fármaco neuromodulador que actúa selectivamente sobre la unidad alfa-2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje lo que reduce la excitabilidad neuronal asociada a la epilepsia, al dolor neuropático y al trastorno de ansiedad generalizada. Está indicada en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria, en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central y en el tratamiento de la ansiedad generalizada. Es una molécula ampliamente estudiada en ensayos clínicos (Pérez, Margarit y Gávez, 2011) diseñados específicamente para dolor neuropático en el que se han incluido modelos de DL radicular (Baron et al. 2010). El mecanismo de acción es nuevo, puesto que utiliza como diana los canales de calcio voltaje dependientes en su subunidad alfa-2-delta. Actúa bloqueando los canales de calcio (Perret y Luo, 2009) dependientes del voltaje y activados por alto voltaje mediante un mecanismo de acción selectivo y original: se unen de modo específico y con elevada afinidad a la subunidad 2 alfa-delta de estos canales de calcio. Esta unión produce una disminución de la capacidad funcional de los canales tipo P/Q presinápticos y, en consecuencia, se reduce la entrada de calcio y la liberación de neurotransmisores excitadores. Un dato relevante de los estudios con pregabalina es que incluso a dosis elevada, reduce la captación de calcio hasta un valor máximo del 30-40% del control, lo que corresponde con una reducción de la liberación de noradrenalina o glutamato en un 20-30%. Se absorbe muy rápidamente con un Tiempo máximo (Parámetro farmacocinético que representa el tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima del fármaco en la sangre después de su administración por una vía extravascular) menor o igual a una hora, y tiene una biodisponibilidad muy elevada más del 90%. Penetra de forma rápida y extensa en el Sistema Nervioso Central (SNC). Su metabolismo en humanos es insignificante, inferior al 2% y la vida media de eliminación es de 6,3% a 9,1%. Posee cinética lineal, con lo cual la concentración sérica y la dosis administrada mantienen una relación estrecha y permite el

obviar la monitorización de las concentraciones séricas de pregabalina en la práctica médica habitual. No posee interacciones farmacológicas con otros fármacos antiepilépticos, ni con anticonceptivos orales, ni diuréticos, ni hipoglucemiantes orales o insulina. Precisa de ajuste de dosis en insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min.

Se han publicado de forma completa dos ensayos controlados y aleatorizados en los que se evaluó la eficacia y la tolerabilidad de pregabalina en pacientes con DL (Freyenhagen et al. 2009). En uno de ellos se evaluó la eficacia y tolerabilidad en un diseño doble ciego de 12 semanas los tratamientos con pregabalina, celecoxib o la combinación de ambos en pacientes con DL crónico secundario a prolapso discal, espondilosis lumbar y/o estenosis raquídea. La combinación de ambos fue más eficaz que cualquiera de los dos tratamientos. Los EA más frecuentes de estos fármacos son: somnolencia, ganancia ponderal, mareos, y edema. Es frecuente no alcanzar dosis de pregabalina eficaces por miedos a los EA.

Las dosis medias eficaces en radiculopatía lumbar con pregabalina en monoterapia fueron de 187 mg +/-106 y en terapia combinada de 191 mg +/-107 (Saldaña, Navarro, Pérez, Más-Ramón y Rejas, 2010). La titulación de gabapentina es complicada, precisando de inicio de dosis muy bajas con progresivo aumento (periodo unas 6-8 semanas). Otros antiepilépticos como topiramato, lacosamida, lamotrigina y oxcarbazepina tienen perfiles más desfavorables de eficacia o tolerabilidad, pero deben ser considerados en dolor neuropático refractario a primeras líneas de tratamiento o en aquellos casos en que el fármaco presente un beneficio para el paciente (Finnerup et al. 2015).

CARACTERÍSTICA	PREGABALINA	GABAPENTINA
Absorción	Mayor 2-3 ves mas rápida lineal	Menor, Mas lenta Saturable y no lineal
Biodisponibilidad	Proporcional a la dosis >90%	No lineal 66-33%
Variabilidad intra e interindividual (concentración)	9.3-16.8%	22.5-27.6%
Ajuste de dosis Pauta de dosis	Rapido y comodo CADA 12 HORAS	Lento CADA 8 HORAS
Interacciones farmacologicas	Menos probable	Más probable
Potencia basada en concentraciones séricas	2.5 veces mas potente	Menos potente

Tabla 10. Principales diferencias entre gabapentina y pregabalina.

## **b. Antidepresivos:**

Los antidepresivos tienen eficacia en dolor neuropático y están incluidos en los esquemas terapéuticos de las guías internacionales para el tratamiento del dolor (NICE, 2009) neuropático (Lee, Gupta, Price y Barnowski, 2013). Su eficacia en DC lumbar es independiente de la eficacia en la mejora del estado del ánimo. En los últimos diez años se han publicado cinco revisiones sistemáticas sobre la eficacia de los antidepresivos en DC lumbar que incluyen 13 estudios publicados. Los resultados de dichos análisis promulgaban una evidencia no clara del efecto analgésico de los antidepresivos en DC lumbar. Los antidepresivos reducían de manera significativa el dolor en un metanálisis de Salerno et al (2002) de pacientes con DC lumbar y dolor cervical comparado con placebo aunque el beneficio era muy bajo sin mejoría de la funcionalidad. En las guías terapéuticas de DC lumbar no específico de NICE se recomendaban en aquellos pacientes con DC lumbar que no hubiesen experimentado suficiente alivio con otros fármacos. A pesar de ello existe cierta confusión metodológica en la literatura, dado que se incluyeron estudios de varios antidepresivos con afinidad receptorial diferente, y algunos de los estudios se realizaron con metodología previa al consenso de *Initiative on Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT) del 2002. Posteriormente se han realizado ensayos clínicos con la metodología apropiada con duloxetina que ha demostrado efecto analgésico en DC lumbar (Owen et al. 2013).

Los antidepresivos forman un grupo farmacológico heterogéneo. Históricamente se utilizaron los antidepresivos tricíclicos que tenían efectos anticolinérgicos como sedación, boca seca, visión borrosa, ganancia de peso y retención urinaria; así como efectos histaminérgicos, somnolencia y dopaminérgicos como hipotensión ortostática.

Actualmente los antidepresivos que presentan un perfil más favorable de toxicidad y eficacia son los duales (que inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina). De entre ellos duloxetina y venlafaxina. Duloxetina es un fármaco antidepresivo que inhibe selectivamente la recaptación de serotonina y de noradrenalina de administración oral. Es un potente inhibidor que presenta alta afinidad por los transportadores de recaptación noradrenergicos y serotoninérgicos. No parece modular directamente la función dopaminérgica y carece de actividad significativa por los receptores histaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. Es una molécula que presenta una farmacología especial. Se administra como un único enantiómero.

Existe una variabilidad interindividual en la farmacocinética de entre un 50-60%, debida al sexo, edad, consumo de tabaco y metabolismo mediado por el CYP2D6. Tras la toma oral alcanza su concentración plasmática máxima a aproximadamente a las 6 horas. Su biodisponibilidad tras la administración oral oscila entre un 32 y un 80%. La administración concomitante con alimentos disminuye la absorción en aproximadamente un 11% y retrasa la concentración máxima de 6 a 10 horas. Estos cambios no tienen relevancia clínica. Se fija a

proteínas en alta proporción, uniéndose tanto a albúmina como a alfa-1-glicoproteína ácida. Se metaboliza a nivel hepático mediante las enzimas CYP1A2 y CYP2D6 dando lugar a metabolitos farmacológicamente inactivos. Posteriormente sufre conjugación. La semivida de eliminación de duloxetina tras la administración oral es de 12 horas, con variaciones que oscilan de las 8 horas a las 17 horas. El aclaramiento plasmático es de 101 l/h con un rango entre 33 y 261 l/h. Contraindicaciones de duloxetina: tomadores de IMAO no selectivos pueden precipitar un síndrome serotoninérgico, dado la vida media de duloxetina deben transcurrir al menos cinco días desde la interrupción del tratamiento con duloxetina y el inicio del tratamiento con un IMAO. Con los inhibidores reversibles como moclobemida, este efecto es menor, pero se recomienda su evitación. No debe usarse conjuntamente con aquellos fármacos inhibidores potentes de la isoenzima CYP1A2 como fluvoxamina o ciprofloxacino dado que da concentraciones plasmáticas elevadas de duloxetina.

Los EA más frecuentes fueron náuseas, somnolencia, mareos, estreñimiento y fatiga. Tras suspender bruscamente duloxetina se han comunicado casos de síntomas de discontinuación como mareo, náuseas, insomnio, dolor de cabeza y ansiedad. Por lo cual todo tratamiento que vaya más allá de una semana rebajar paulatinamente las dosis. Puede afectar la resistencia uretral, apareciendo en un 1% retención urinaria en varones. Este efecto secundario es el que ha llevado a la utilización en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo en la mujer. Puede aparecer aumento de las cifras de glucemia durante el tratamiento pero sin significación clínica. Hay que usar con precaución en aquellos pacientes con manía, trastorno bipolar y/o convulsiones. Se han descrito casos de midriasis asociadas al tratamiento con duloxetina, se recomienda mantener vigilancia en glaucoma de ángulo estrecho. En pacientes de edad avanzada se han comunicado casos de hiponatremia. Aunque tiene pocos efectos a nivel cardíaco se recomienda control tensional en aquellos pacientes con hipertensión arterial o cardiopatía.: la dosis inicial está entre 30 ó 60 mg, no encontrándose beneficio mayor a dosis superiores de 60 mg (aunque un grupo pequeño de pacientes podrían beneficiarse de forma individual de un ajuste de dosis hasta 90 mg). La eficacia máxima se obtiene a los dos meses, si no hay respuesta después de este tiempo debe valorarse el cambio. Existen varios ensayos que avalan la eficacia, la rapidez de aparición de efecto clínico (10 días-15 días) y la baja tasa de EA en este tipo de pacientes. La indicación en Europa es polineuropatía periférica dolorosa de origen Diabético, pero en Estados Unidos está autorizada la indicación en DC lumbar.

### **c. Anestésicos locales:**

El uso de lidocaína en parches al 5% en DC lumbar, un anestésico local cuya presentación tiene la indicación autorizada en neuralgia postherpética ha sido evaluado en dos estudios: en uno disminuían las características del dolor neuropático en los pacientes de DL y este efecto se

mantenía incluso al finalizar el tratamiento; en el otro estudio donde se añadía al tratamiento pre-existente, lidocaína en parches en pacientes con DL sin radiculopatía permitía una mejoría del dolor y de la funcionalidad. A pesar un estudio reciente Javeria et al (2012) parece no encontraron diferencias entre el uso de lidocaína en parche y el placebo en la efectividad para la reducción del dolor, creyendo que el mismo uso del parche ejerce un efecto placebo por sí mismo muy potente en estos enfermos de de DC lumbar. El uso en parche es "off label".

#### **d. Relajantes musculares:**

Los relajantes musculares incluyendo los benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos se han usado en DL tanto agudo como crónico. La ciclobenzaprina es el mejor estudiado de esta categoría. Comparte una estructura molecular similar a los antidepresivos tricíclicos, pero su mecanismo de acción es desconocido presentando interacción con el receptor de noradrenalina tanto en su efecto analgésico como en los EA y con fijación a nivel espinal y supraespinal. En una revisión de 21 ensayos clínicos se demostró que ciclobenzaprina era más eficaz que placebo en el alivio del dolor agudo y de los espasmos musculares pero pocos estudios han explorado la eficacia a largo plazo. Tizanidina es un agonista adrenérgico alfa-dos que actúa sobre las interneuronas a nivel espinal. A pesar de que existe una falta de datos que soporten la eficacia a largo plazo en el manejo del DC la evidencia sugiere que Tizanidina puede ser útil en particular en el dolor miofascial lumbar (Kroenke, Krebs y Bair, 2009). En 2003 una revisión Cochrane concluyó que los relajantes musculares eran eficaces en el alivio de síntomas del DC lumbar pero con una alta tasa de EA como mareos, sedación y otros efectos del SNC pero posteriormente en la literatura se recomienda su uso en dolor agudo lumbar y cervical no específico, no recomendándose en DC. Si se utiliza debería usarse con precaución ante la falta de eficacia, el riesgo de abuso potencial y de acumulación de metabolitos activos.

### **1.7. ASPECTOS GENÉTICOS DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR**

Una constante de la farmacoterapia es la forma variable como las personas responden a los medicamentos. Siempre que se emplean fármacos (Isaza et al. 2009) en humanos se encuentran grupos que responden según la manera esperada, otros con falta de eficacia y en algunos con efectos indeseables o toxicidad que superan los beneficios. La respuesta a los fármacos varía de forma importante de unos individuos a otros en función de factores relacionados con el paciente, la enfermedad y su tratamiento. Dentro de los factores relacionados con el paciente podemos distinguir tres tipos: fisiológicos (sexo, edad, embarazo, entre otros) ambientales (dieta, ejercicio, hábito de fumar, alcohol, entre otros) y genético (Figura 14).

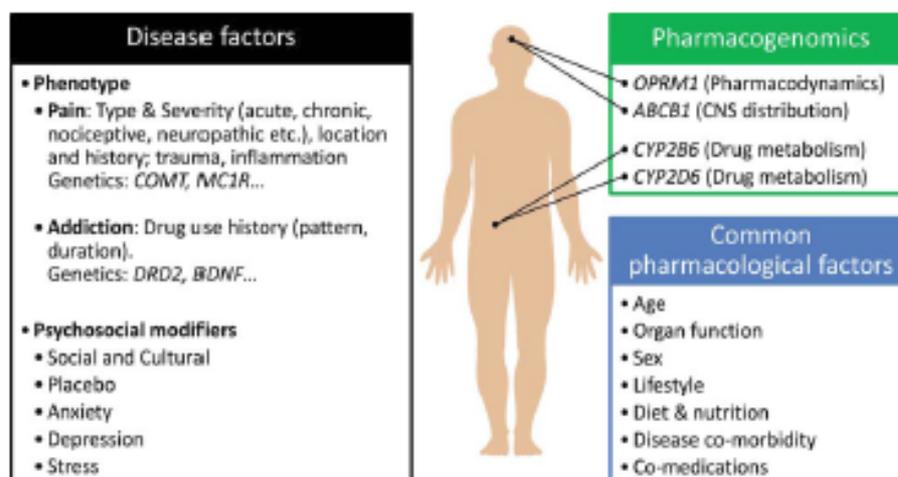


Figura 14. Factores que influyen en la respuesta a opioides (adaptado de Somogyi, Collier y Barrat, 2015).

De forma empírica es bien conocida la gran variabilidad individual a la respuesta a analgésicos. La variabilidad en la eficacia del fármaco puede tener una variabilidad entre el 2-10 veces hasta más de 100 veces en individuos de la misma familia (Kapur et al. 2014). Esta variabilidad se intenta explicar en base a variaciones farmacodinámicas de la interacción del fármaco con el receptor y la generación de la señal intracelular, así como a factores farmacocinéticos que afectan tanto al metabolismo, como a la eliminación con impacto en la relación entre la dosis de fármaco y las concentraciones sérica estables. Además la aparición del fenómeno de tolerancia, mediado por mecanismos dinámicos y cinéticos puede tener un papel significativo en la variabilidad de la respuesta. La demostración de que la genética juega un papel en la respuesta a fármacos ha avanzado de forma importante en dos sentidos:

a) Heterogeneidad genética de los pacientes: dentro de gran identidad de especie, cada ser humano es genéticamente único y está dotado de variantes genéticas que lo diferencian de los demás. La impronta genética de cada individuo determina su forma como se relaciona con los fármacos: la velocidad y la magnitud con que los absorbe, distribuye y elimina, así como la intensidad y el tipo de respuesta de su organismo al medicamento. La sumatoria de las variantes genéticas es lo que hace a cada individuo un ser único e irrepetible. Desde el punto de vista evolutivo, tales diferencias son una seguridad biológica porque funciona como reserva de supervivencia, en la medida que facilitan la adaptación de la especie en su conjunto a un entorno cambiante.

b) Heterogeneidad genética de la enfermedad: Cada vez existe mayor evidencia a: 1) Que prácticamente todas las enfermedades caracterizadas actualmente como entidades únicas,

realmente son conjuntos de subtipos de la enfermedad que comparten rasgos clínicos, paraclínicos y hasta histopatológicos, pero que se diferencian a nivel molecular, dependiendo de los genes que se expresan o dejan de expresar en cada subtipo. De la enfermedad conceptualizada a nivel de células, órganos y sistemas, se ha pasado a la enfermedad caracterizada en términos de moléculas y genes, y es el patrón genético expresado el que determina en última instancia el éxito o fracaso de un tratamiento. 2) Que prácticamente todas las enfermedades comunes son de naturaleza multifactorial, fruto de la concurrencia de factores genéticos y ambientales, con importancia relativa de cada uno de ellos, de tal forma que en algunas enfermedades los factores externos parecen más importantes, mientras en otras priman los factores internos.

Los factores genéticos pueden provocar diferencias en la velocidad de metabolismo de los fármacos, diferencias en el transporte a través de las membranas celulares y en la susceptibilidad de los receptores. Las diferencias genéticas llegan a explicar entre el 20 y el 95% de la variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos. En la práctica, la mayor parte de estas diferencias son cambios en un sólo nucleótido (SNP) en la secuencia de un gen (.).

### **1.7.1. Farmacogenética y farmacogenómica del dolor**

Los genetistas han utilizado el término genoma desde hace más de 70 años para referirse a toda la información genética contenida en el conjunto de cromosomas de un organismo. Desde el punto de vista más funcional, también se puede definir el genoma como el conjunto de todos los genes, secuencias reguladoras y otra información contenida dentro de las regiones no codificantes del ADN de un organismo. Sin embargo, el término genómica es relativamente reciente. La genómica comprende el estudio del contenido, organización, función y evolución de la información genética contenida en un genoma completo. A medida que se fueron obteniendo mapas más detallados y se disponía de mayor número de secuencias de genomas, la genómica se dividió, a su vez, en dos ramas principales: la genómica estructural, que estudia la organización y determina la secuencia de la información genética contenida en un genoma, y la genómica funcional, que analiza la función de las secuencias determinadas por la genómica estructural. La genómica funcional incluye el análisis del transcriptoma (conjunto completo del ARN transcritos a partir de un genoma) y del proteoma (conjunto completo de proteínas codificadas por el genoma). Hoy en día, las técnicas de hibridación de chips de ADN, junto con la transcriptómica y la proteómica, permiten la monitorización de la expresión de los genes de un organismo en varias fases de crecimiento y desarrollo o en respuesta a cambios

ambientales. Esta información se interpreta dentro del genoma como un todo, relacionando el genoma con la bioquímica y el metabolismo, y cómo interaccionan entre sí y con el ambiente.

Las disciplinas que estudian las relaciones entre los genes y la respuesta a fármacos son la farmacogenética y la farmacogenómica. Ambas tienen como objetivo la creación de fármacos a la medida de cada paciente, y pueden, al identificar factores genéticos que influyen sobre la absorción, metabolismo, excreción y acción de los fármacos a nivel de dianas, minimizar sus EA y aumentar su eficacia. La Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) define la farmacogenética como el estudio de la influencia de las variaciones en la secuencia del ADN sobre la respuesta a fármacos y la farmacogenómica como un concepto más amplio, como la investigación de las características de las variaciones del ADN y el ARN en relación con la respuesta a fármaco. La farmacogenética es, por tanto, un apartado de la farmacogenómica.

En genomas grandes como los humanos, el mapa genético basado únicamente en genes no es lo bastante detallado. Incluso aunque cada gen pueda ser cartografiado, en eucariotas los genes están muy separados. El problema empeora porque sólo una fracción del total de genes de estos genomas es variable, es decir, muestra diferentes formas alélicas que pueden distinguirse convenientemente. Para crear mapas genéticos más comprensibles, era necesario otro tipo de marcadores y así obtener mapas genéticos de alta densidad (con marcadores separados por cortos intervalos). Con el desarrollo de la genética molecular fue posible utilizar marcadores moleculares que se definen como cualquier diferencia en la secuencia del ADN o de una proteína, cuya herencia pueda detectarse por técnicas moleculares. Al igual que un gen marcador, un marcador molecular, para ser útil, debe ser variable (al menos tener dos alelos). Las secuencias de ADN más utilizadas como marcadores son:

**a) Polimorfismos para la longitud de fragmentos de restricción (RLFP, *restriction fragment length polymorphisms*).**

**b) Polimorfismos en la longitud de secuencias simples (SSLP, *simple sequence length polymorphisms*) o repeticiones en tándem de número variable (VNTR, *variable number of tandem repeats*).**

**c) Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphisms*).**

En concreto los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) consisten en diferencias en sólo un par de bases entre individuos de la misma especie. Aparecen por mutación y se heredan como variantes alélicas aunque generalmente no producen diferencia fenotípica ya que la inmensa mayoría ni siquiera se presenta en regiones codificantes. El genoma humano tiene alrededor de 3,8 millones de SNP (International HapMap Project), 100.000 de las cuales se convierten en RFLP. En una comparación entre secuencias del mismo cromosoma

pertenecientes a dos personas distintas no emparentadas cabe esperar encontrar un SNP cada 1000 pb. Su detección se basa en el análisis de hibridación con oligonucleotidos. Si las condiciones son adecuadas, el oligonucleotido puede hibridar con otra molécula de ADN sólo si la secuencia es exactamente complementaria. Un cambio en una sola base impide la hibridación. La mayoría de SNP se originó por mutación única en un cromosoma determinado y, posteriormente, se propagó por la población. Por tanto en un principio, cada SNP se puede asociar con otros SNP ligados (además de hacerlo con otros tipos de variantes genéticas o alelos) presentes en el cromosoma en particular en el cual se originó. La combinación específica de SNP ligados y de otras variantes genéticas (alelos) observadas en una parte de un cromosoma individual se denomina haplotipo. Los SNP dentro de un haplotipo están ligados físicamente y, por consiguiente, tienden a heredarse juntos y a mantenerse en la misma combinación. Con todo, pueden originarse nuevos haplotipos, tanto por mutación como por sobrecruzamiento, lo que rompe el conjunto particular de SNP asociado con determinado haplotipo. Dado que la frecuencia de recombinación es proporcional a las distancias físicas entre los genes, los SNP y otras variantes genéticas que están ubicadas próximas entre sí en el cromosoma presentarán una asociación fuerte como haplotipos (Figura 15).

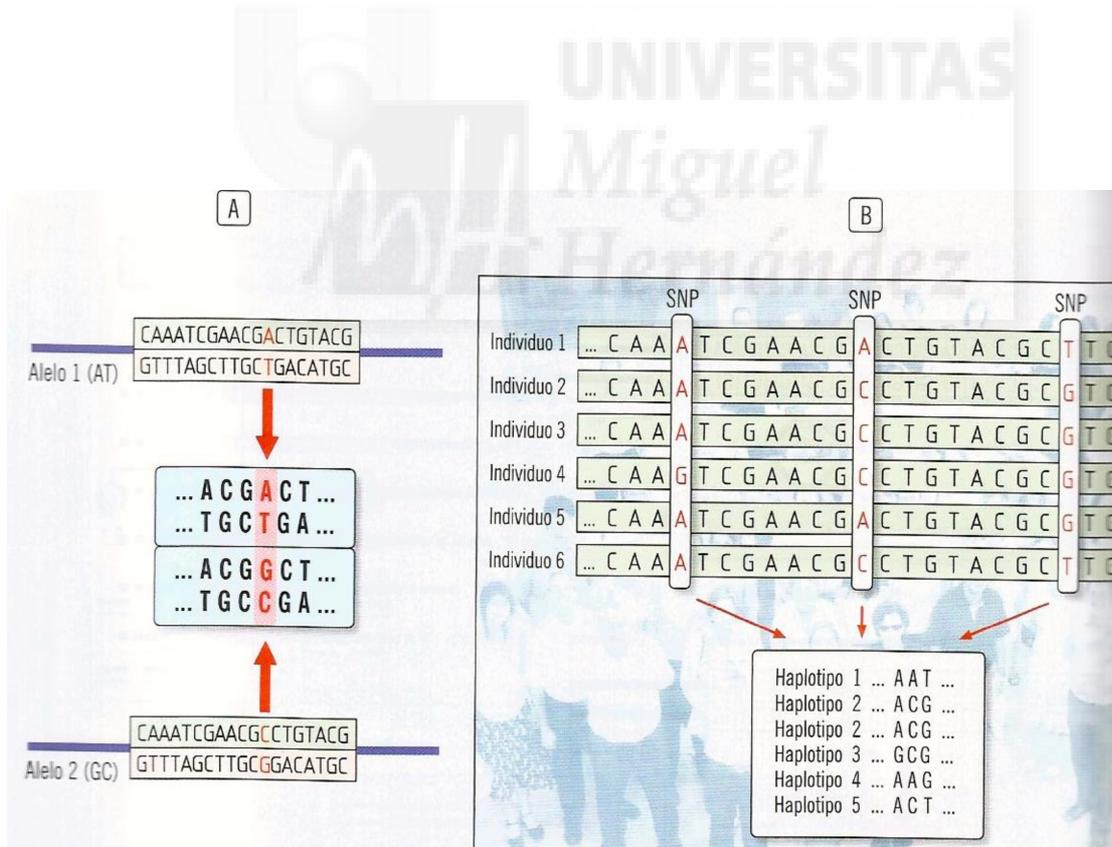


Figura 15. Configuración de haplotipos.

La identificación de variantes genéticas que influyen sobre la respuesta a un fármaco permite anticipar la respuesta de sujetos individuales o subgrupos. Este conocimiento permitiría optimizar rápidamente las dosis iniciales con las mayores garantías de efectividad y seguridad, lo que resulta en una mejor relación beneficio-riesgo del tratamiento.

En el caso concreto de la terapia analgésica con opioides, existen estudios que apuntan a ciertos SNP como factores que podrían contribuir a la existencia de distintos perfiles de sensibilidad ( Lotsch, Skarke, Liefhold y Geisslinger, 2004; Tremblay y Hamet 2010) Los opioides sufren de una gran variabilidad interindividual, ya que se ha visto que entre un 10% y un 30 % de los pacientes no responden al tratamiento, reportando una baja respuesta analgésica y/o reacciones adversas (Ross et al. 2005; Kadiev et al. 2008; Somogyi et al. 2015) (Figura 16).

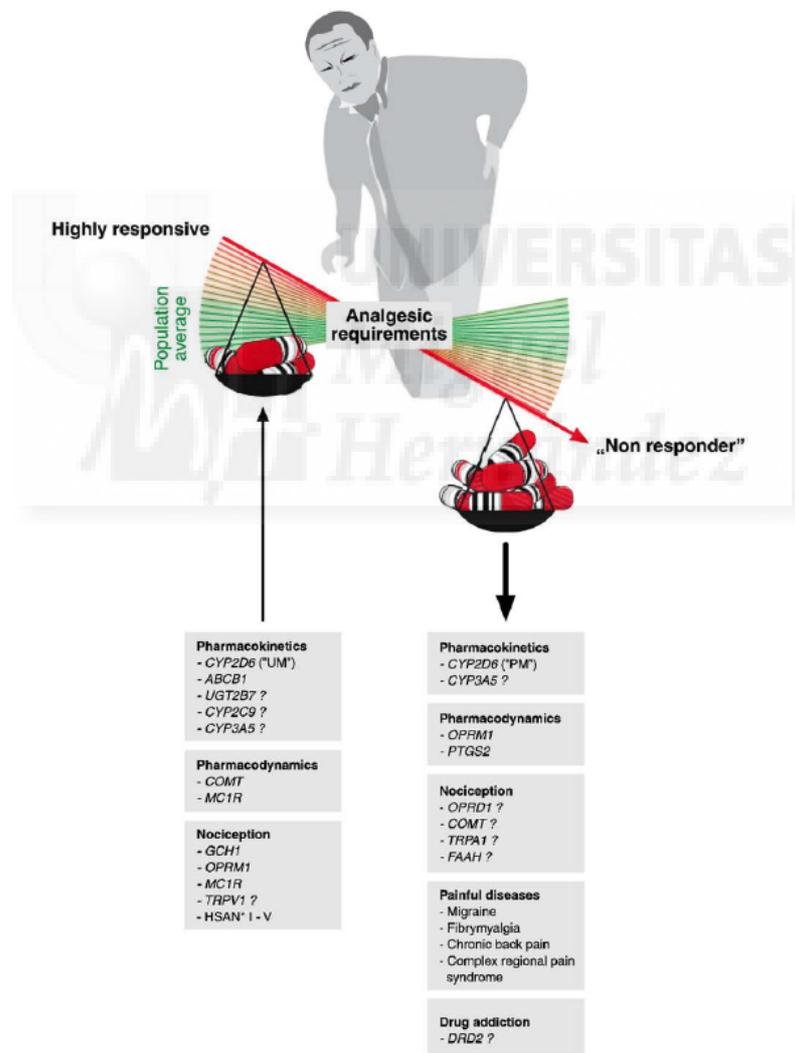


Figura 16. Variables de la respuesta analgésica (adaptado de Lotsch et al. 2009)

En el campo del dolor, los genes que más se han estudiado son los que codifican a los receptores opioides (*OPRM1*, *OPRD1*, *OPRK1*) los que codifican a transportadores de membrana (*ABCB1* y *SLCO1A2*) a sistemas implicados en la transmisión del impulso doloroso (*COMT*, *GCH1*, *MC1R* y *DRD2*) y los que codifican enzimas responsables del metabolismo de los opioides (*CYP2D6* y *UGT 2B7*) (Branford, Droney y Ross, 2012). En este trabajo nos hemos centrado en el gen que codifica al receptor opioide *mu* (*OPRM1*) y en el gen que codifica a la enzima catecol-o-metiltransferasa (*COMT*) por estar directamente relacionadas con el mecanismo de acción de *tap*, porque hay una elevada frecuencia de la variante alélica en la población caucásica, y porque se ha demostrado que tienen relevancia clínica en el tratamiento del dolor como veremos en los siguientes apartados. El fármaco opioide accede al lugar de acción cruzando la BHE y activando el receptor opioide. Este paso está regulado por transportadores de membrana como la glicoproteína P, que se localiza en órganos con función excretora y en la BHE, donde bombea el fármaco desde el endotelio cerebral (gen *ABCB1*). La presencia del SNP C3435T (dbSNP rs1045642; localizado en el exón 26; SNP sinónima Ile1145Ile) parece que puede interferir en la expresión y función de la glicoproteína P, ocasionando variaciones en la biodisponibilidad y concentración cerebral del opioide.

En el hígado, los opioides se metabolizan por la vía del CYP (Fase I) a través, sobre todo, de la enzima codificada por el gen *CYP3A5\*3A*, o por glucuronoconjugación, que es la formación de un enlace glicosídico entre una sustancia y el ácido glucurónico, de modo que aumenta su solubilidad y excreción a través de las UDP-glucuronosiltransferasas (gen *UGT2B7*). La presencia de polimorfismos en este gen puede inducir una menor glucuronoconjugación y, por lo tanto, una posterior acumulación de morfina con descenso de sus metabolitos M3G y M6G. Los SNP candidatos son los siguientes: G211T (dbSNP rs12233719; localizado en el exón 1; Ala71Ser), que provoca un cambio de un residuo lipofílico a hidrofílico en el dominio del sitio de unión del sustrato del enzima; y A842G (dbSNP rs7438135, localizado en la región reguladora del gen) que se asocia a un aumento significativo de la actividad promotora, lo que daría lugar a niveles elevados de la enzima metabolizadora (Tabla 11).

Gen	Codifica	Polimorfismo	rs
<b>OPRM</b>	Receptor opioide $\mu$	A118G (Asn40Asp)	1799971
<b>COMT</b>	Sistema catecolaminérgico	G472A (Val158Met)	4680
<b>ABCB1</b>	Glicoproteína P	C3435T (Ile1145Ile)	1045642
<b>UGT2B7</b>	Metabolismo	G211T (Ala71Ser)	12233719
<b>UGT2B7</b>	Metabolismo	A842G	7438135
<b>KCNJ6</b>	Canales potasio	A1032G	2070995
<b>KCNJ6</b>	Canales potasio	G1250A	6517442
<b>CYP3A5*3</b>	Citocromo P-450	A6986G	776746

Tabla 11. Genes candidatos del estudio.

El fármaco opioide accede al lugar de acción cruzando la BHE y activando el receptor opioide. Este paso está regulado por transportadores de membrana como la glicoproteína P, que se localiza en órganos con función excretora y en la BHE, donde bombea el fármaco desde el endotelio cerebral (gen *ABCB1*). La presencia del SNP C3435T (dbSNP rs1045642; exón 26; SNP sinónima Ile1145Ile) parece que puede interferir en su expresión y función, ocasionando variaciones en la biodisponibilidad y concentración cerebral del opioide.

En el hígado, los opioides se metabolizan por la vía del CYP (Fase I) a través, sobre todo, de la enzima codificada por el gen *CYP3A5\*3A*, o por glucuronconjugación, que es la formación de un enlace glicosídico entre una sustancia y el ácido glucurónico, de modo que aumenta su solubilidad y excreción a través de las UDP-glucuronosiltransferasas (gen *UGT2B7*). La presencia de polimorfismos en este gen puede inducir una menor glucuronconjugación y, por lo tanto, una posterior acumulación de morfina con descenso de sus metabolitos M3G y M6G. Los SNP candidatos son los siguientes: G211T (dbSNP rs12233719; localizado en el exón 1; Ala71Ser), que provoca un cambio de un residuo lipofílico a hidrofílico en el dominio del sitio de unión del sustrato del enzima; y A842G (dbSNP rs7438135, localizado en la región reguladora del gen) que se asocia a un aumento significativo de la actividad promotora, lo que daría lugar a niveles elevados de la enzima metabolizadora.

### 1.7.2. POLIMORFISMOS GENÉTICOS.

Una vez activado el receptor opioide se inhibe la transmisión neuronal del dolor a través de una cascada de señalización intracelular. El SNP más frecuente y estudiado del receptor opioide  $\mu$  (MOR, gen *OPRM1*) es el A118G (dbSNP rs1799971; localizado en el exón 1; SNP no sinónima Asn40Asp), que conduce a la pérdida de un sitio de N-glicosilación en la región extracelular del receptor. En la población caucásica, la frecuencia del SNP es 10-14%. En este caso, el sujeto 118G homocigoto requeriría significativamente dosis mayores de morfina durante las primeras 24 horas frente a los sujetos nativos 118A o heterocigotos.

La activación del MOR incluye la participación central del sistema catecolaminérgico (dopamina, noradrenalina, adrenalina). Su metabolismo está regulado por el gen *COMT*. La presencia de la variante G472A (dbSNP rs4680; localizado en el exón 4; SNP no sinónima Val158Met) reduce la expresión de la enzima y como consecuencia disminuye su actividad. Se ha observado un aumento de la intensidad del dolor y un mayor requerimiento de opioides en los sujetos homocigotos 158Val que en Met/Met o Val/Met. Además, el genotipo *COMT* también puede afectar a la función de los opioides endógenos y a la expresión del MOR, por lo que su estudio conjunto puede orientar mejor su modulación de la respuesta a opioides. Los canales GIRK son atractivas dianas para investigar la relación entre las variaciones genéticas y la sensibilidad a opioides, ya que juegan un papel clave en la analgesia.

Se expresan en varios tejidos (corazón, médula espinal y varias regiones del cerebro). Al unirse estos fármacos a su receptor, la señal se transmite a través de una variedad de efectores, entre ellos los canales GIRK. El trabajo se centra en el gen *KCNJ6* (subtipo de GIRK2) porque se ha mostrado su relevancia en analgesia. Los dos SNP de dicho gen: A1032G y G1250A se han relacionado con una mayor frecuencia de administración de opioides (Tabla 12).

POSICION	NOMBRE VARIANTE	RS ID	ALELO MAYOR	ALELO MENOR		DOSIS/ RESPUESTA
<b>Exon 1</b>	A118G	rs1799971	A	G (0.1)	AG/GG	Dosis más elevadas de morfina
<b>Intron 1</b>	G472A	rs4680	G	A (0.4)	GG	Mayor nivel de dolor y de requerimientos de opioides
<b>Exon 26</b>	C3435T	rs1045642	C	T (0.5)	CC	Peor alivio del dolor
<b>Exon 1</b>	G211T	rs12233719	G	T (0.04*)	TT	Influencia en el metabolismo de los opioides
	A842G	rs7438135	A	G (0.49)	GG	
<b>Intron 3</b>	A6986G	rs776746	G	A (0.04)	AA	
<b>Exon 3</b>	A1032G	rs2070995	G	A (0.2)	AA	Aumento de los requerimientos de opioides
<b>5' flanking region</b>	G1250A	rs6517442	A	G (0.38)	GG	GG

Tabla 12. Variantes genéticas seleccionadas

### 1.7.2.1. Gen OPRM1

El gen *OPRM1* codifica al receptor opioide *mu*, diana principal de opioides endógenos y exógenos. Se localiza en el cromosoma 6q24-q25 y está formado por 4 exones y 3 intrones que se extienden 80,12 Kb en el genoma y se transcriben en un mRNA de 2145 pb que se traduce en una proteína de 44.8 kDa.

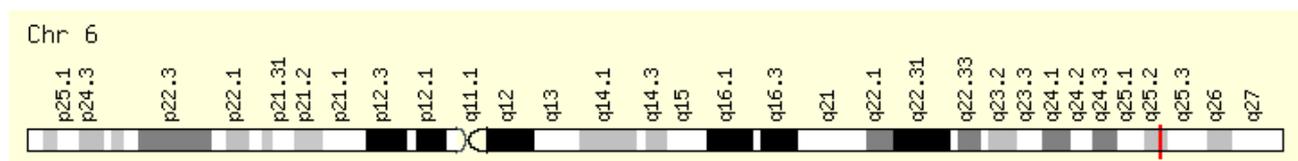


Figura 17. Gen *OPRM1* (opioide related receptor *mu* 1)

En este gen se han descrito un elevado número SNP, identificándose al secuenciar el genoma en un amplio rango de grupos étnicos más de 3324 polimorfismos del gen OPRM1, el cual ocupa como puede verse en la Tabla xx el brazo largo del cromosoma 6 con una carga de 200 kb. Muchos de los polimorfismos tienen una frecuencia de presentación extremadamente baja y tienen poca relevancia en la población general. Existen unas 1395 variaciones genéticas que tienen una frecuencia alélica menor que supera el 1% de la población general, siendo estas más probables de ser relevantes en estudios genéticos a larga escala (Crist et al. 2015). Existen dos SNPs comunes no sinónimos y tres variantes codificantes sinónimas adicionales. El bajo número de polimorfismos codificantes sugiere una presión selectiva frente a la variación en las regiones exónicas del gen *OPRM1*.

El SNP no sinónimo más estudiado y más común en el campo del dolor es el polimorfismo A118G (rs1799971) que consiste en un cambio de adenina por guanina en la posición 118, lo cual genera un cambio en el codón 40 de un residuo asparragina a aspartato (Asn40Asp). Esto conduce a la pérdida de un sitio de N-glicosilación en la región extracelular del receptor. La eliminación de este dominio extracelular no modifica la estructura tridimensional del receptor (Manglik et al. 2012). Posee una frecuencia alélica menor del 19%. Ocurre más frecuentemente en población no Africana. La variante A118G se ha asociado a un número importante de efectos funcionales. El alelo G del A118G crea un nuevo sitio de CpG-metilación, que previene de la regulación al alza del OPRM1 en respuesta al uso crónico de opioides (Zhang et al. 2005). Las copias del ARN mensajero que llevan la variante G-alelo son menos abundantes en tejido cerebral humano que las del A-alelo y estudios en líneas celulares indican que la variante A118G produce una reducción en la expresión de los MOR a nivel de la superficie de la célula (Kroslak, Laforge, Gianotti, Nielsen y Kreek, 2007). El descenso de la acumulación del segundo mensajero AMP cíclico en este tipo de células ante la presencia de morfina, metadona y DAMGO. Por el contrario a nivel molecular se ha observado que la variante Asp40 muestra una mayor afinidad por  $\beta$ -endorfina en comparación con el alelo Asn40 (Bond et al. 1998) con un descenso de la percepción de la intensidad del dolor y una menor respuesta cortical al estímulo doloroso en homocigotos G/G (Befort et al. 2001; Fillingim et al. 2005). Sin embargo, otros estudios señalan que pacientes portadores del alelo G requieren significativamente más dosis de morfina o fentanilo para alcanzar la analgesia (Wu, Wang, Fang y Zhou, 2009; Zhang et al. 2010). En otros estudios se ha visto que los individuos han de ser G/G para requerir más dosis de fármaco para mejorar su analgesia (Klepstad et al. 2004; Chou et al. 2006; Hayashida et al. 2008; Zhang et al. 2011). Estudios preliminares parecían indicar alguna relación con conductas adictivas pero la presencia de este SNP A118G no se ha relacionado ni con el aumento ni el descenso del riesgo de presentar adicción.

Esta controversia puede deberse a la diferencia de frecuencias alélicas dependiendo de la etnia. En la población europea, la frecuencia del SNP es del 16%, mientras que en asiáticos es del 45%, en africanos es del 3% y americanos es del 5% (<http://www.1000genomes.org>) Además de la variación genética, el gen *OPRM1* también tiene una substancial variación estructural. El splicing alternativo de 15 exones conocidos produce al menos 23 splice variantes descritas, de las cuales 16 de éstas variantes pueden producir potencialmente productos proteicos. A pesar del largo número de exones totales, las variantes splice individuales sólo continen 3-5 exones. El 3' UTR del *OPRM1* se conoce además que puede variar en tamaño, con algunas isoformas que tienen tamaño mayor de 10kb de longitud.

a. Funcionalidad:

La relación de los receptores MOR con la analgesia hizo que se se estudiasen los efectos del polimorfismo A118G en dolor producido por tres tipos de estímulos (presión, calor e isquemia). Los individuos con el alelo G tenían umbrales para presión más altos, mientras que no habían diferencias en dolor isquémico. En cambio en dolor térmico, los hombres con alelo G referían menos intensidad de dolor que las mujeres que tenían más. Otro estudio sugieres que la variante rs9479757 podría estar asociada a un umbral más alto de dolor por presión (Huang, 2008). A pesar de que estos estudios suministran información importante no queda claro si estos efectos son relevantes en población fuera de estudios controlados.

Hay evidencia de que las variantes de *OPRM1* afectan el dolor en algunas situaciones clínicas como: Mujeres con el alelo G de A118G tienen más intensidad de dolor secundario a migrañas, y tienen más dolor y una recuperación más lenta de hernias discales (Menon et al. 2012). También en los pacientes con fibromialgia y portadores del alelo G tienen más dolor lo que podría sugerir que el A118G se asocia con intensidad de dolor (Finan et al. 2010). Los pacientes con genotipo A/A tienen menos dolor secundario a úlceras plantares que los portadores de alelo G. A pesar de que la evidencia de que el alelo G A118G se asocia con un aumento del dolor de diferentes orígenes, hay estudios que no han encontrado dicha asociación (Holliday et al. 2008).

b. Eficacia:

Los pacientes portadores del alelo G de la variante A118G se han visto que requieren más medicación analgésica cuando son tratados con fentanilo, morfina, o morfina-6-glucorónido (M6G) ante múltiples estímulos dolorosos entre los que se incluye dolor por quimioterapia y cirugía (Zhang et al. 2010). En otro ensayo solamente se asocio a la variante A118G con la analgesia por morfina en presencia de dos alelos menores en el locus rs4680 localizado en el gen de la COMT. Lötsch y Geissngler encontraron una tendencia de los portadores del alelo G hacia una disminución de la analgesia en pacientes tratados con morfina en un escenario de pacientes ambulatorios (Löetsch et al. 2009). Este efecto de disminución a la respuesta con

morfina también se ha reseñado en ensayos clínicos con oxicodona, tramadol y alfentanilo. En pacientes recesivos G/G se ha observado que precisan más morfina o fentanilo para obtener analgesia. Estos resultados potencialmente contradictorios entre dominantes y recesivos del A118G podrían explicarse por la presencia de diferencias étnicas. La frecuencia alélica del A118G es de 38% asiáticos, 16 % en europeos y 3% en negros afroamericanos. La baja frecuencia entre europeos y africanos determina que sólo un pequeño número de individuos sean recesivos G/G por lo que los estudios poblacionales tienen una baja potencia, no pasando lo mismo en Asia donde sí que hay una frecuencia mayor.

La replicación de los estudios del papel del A118G en la farmacogenética de los opioides es confusa y contradictoria. Dos estudios encontraron que mujeres A/A necesitaban más fentanilo o sufentanilo durante la analgesia del trabajo del parto (De Capraris et al. 2011). Un metanálisis de ocho estudios previos no encontró asociación entre la frecuencia del alelo G y analgesia, pero en cambio sí que evidenció una fuerte asociación entre analgesia y genotipo G/G. Esto sugiere que el genotipo A118G puede tener un efecto recesivo en las dosis de determinados opioides requeridos para estímulos dolorosos específicos.

Otros polimorfismos se han asociado con la eficacia de los analgésicos opioides. Los pacientes con el alelo G rs9384179 requieren menos fentanilo postoperatorio para encontrar analgesia en las primeras 24 horas. El efecto analgésico de los opioides postoperatorios se ha asociado a los genotipos rs34479, rs499796, rs548646 y rs79987, los cuales están todos localizados en intrones (Ochroch et al. 2012).

### c.Seguridad:

Varios estudios no han encontrado asociación entre los EA y los SNP del OPRM1. La presencia del alelo A118G no tiene efecto en la depresión causada por la morfina 6-glucurónido. Nueve SNP de OPRM1 en pacientes con cáncer que reciben tratamiento con opioides incluyendo morfina, oxicodona y fentanilo no tienen asociación con náuseas ni vómitos (Laugsand et al. 2011). Lo mismo se comprobó con fentanilo, náuseas y vómitos y la presencia de A118G. El SNP intrónico rs2075572 sólo se asoció con efectos centrales de la morfina, como náuseas, alucinaciones y somnolencia. Por el contrario dos estudios observaron que en mujeres portadoras del alelo G del A118G y con dolor post-cesarea presentaban un descenso del prurito al ser tratadas con morfina (Tsai et al. 2010). También el A118G se ha asociado a una disminución de la habilidad para enfocar cuando se trata con oxicodona.

Los datos a día de hoy revelan que los polimorfismos del OPR1 pueden alterar los EA de los opioides, pero se precisa de más estudios para relacionar cada variante, con cada opioide y con cada síntoma estudiado.

### 1.7.2.2. Gen COMT

#### a. Funcionalidad:

La catecol-O-metiltransferasa es una de las varias enzimas que degradan las catecolaminas (tales como la dopamina, adrenalina y NA) en los seres humanos. Es decir, está involucrada en la inactivación de los neurotransmisores de tipo catecolamina. Se encuentra codificada por el gen *COMT*, localizado en el cromosoma 22q11.21. Este gen tiene SNP conocidos, uno de los más estudiados es el G472A (rs4680), donde se produce un cambio de guanina por adenina en la posición 472 lo que dará lugar a una sustitución de un residuo de valina por metionina en el codón 158 (Val158Met).

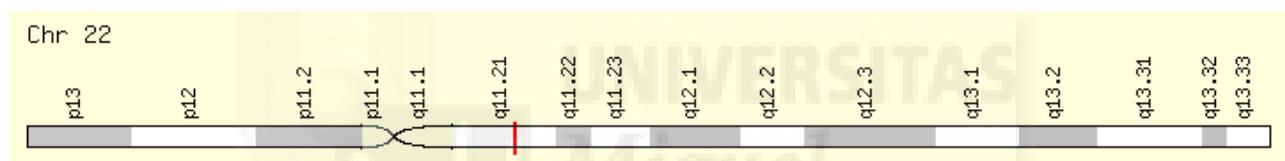


Figura 18. Gen Catecol-O-metiltransferasa

La variante Met, a nivel molecular, está asociada con una reducción de tres a cuatro veces la actividad de la enzima COMT comparado con la variante Val (Diatchenko et al. 2005). Met/Met se asoció con una disminución de respuesta del sistema opioide al dolor y aumento de la densidad de receptores mu, lo que podría resultar en una mejora de la eficacia de opioides endógenos y exógenos (Zubieta et al. 2003; Kambur y Mannisto 2010). Cuando la actividad de COMT es alta, las neuronas dopaminérgicas son menos activas, las concentraciones de encefalinas es elevada y disminuye la concentración de MOR. Los estudios con el gen de COMT han indicado que la presencia de SNP en el promotor, intron 1, y en la región 3'-no transferida se relacionan de forma más consistente con enfermedad, siendo necesario el análisis del haplotipo de múltiples SNP a lo largo del gen (Ross et al. 2007). Para el polimorfismo funcional Val158Met del gen COMT, se han descrito tres genotipos: HH o Val/Val, HL o Val/Met y LL o Met/Met, donde los portadores del genotipo LL muestran una mayor sensibilidad al dolor (mayor severidad de la fibromialgia).

Hay que tener en cuenta que las frecuencias alélicas varían mucho dependiendo de la etnia. La frecuencia alélica en europeos es del 53%, en africanos 32%, y en americanos y asiáticos es del 27% (<http://www.1000genomes.org>).

b. Eficacia:

Se ha visto que pacientes con genotipo Met/Met necesitan menos dosis de morfina para aliviar el dolor en pacientes oncológicos (Rakvag et al. 2005) en una muestra de 207 pacientes oncológicos caucásicos que seguían tratamiento con morfina analizándose el polimorfismo COMT G472A. Este efecto de Met/Met es más fuerte en pacientes que también son Asp/Asp para el gen OPRM1 requiriendo menos morfina que los no portadores de las variantes (Reyes-Gibby et al. 2007). También se ha relacionado el polimorfismo de COMT con la respuesta a naloxona (Oswald et al. 2004).

El gen COMT codifica dos formas de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), en el cerebro (principalmente en el córtex prefrontal) se da una forma que se expresa en la membrana, cuya función es el catabolismo de neurotransmisores (dopamina, epinefrina y norepinefrina). En otros tejidos, como el hepático y el renal, aparece una forma de la enzima más corta y soluble que interviene en el control de los niveles de ciertas hormonas. El gen *COMT*, debido a este papel que ejerce en el control de los niveles hormonales (estrógenos en este caso) ha sido relacionado con la predisposición a padecer cáncer de mama, en concreto el polimorfismo funcional Val108/158Met, donde se ha sugerido que el alelo Met presenta una actividad enzimática de 3 a 4 veces menor que la del alelo Val, y que además predispone a un leve descenso en el riesgo de padecer cáncer de mama. El polimorfismo Val158Met también ha sido relacionado con predisposición a Alzheimer, parkinson, trastorno bipolar, esquizofrenia y otros desórdenes neurocognitivos.

Alternativamente, COMT es la principal vía de compensación de catecolaminas, las cuales participan en la mediación de la percepción del dolor. Este hecho confiere al gen COMT un papel relacionado con la FM. El síndrome de fibromialgia (FM) es un síndrome de DC idiopático caracterizado por dolor musculoesquelético no articular generalizado, puntos generalizados de licitación, ausencia de anomalías musculoesqueléticas inflamatorias o estructurales, e incluye síntomas como fatiga, trastornos del sueño y afectación del estado de ánimo.

Los efectos de las variables funcionales de COMT (Belfer et al. 2013) varían de forma muy importante dependiendo de la modalidad de dolor. Esto ha sido estudiado tanto a nivel experimental con animales como con humanos voluntarios sanos en modelos como dolor inducido por capsaicina. Se ha encontrado una asociación muy importante entre estas variantes y la presencia de dolor dolor espontáneo y modelos de dolor irritativo. En estos modelos la presencia de alelos de COMT se correlacionaba con menos dolor a excepción de la sensibilidad al dolor neuropático. Los datos sugieren una asociación entre la respuesta sensitiva a estímulos químicos/inflamatorios y la sensibilidad a dolor térmico. La percepción del dolor humano es un mosaico de componentes integrados que se afectan con los polimorfismos

de COMT (como la discriminación sensorial, el componente afectivo-aversivo, y la evaluación cognitiva) Este gen debería ser visto como un candidato en la asociación genética en estudios con humanos, el cual podría explicar parte de la variabilidad interindividual de la percepción dolorosa, sensibilidad, persistencia y eficacia analgésica. Aunque hay autores que no han encontrado relación con estos procesos (Armero et al. 2005).

Un hallazgo importante es la presencia de una diferencia funcional en las variantes de COMT con especificidad para sexo (Belfer et al. 2013) Los autores definen dos posibles explicaciones que justifiquen estas diferencias en la eficacia de COMT y el dolor: a.comparadas con los varones, las mujeres tienen niveles de COMT más bajos, al igual como de proteínas. Además la actividad COMT está sujeta a regulación por estrógenos lo que podría tener una acción preferente hacia una mayor sensibilidad; b.los varones poseen vías receptoriales estimuladas por catecolaminas que no son funcionales en las mujeres, que producen al final una respuesta fisiológica ante factores estresantes que actúan para suprimir el proceso doloroso (por ejemplo la respuesta de la presión sanguínea). Los polimorfismos de COMT tienen una contribución mixta a la sensibilidad ante el dolor, con resultados de ausencia de asociación en varones (Xiang et al. 2012).

#### c. Seguridad:

No se han encontrado diferencias en la incidencia de EA como náuseas, vómitos y mareos en un modelo de dolor agudo postoperatorio de gastrectomía radical entre los cuatro SNP del gen de COMT (rs0269, rs4633, rs4818 y rs4680) y sus haplotipos (Zhang et al. 2015), en cambio si que se encontró diferencia en cuanto a eficacia, con un aumento de consumo de fentanilo postoperatorio en el haplotipo ACCG de COMT en las primeras 24 horas y en las 48 horas postoperatorias. En cambio en otro estudio en pacientes oncológicos encontraron diferencias en la presencia de EA tales como mareos, confusión y alucinaciones asociados a ciertas variantes de COMT, lo cual influía en la tolerabilidad de los pacientes a morfina (Ross et al. 2008). En otro estudio en pacientes oncológicos (Laugsand et al. 2011) en el que se estudiaban los factores asociados con las náuseas y vómitos, se relacionaban la presencia de SNP de los genes HTR3B, COMT y CHRM3. La idea principal es que los SNP puedan influenciar las náuseas y los vómitos ya que la enzima COMT modula la neurotransmisión mediante el metabolismo de la dopamina. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en el área postrema y en el centro del vómito tienen un efecto antiemético y el aumento de la actividad dopaminérgica en pacientes que reciben inhibidores de la COMT.

### 1.7.2.3. Gen *ABCB1* (*MDR1*)

#### a. Funcionalidad:

Las glicoproteínas-p pertenecen a la superfamilia de proteínas transportadoras acopladas a ATP (al grupo de las *Multidrug Resistance Proteins*), y actúan como una bomba de eflujo multiespecífica transportando varios tipos de componentes endógenos al igual que a drogas desde la parte intracelular (Zhou et al. 2008) hasta la extracelular. La glicoproteína-p se expresa en intestino, riñón y células hepáticas al igual que en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica y se supone que tienen un papel crítico en la distribución de determinados fármacos, entre los que se incluyen los opiáceos. Una alteración funcional del transportador mediado por glicoproteína-p podría resultar en un aumento de la biodisponibilidad, en una reducción del aclaramiento renal y en un aumento de las concentraciones cerebrales. Se han identificado varios opiáceos como sustratos de las glicoproteína-p in vitro (Cascorbi et al. 2011). El gen se encuentra en el cromosoma 7.

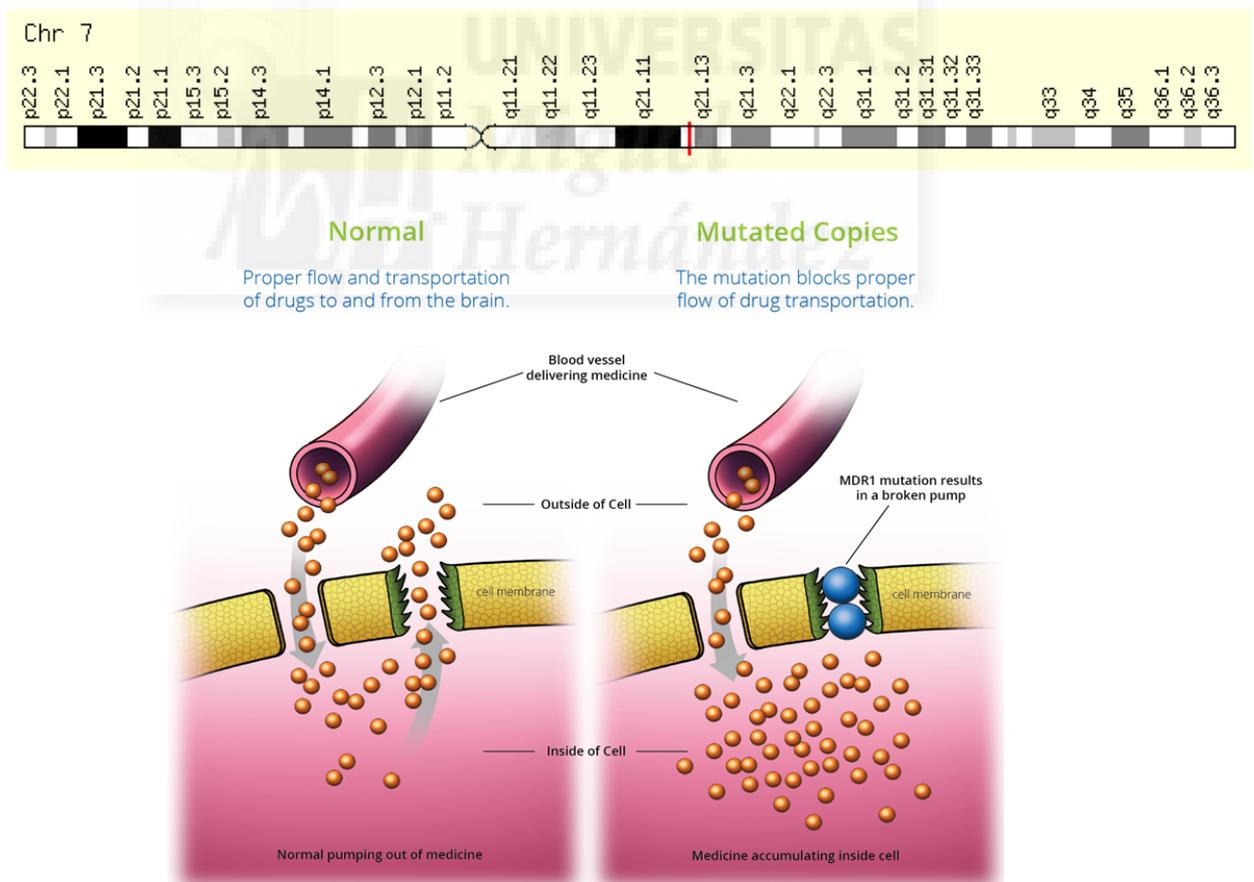


Figura 19. Gen *ABCB1*(gen del transportador acoplado a proteínas G *MDR1*) y funcionamiento del transportador mediado por glicoproteína –P en situación fisiológica y en mutados (adaptado de [http://www.wisdompanel.com/mdr1\\_disease\\_screening](http://www.wisdompanel.com/mdr1_disease_screening))

Se han relacionado diferentes SNP, haplotipos y patrones de genotipo del ABCB1 con el nivel de expresión y funcionalidad de la glicoproteína-p. La mayoría de los estudios se han focalizado en el SNP rs1045642 (exon 26), el cual es una variante común de la región codificante del gen ABCB1. La variante T de este SNP se ha asociado con una alteración de la expresión y/o función de la glicoproteína *in vitro* e *in vivo* (Hoffmeyer et al. 2000).

b. Eficacia:

La concentración de morfina en el cerebro viene influenciada por el transportador glicoproteína-p, ABCB1 en la barrera hematoencefálica. Polimorfismos del ABCB1, c.3435C>T se ha relacionado con el transporte a través de la barrera hematoencefálica en adultos, y el genotipo homocigoto para TT se ha asociado con la máxima concentración de morfina en el líquido cefalorraquídeo frente al resto de genotipos (Meineke et al. 2002).

En estudios realizados en pacientes en tratamiento sustitutivo con metadona (Somogyi et al. 2015) los polimorfismos de ABCB1 se ha relacionado no tanto con el paso de la barrera hematoencefálica, puesto que metadona tiene un paso preferentemente pasivo, sino con la variabilidad interindividual en lo que se refiere a requerimientos de dosis, EA y a la relación entre concentración plasmática-respuesta en concreto. En pacientes con tratamiento sustitutivo con metadona se han estudiado cinco SNP para ABCB1: 61A>G (rs9282564, exon2, Asn21>Asp); 1199G>A (rs2229109 exon 11, Ser400>Asn); 1236C>T (rs1128503 exon 12, sinónimo); 2677G>T/A (rs2032582, exon 21, Ala893>Ser); y 3435C>T (rs1045642, exon26, sinónimo). Los estudios con metadona y ABCB1 son complejos puesto que Metadona es un inhibidor de la glicoproteína-p. A día de hoy no hay relación entre los haplotipos de ABCB1 y las dosis requeridas en mantenimiento con metadona (Dennis et al. 2014), y que los estudios deberían además de incorporar al estudio de SNP un análisis de haplotipos. Se sabe que los SNP afectan la dosis pero no se sabe en que medida. A pesar de esto hay artículos que han investigado patrones de genotipo multilocus en el ABCB1 incluyendo los SNP (rs1045642rs2032582, rs1128503 TT-TT-TT y también TT-GT-CT) y encontraron relación de esto con los requerimientos de dosis de metadona elevados por encima de los 150 mg/día para el tratamiento de estabilización. También se ha relacionado la alteración de la función de la glicoproteína-p con otras alteraciones psiquiátricas, lanzando la hipótesis que la acumulación de determinados componentes endógenos (como por ejemplo cortisol) en el cerebro podría relacionarse con depresión (Fujii et al. 2012).

En un estudio en adultos italianos de 145 pacientes que recibían morfina para DC, se valoró que la combinación del efecto de la presencia de dos genotipos combinados: el C3435T para el ABCB1 y el 80A para el OPRM1 se asociaba con un significativo incremento del alivio del dolor pero que no tenía influencia en la incidencia de EA (Campa, Giogia, Tomei, Poli y Barale, 2008). En otro estudio realizado en 228 pacientes oncológicos que recibían morfina (Ross et al.

2008) la presencia del gen MDR1 se asoció con mareo moderado o severo y confusión o alucinaciones. Los pacientes portadores del alelo G en posición 2677 en el exon 26 tenían menos probabilidad de mareo, confusión o alucinaciones que los pacientes portadores de la variante T ó A.

En dolor agudo postoperatorio (Coulbault et al. 2006) el SNP C3435T en el ABCB1 no se relacionó con el consumo de opioides, otros autores como Sia et al. 2010 reafirmaron la misma conclusión pero vieron que los homocigotos TT tenían una tendencia hacia riesgo alto de dolor persistente postoperatorio comparado con pacientes con el tipo CC salvaje (wild type).

ABCB1, el cual en los hepatocitos se expresa en los canalículos es conocido como transportador de morfina y de Morfina-6-G, aunque parece que Morfina-3-G no sea sustrato. En un estudio en niños en el que se analizaba la presencia de distintos genotipos y la farmacocinética de morfina (Venkataasubramanian et al. 2014) se evidenció que la presencia del alelo sinónimo ABCB1 SNP 3435C>T no tenía efecto en el volumen de distribución central ni en la formación de Morfina-6-G. Pero en cambio los pacientes con genotipo TT tenían menor formación de morfina-3-G que los genotipos CT y los CC combinados. El cómo la farmacocinética de morfina-3-G se altera ante la presencia de este polimorfismo queda pendiente de futuros estudios.

### c. Seguridad:

Hay un estudio de asociación entre polimorfismos de ABCB1 y depresión respiratoria relevante inducida (Sadhasivam et al. 2015) por opioides que provocan estancias prolongadas en las salas de recuperación postanestésicas y los requerimientos de morfina postoperatoria en un grupo homogéneo de 263 niños americanos a los que se les practicó amigdalectomía bajo anestesia general. En este estudio se demuestra que el SNP de ABCB1 rs928564 se asoció con estancias prolongadas en el área de recuperación postanestésica debido a depresión respiratoria con significación estadística tanto para raza blanca como para raza negra y para las dos combinadas. Los niños con los genotipos GG y GA del rs928564 del ABCB1 tienen más riesgo de depresión respiratoria, cada copia adicional del alelo menor (G) del rs928564 del ABCB1 aumenta la odds de depresión respiratoria resultando en un aumento del 4,7 veces (para un intervalo de confianza del 95% 2.1-10.8). El SNP del ABCB1 rs928564 es un polimorfismo no-sinónimo que posee tres veces más velocidad (Ishikawa et al. 2004) en la actividad adenosina trifosfato que la variante salvaje (wild type). Previo a este estudio el polimorfismo c.3435C>T (rs1045642) se había asociado a un aumento del riesgo de depresión respiratoria en adultos coreanos (N: 126) que recibían en este caso fentanilo intravenosa como adición a analgesia espinal (Park et al. 2007). En este estudio los genotipos rs2032582, rs1128503 y el rs1045642 se asociaron con depresión respiratoria profunda y precoz en términos de frecuencia respiratoria sin diferencias significativas en los requerimientos de

oxígeno suplementario. En un estudio con población turca (N: 83) adulta que recibieron también anestesia y fentanilo intravenoso, se observó acidosis respiratoria significativa (Kesimci et al. 2012) en los pacientes con c.1236TT. También en un pequeño grupo de diplotipo homocigoto (GG-CC en el c2677G>T/A y en c3435C>T) se observó la presencia de una asociación en el límite entre los EA de la morfina valorada como la necesidad de uso de ondansetron para tratar las náuseas y vómitos postoperatorios (Coulbault et al. 2006).

Las limitaciones de la mayoría de los estudios con ABCB1 son las muestras pequeñas (el rango varía entre 83-145 pacientes)

#### **1.7.2.4. Gen *UGT2B7***

a. Funcionalidad:

La familia de la uridina-glucoronil-transferasa codifica enzimas que catalizan la glucuronización de componentes endógenos y exógenos. Se han encontrado un total de 16 genes humanos que codifican las proteínas. A pesar de que existen abundantes polimorfismos en los genes que codifican la UGT, la farmacogenética del UGT a nivel de la afectación de los opioides no está claramente definida. La UDP-glucuronosiltransferasa (Sastre, Varela, López, Muriel y González-Sarmiento, 2015) es una enzima de fase II que se localiza en el retículo endoplasmático y la membrana nuclear de las células en el hígado, los riñones, el cerebro, las células epiteliales y las del tracto intestinal (Strassburg et al. 2000), que presenta dos subfamilias (UGT1 y 2) (Maruo et al. 2005). La primera, UGT1, cataliza la conjugación de una variedad de fenoles xenobióticos y de la bilirrubina. La UGT2 cataliza fundamentalmente la glucuronidación de los esteroides y ácidos biliares, además de diversos fármacos.

Inicialmente los estudios genéticos se centraron en el metabolismo de los diferentes opioides (Evans et al. 2003), como es el caso de la morfina, metabolizada en el hígado a M6G y a M3G mayoritariamente por la enzima UDPglucuronosiltransferasa 2B7 (Coffman et al. 1997). La M6G ha demostrado ser un potente analgésico, potenciando las propiedades de la morfina sin embargo la M3G contrarresta la acción de la morfina y la M6G y es la responsable de la aparición de los EA tras la administración de morfina a altas dosis (hiperalgesia, halodinia, mioclonias, entre otros). De las isoformas de la UGT la UGT2B7 es el miembro más importante de la familia implicada en el metabolismo de los opioides, de anticonvulsivantes y de fármacos con ácido carboxílico como los AINE.

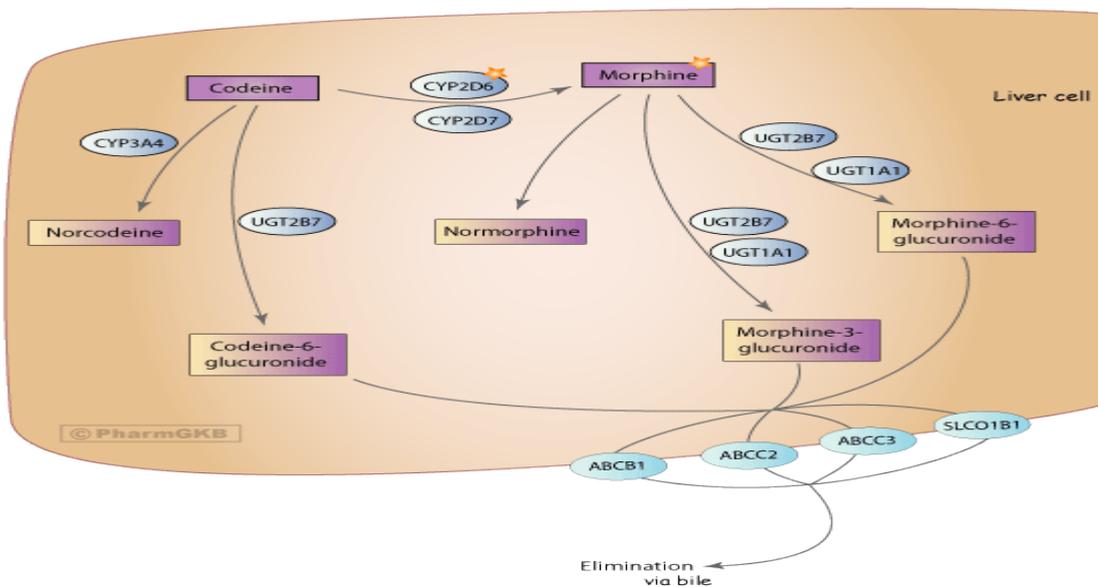


Figura 20. Esquema del metabolismo hepático de morfina y codeína (adaptado de <https://www.pharmgkb.org>).

La actividad de esta enzima puede ser alterada con la administración concomitante de otros fármacos, como el diclofenaco, los antidepresivos tricíclicos (la amitriptilina y la clomipramina) el tamoxifeno, el tacrólimus, las benzodiazepinas, y el ketoconazol (Takeda et al. 2007) que alteran *in vivo* las concentraciones de morfina. La enzima UGT2B7 es codificada por el gen UGT2B7 en el cromosoma 4q13 (Riedy et al. 2000). Este gen presenta varios polimorfismos que han sido descritos en la literatura (Bhasker et al. 2000; Innocenti et al. 2008; Holthe et al. 2003; Maruo et al. 2005), y que son variables entre etnias (Saito et al. 2006; Mehlotra et al. 2007). Los polimorfismos del gen UGT2B7 que se asocian con alteraciones de las concentraciones plasmáticas de los opiáceos y de sus metabolitos (Innocenti et al. 2008), aunque según señalan algunos autores no sólo estos polimorfismos serían los responsables de la variabilidad en el metabolismo de los opiáceos (Holthe et al. 2003). Uno de estos polimorfismos, en el nucleótido 802 (c.802 C>T) es responsable de una modificación en la secuencia de aminoácidos (posición 268 Histidina por Tirosina), que altera la función de la proteína, aumentando diez veces su actividad *in vitro*, con la consecuente variación de la respuesta al tratamiento con morfina.

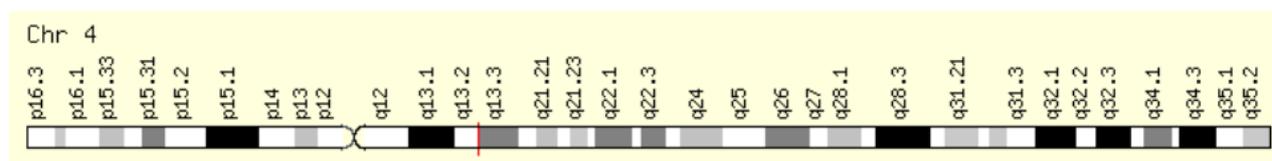


Figura 21. Gen gen del UDP-glucosiltransferasa 2B7.

#### b. Eficacia:

En la literatura científica existen opiniones encontradas en cuanto a la actividad del enzima UGT2B7 y la respuesta a opioides en términos de eficacia analgésica. En un estudio en el que se evaluó la variación del gen UGT2B7 en pacientes recibiendo analgesia controlada por el paciente con morfina, los autores (Sawyer et al. 2003) encontraron que los adultos homocigotos para el alelo UGT2B7\*2 presentaban niveles plasmáticos mayores de la razón de morfina-6-glucurónido/ morfina que los que eran homocigotos para el alelo nativo (UGT2B7\*1) (\*2/\*2>\*1/\*2>\*1>\*1), lo que sugiere que los transportadores de la variante polimórfica tienen una capacidad aumentada para la glucuronización de la morfina. En cambio en un estudio realizado en Noruega con una N de 239 pacientes no se encontró relación entre pacientes oncológicos tratados con morfina, los polimorfismos y la variabilidad de la relación sérica entre M-6-G/morfina. Posteriormente otros autores tampoco encontraron diferencias significativas entre el consumo de morfina, los niveles de M-6-G, M-3-G en una muestra de 109 pacientes de dolor postoperatorio y la presencia de polimorfismos de UGT2B7: rs4455491, rs11940220, rs11940316, rs7438135, rs7668258, rs73823859, rs7668282.

También se encontró que la sustitución del nucleótido 802 C por T en la región codificante del gen (exon2) descrita como rs7439366 en el gen UGT2B7 producía una enzima con histamina o tirosina en el aminoácido en posición 268 que genera un cambio en la afinidad por la buprenorfina incrementando la capacidad de glucuronización de éste fármaco. A nivel experimental este autor demostró que la glucuronización de la buprenorfina es 10 veces más eficiente en los pacientes portadores del alelo UGT2B7\*. La presencia de UGT2B7\*2/\*2 se asocia (Sastre et al. 2015) con un peor control analgésico mediante buprenorfina transdérmica en un modelo de dolor postoperatorio de cirugía torácica (toracotomía) en pacientes españoles.

#### c. Seguridad:

Madadi publicó la relación la presencia de efectos severos del sistema nervioso central en neonatos (Madadi et al. 2009) relacionados con la toma de codeína en madres lactantes portadoras de del gen duplicado CYP2D6 (fenotipo metabolizador ultra-rápido) y que además eran homocigotos para UGT2B7\*2 y que estaban tomando codeína para dolor postoperatorio de cesarea o episiotomía y alimentaban mediante lactancia natural a sus hijos.

### 1.7.2.5. Gen KCNJ6

#### a. Funcionalidad:

Los canales de potasio se encuentran en la parte final de la cascada intracelular que se produce tras la activación (Bruehl et al. 2013) de los receptores opioides. Son canales transmembrana acoplados a proteína G rectificadores hacia dentro del canal de potasio 2 denominado en sus siglas en inglés GIRK2 (Transmembrane G-protein activated inward rectifier potassium channel 2). Estos canales son activados por las subunidades de la proteína heterotrimétrica G i/o tras la estimulación de los receptores opioides ya sea mediante ligando endógenos o exógenos. El consiguiente flujo hacia el exterior de de iones potasio hiperpolariza la membrana, disminuyendo la excitabilidad neuronal y la transmisión nociceptiva. Esta posibilidad ha hecho que sea una diana terapéutica en investigación de nuevos analgésicos.



Figura 22. Gen de *KCNJ6* (canales de potasio tipo 2 activados proteína G)

Estos canales GIRK se expresan en muchos tejidos, incluyendo corazón, médula espinal y cerebro (con distribución diferencial según las subunidades). El gen que codifica *KCNJ6* se encuentra en el cromosoma 21, los polimorfismos descritos para este gen se encuentran (Lötsch J 2010) en regiones no codificantes. A pesar de esto no implica que no sean funcionalmente irrelevantes, ya que los intrones se ha visto que en algunos casos influencia la transcripción génica y los sitios alternos de transcripción (splicing), lo cual podría generar distintas isoformas del canal GIRK. Dos de los SNP intrónicos más relacionados con analgesia: rs1543754 y el rs2835930 se sabe que pueden influenciar la expresión de *KCNJ6* en el cerebro. Algunos polimorfismos como el rs99881629 son capaces de ejercer acción sobre genes vecinos alterando la expresión del *DYRK1A*, es una quinasa reguladora de la fosforilación tirosin doble específica, aunque no se ha definido claramente el fenotipo y su relación con la respuesta algica.

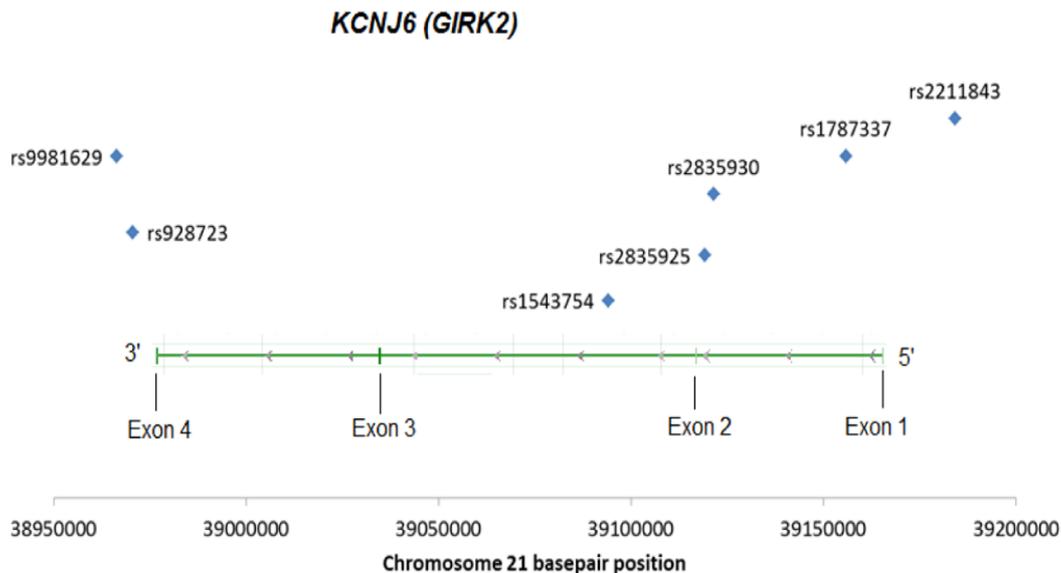


Figura 23. Distribución de los SNP del gen *KCNJ6* en el cromosoma 21

b. Eficacia:

Hay dos estudios importantes que exploran la relación entre el dolor y los SNP del *KCNJE*: uno en dolor agudo (Nishizawa et al. 2009) en el que en una muestra de 129 pacientes de población japonesa se valoró la asociación entre polimorfismo de *KCNJ6* y los requerimientos analgésicos postoperatorios tras Cirugía Mayor Abdominal; y otro estudio en pacientes con tratamiento sustitutivo con metadona (Lötsch et al. 2011) y la relación con los polimorfismos en términos de aparición de síndrome de abstinencia y de requerimientos de metadona.

En el estudio de dolor agudo se encontró que la presencia de portadores homocigotos del alelo A de A1032G del SNP rs2070995 precisaban de mayor medicación de rescate que los del alelo G, aunque no se encontraron asociaciones con los valores de dolor referidos en el postoperatorio. En el estudio de Lötsch et al. en pacientes con tratamiento sustitutivo con metadona estudiaron el mismo polimorfismo y encontraron que la dosis media de sustitución de metadona durante el primer año de terapia era mayor en el genotipo AA, que en los otros genotipos del rs2070995, mientras que los portadores AA tenía menos síntomas de síndrome de abstinencia. Un estudio muy interesante realizado por Bruehl et al. 2014 dirigido a explorar posibles asociaciones entre probables SNP en los genes *KCNJ3* (41) y *KCNJ6* (69) y el fenotipo de dolor postquirúrgico (medido por órdenes de medicación opioide analgésica oral) en una base amplia informática. Además esta asociación se replicó posteriormente combinando datos de tres estudios publicados previos y con datos con criterios similares (Bruehl et al. 2013) que relacionan medidas de respuesta al dolor agudo en laboratorio (sólo se incluyeron datos de umbrales al dolor isquémico y tolerancia; siempre en ausencia de fármacos) y fenotipos de

intensidad en DC lumbar y controles sanos. Los pacientes incluidos en DL (>3 meses de dolor, con una valoración en escala analógica visual de >3 puntos) de los tres estudios fueron 49 y 63 controles sanos. Los resultados de este estudio fueron: 8 SNP de KCNJ6 se asociaron significativamente con el fenotipo de analgesia oral, pero el análisis basado en los genes indicaba que el efecto de la variación en el total del gen KCNJ6 en el fenotipo de dolor postquirúrgico no tenía significancia estadística ( $p=.054$ ). En este estudio frente al de Nishizawa, en el que si se encontró relación entre el SNP A1032G (rs858003) en los requerimientos de medicación de rescate postquirúrgica no se encontraron efectos significativos (dirigido al rs858003 con  $r^2 =1.0$ ). Pero en cambio como en este estudio se analizaron 69 SNP para KCNJ6 muchos de ellos no analizados en los estudios previos, si que se encontraron asociaciones con el fenotipo de medicación oral postquirúrgica. Cuando se analizaron los datos en términos puntuación de riesgo relativo para GIRK (derivado de cada individuo) y se compararon con la muestra de laboratorio y la de DC iban en la misma dirección. Valores de riesgo relativo para GIRK altos se asociaron con tolerancia al dolor más baja en un ambiente controlado de laboratorio de dolor y se asoció también a una intensidad mayor de DC lumbar y a un aumento del malestar. Si se analiza el tamaño del efecto observado para el valor del riesgo relativo para GIRK en las diferencias entre el grupo del DC lumbar y el grupo control libre de dolor este efecto es muy pequeño ( $\eta^2 =0,003$ ), lo que sugiere que es poco probable que la potencia inadecuada sola pueda explicar la ausencia de diferencias significativa en el riesgo relativo. Se sugiere que los futuros estudios se combine el efecto de KCNJ6 con otros genes como COMT, ADRB2 u otros.

### c. Seguridad:

Uno de los efectos estudiados en el ensayo de los pacientes en tratamiento con metadona era la ausencia de efecto en la miosis, por lo que se presupone que la causa podría ser la ausencia de Kir3.2 en el núcleo de Edinger-Westphal. También el haplotipo rSÓ517442G/rs2070995A se asoció con disminución de los EA producidos por los opioides (Nishizawa et al. 2009), aunque la presencia de haplotipos precisa de mayor investigación.

En resumen, el estudio busca establecer relaciones entre variables clínicas y variables genéticas en función de eficacia (respuesta analgésica) y seguridad (presencia de EA). La estructura de este trabajo es la siguiente: un primer abordaje general de la prevalencia del DC, posteriormente la prevalencia del DL, en segundo lugar una revisión de los tratamientos de la lumbalgia crónica (que es la muestra poblacional sobre la que se incide), con énfasis en el tratamiento con opioides y una tercera parte específica sobre farmacogenética de opioides. Posteriormente se detallan los objetivos, material y métodos del estudio, para continuar con los resultados y la discusión.

### 1.7.2.5. Gen CYP3A5\*3

#### a.- Funcionalidad.

Los citocromos P450 son hemoproteínas asociadas fundamentalmente con las membranas microsomales del retículo endoplásmico, donde participan en múltiples reacciones de hidroxilación, como monooxigenasas. Además de esta localización en el retículo endoplasmático, la mayoría de las células de mamíferos posee otro sistema de monooxigenasa que también contiene el P-450, pero localizada en la membrana externa mitocondrial. Es este último sistema el que juega el papel metabólico más relevante en relación con el metabolismo del colesterol para síntesis de hormonas esteroideas y otros derivados, siendo especialmente abundantes en el tejido de la corteza suprarrenal y en cerebro, donde sus niveles son más altos que los correspondientes a las membranas microsomales. De las múltiples familias del citocromo P-450 la familia CYP3. La familia CYP3 tiene en humanos una única subfamilia, la CYP3A que contiene cuatro miembros, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 y CYP3A43. Todos los genes se encuentran en el cromosoma 7. La expresión de los miembros de esta familia esta regulada en el hígado y en el intestino por diferentes fármacos, utilizando el receptor de esteroides y xenobióticos, conocido como receptor de pregnano (PXR). La existencia de este sistema regulador ofrece una explicación a la capacidad de ciertos fármacos de proteger al organismo frente a los efectos tóxicos de otras sustancias. Un ejemplo conocido es el efecto protector de la pregnenolona frente a la hepato-toxicidad de dosis elevadas de indometacina o digoxina, ya que la pregnenolona y compuestos relacionados son ligandos para el PXR y activan la transcripción de los CYP3A. Un efecto similar es observado con los extractos de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), cuyo componente hipericina puede unirse al citado receptor. El CYP3A7 se expresa en el hígado fetal y en el endometrio uterino.

El CYP3A5 curiosamente, la mitad de los americanos caucasicos y hasta el 75% de los afroamericanos carecen de capacidad para expresar el CYP3A5 funcional. Se conocen en la actualidad unos 43 SNP de este citocromo, pero la falta de actividad se debe en la gran mayoría a un procesamiento erróneo del transcrito primario del mensajero, con un cambio de nucleótido en el intrón 3 (6986 A>G), este cambio puede coexistir con otros SNP puntuales, todos estos alelos se recogen con la denominación CYP3A5\*3, seguidos de las letras correspondientes (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J). En todos ellos se origina un nuevo sitio de procesamiento, introduciendo nuevos nucleótidos y un sitio de terminación prematura. En los SNP CYP3A5\*5 y CYP3A5\*6 también aparecen mutaciones que originan defectos en el procesamiento del mensajero, las proteínas originadas carecen de actividad.

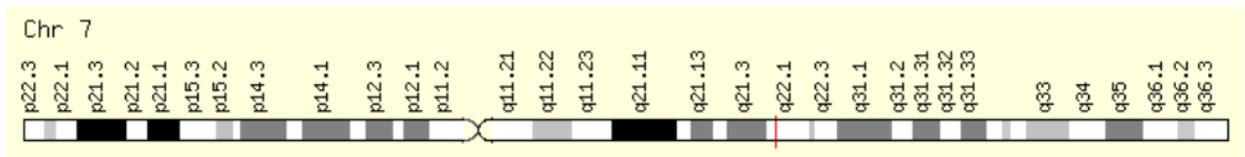


Figura 24. Gen de CYP3A5 (citocromo P-450).

b. Eficacia.

La variante alélica 6986A>G del gen CYP3A5 en el intron 3 es un SNP frecuente en la población china. En un estudio en 203 mujeres en analgesia postoperatoria tras histerectomía abdominal o miomectomía tratadas con fentanilo (Zhang et al. 2011) evidenció que la frecuencia del alelo de *CYP3A5\*3* era del 72,4%, que el consumo de fentanilo postoperatorio en las primeras 24 horas era menor en los SNPs *CYP3A5\*1/\*3* y en *CYP3A5\*3/\*3* que en el *CYP3A5\*1/\*1*, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Pero cuando se combinó en el análisis con el SNP *CYP3A4\*1G* el consumo de fentanilo en el postoperatorio fue menor de forma significativa en el *CYP3A5\*1/\*3* o en el *CYP3A5\*3/\*3* que en el grupo *CYP3A5\*1/\*1*. En otro estudio de la asociación de los requerimientos de dosis de heroína con la presencia de SNP A118G del gen *OPRM1*, y los SNP *CYP3A4* y *CYP3A5* en una muestra de 15 pacientes (González, 2013) el 93,33% fueron homocigotos GG para *CYP3A5*.

c.- Seguridad.

En una muestra de 620 pacientes oncológicos que recibían tratamiento con fentanilo transdérmico en un rango de 12,5-700 mcg/h se analizó la variabilidad genética (Barratt, 2014) del gen *CYP3A4/5* mediante regresión lineal en combinación con factores clínicos relacionados con la eliminación de fármacos y la asociación con las concentraciones plasmáticas de fentanilo y norfentanilo y su rango metabólico. La conclusión de este estudio es sólo una pequeña parte de la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de fentanilo y su eficacia o toxicidad estaría en relación con los genotipos *CYP3A4\*22* y *CYP3A5\*3*.

En otro estudio (Takashina, 2012) en una cohorte de pacientes oncológicos que se les convertía a fentanilo transdérmico se realizaron medidas de niveles plasmáticos a las 192 horas de la conversión y se valoró como influía los polimorfismos de *CYP3A5\*3* y de *ABCB1*. La presencia de *CYP3A5\*3* disminuye el aclaramiento hepático de fentanilo produciendo mayor número de efectos adversos del sistema nervioso central (mareos, somnolencia y otros). Los autores concluyen que si la dosis de conversión a fentanilo, en su modelo de dolor oncológico, es elevada se deberían utilizar dosis más bajas de fentanilo al inicio para evitar los efectos secundarios en los portadores de los genotipos *CYP3A5\*3* y *CYP3A5\*3/\*3*.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---





## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. HIPÓTESIS

Los estudios farmacogenéticos plantean la utilización de los conocimientos de los estudios genómicos para que los pacientes puedan someterse a tratamientos farmacológicos más eficaces y menos tóxicos.

Estos estudios tienen especial relevancia en el campo del dolor, ya que los tratamientos analgésicos se caracterizan por tener una amplia variabilidad interindividual, que hace difícil predecir y establecer el equilibrio entre el incremento de dosis (para mejorar la efectividad) y la aparición de EA, sobre todo en una patología tan prevalente como es el dolor lumbar crónico.

La hipótesis del presente trabajo es que la utilización de marcadores moleculares capaces de predecir la toxicidad y/o respuesta al tratamiento farmacológico de pacientes con dolor crónico lumbar, que pudiese facilitar el diseño de pautas terapéuticas personalizadas.

### 2.2. OBJETIVOS

#### 2.2.1. Objetivo principal:

Evaluar la influencia de la presencia de 7 SNP, que han demostrado ser funcionales en 5 genes candidatos (*OPRM1*, *ABCB1*, *COMT*, *UGT2B7* y *KCNJ6*), en la respuesta analgésica del tratamiento con opioides en un pacientes con DL crónico.

#### 2.2.2. Objetivos secundarios:

- a) Describir epidemiológicamente nuestra población con DL crónico.
- d) Efectividad clínica: Describir la respuesta analgésica y en relación a la comorbilidad más frecuente, antes y después de la intervención. Valorar la satisfacción de la misma.
- c) Seguridad: Describir los EA descritos por el paciente desde la última vez que acudió a consulta y las RAM notificadas.
- d) Farmacológicos: Analizar el consumo de fármacos de esta población, el número de rotaciones de opioides y el número de modificaciones de dosis de opioides.
- e) Genéticos: Describir la presencia de polimorfismos en la población con DL en nuestra Unidad del Dolor.



## MATERIAL Y METODOS

---





### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, no experimental, transversal de efectividad, seguridad y marcadores genéticos, nacional y unicéntrico. Los sujetos incluidos en el estudio fueron seleccionados a partir de todos los pacientes que acudieron a las consultas de la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Alicante y los pacientes en lista de espera para ser intervenidos de cirugía de columna lumbar, por parte de la Unidad de Columna del Servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital General Universitario de Alicante, entre los años 2011 y 2014. A todos ellos se les informó acerca del estudio tanto de forma verbal como por escrito, proporcionándoles un documento denominado “Hoja de Información al Paciente”. Además, se les solicitó su consentimiento por escrito para realizar el estudio farmacogenético.

Los criterios que se siguieron para obtener la muestra final de sujetos fueron:

#### a) Criterios de inclusión:

1. Pacientes de ambos sexos  $\geq 18$  años.
2. Consentimiento informado para la participación en el estudio: Individuos que tras haber recibido información sobre el diseño, los fines del proyecto, los posibles riesgos que pueden derivarse del mismo y de que en cualquier momento pueden denegar su colaboración, otorguen su consentimiento por escrito para participar.
3. Pacientes en lista de espera de cirugía programada por lumbalgia (estenosis de canal lumbar) que cumpla los criterios clínicos habituales de prescripción de opioides.
4. Pacientes nacidos en España y cuyas 2 generaciones previas sean también españolas.
5. Capacidad para cumplimentar el registro de los datos (EVA y CAT).
6. Dolor severo, valorado en una escala analógica visual.

#### b) Criterios de exclusión:

1. Pacientes con patología psiquiátrica grave.
2. Pacientes que hayan recibido tratamiento crónico con opioides para evitar la interferencia de procesos de tolerancia farmacológica.
3. Cirugía de urgencias.
4. Pacientes que manifiesten imposibilidad.

#### c) Criterios de retirada

Todos los pacientes participantes en el estudio tenían derecho a retirarse del mismo en cualquier momento, rellenando el documento denominado “revocación de consentimiento informado”, sin

tener que justificar dicha decisión y sin que ello le suponga detrimento alguno en su seguimiento clínico. Asimismo, el participante podía revocar la utilización de sus datos en el análisis, sin justificar su decisión, y sin que por ello se derive responsabilidad ni perjuicio alguno. Si se producía un abandono prematuro, se debía cumplimentar el apartado correspondiente del CRD, indicando, la fecha y el motivo de la retirada.

Los motivos de retirada codificados en el estudio eran: Decisión del paciente, pérdida de seguimiento, cirugía lumbar durante el período de seguimiento, interrupción de la toma de opioides durante el seguimiento. Si un paciente debía abandonar el tratamiento antes del fin del régimen de tratamiento, ello no motivó la retirada automática del paciente del estudio. Cuando un paciente se retira antes de completar el estudio, se documentará en el CRD.

### **3.1 RECOGIDA DE VARIABLES**

#### **a) Variable principal de valoración**

**Alivio del dolor:** Para evaluarlo utilizamos la escala visual análoga (EVA). Es una escala validada que consiste en una línea horizontal de 10 cm en la que el extremo izquierdo representa ausencia de alivio y el extremo derecho representa el mayor alivio posible. Se pide al paciente que marque un punto sobre la línea para indicar su alivio. La distancia entre el extremo izquierdo y la marca da un resultado sobre 10. A partir de los resultados obtenidos se dividen a los pacientes en tres grupos para el posterior análisis genético siguiendo este esquema: pacientes con alivio leve (EVA 0 – <4 cm), alivio moderado (EVA 4 – <7cm) y alivio intenso (EVA 7 – 10 cm).

#### **b) Variables secundarias de valoración**

(A) Variables demográficas:

- Registro de variables demográficas de edad, sexo, etnia y situación laboral, entre otras.

(B) Variables de efectividad:

- Intensidad del dolor. Para determinar esta variable también usamos la escala EVA. Ahora el extremo izquierdo representa ausencia de dolor y el extremo derecho representa el máximo dolor imaginable.
- Clasificación de los pacientes con DL a través del criterio de presencia de componente neuropático mediante la utilización del cuestionario PAIN DETECT (tres grupos: poco probable, dudoso, y muy probable componente neuropático).

- Se valorará la calidad de vida mediante la escala EuroQol 5D. Se trata de una escala validada que va de 0 a 100, donde el 0 representa el peor estado de salud imaginable y el 100 el mejor estado. El paciente debe marcar un punto sobre la línea que indique su estado de salud para ese día.
- Valorar la funcionalidad de los pacientes mediante el cuestionario Oswestry, que permite valorar la capacidad de los pacientes de desenvolverse en ciertas situaciones de la vida cotidiana.
- Analizar las diferencias de ansiedad y depresión que presentan los pacientes antes y después del tratamiento farmacológico, y valorar dichos estados de salud en base al cuestionario HAD.
- Describir la presencia de alteraciones en el sueño antes y después del tratamiento farmacológico mediante la escala MOSS.
- Describir la impresión de mejoría del paciente y del clínico: PGI y CGI.

(C) Variables de seguridad:

- Recogida de los EA descritos por el paciente desde la última vez que acudió a consulta en la UDO y las RAM notificadas.

(D) Variables farmacológicas:

- Contabilizar el consumo de fármacos de esta población según prescripción automatizada del sistema informático Abucasis (Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana, programa SIA), clasificados como analgésicos de I, II o III escalón de la OMS.
- Registro del uso de fármacos coadyuvantes: número, dosis diaria, dosis máxima.
- Registro de los aumentos de dosis, la presencia de rotaciones, la dosis inicial y final de los fármacos opioides, los tipos de rotación (en base a los escalones de la OMS) y el número de cambios de medicación realizados.

(E) Variables genéticas.

- Analizar la presencia de polimorfismos en los genes OPRM1, COMT, ABCB1, UGTB2 y KCRJ6.

## 3.2. MEDICIÓN DE VARIABLES.

### a) Medición de variables clínicas.

Los test y cuestionarios para las variables clínicas serán los siguientes:

- Intensidad y alivio del dolor: EVA, CAT.
- Dolor neuropático: PainDetect.
- Calidad de vida: EuroQol.
- Funcionalidad: Oswestry.
- Ansiedad-Depresión: Escala Hospitalaria HAD.
- Sueño: MOSS.
- Impresión de mejoría del paciente y del clínico: PGI y CGI.

#### 1) Escala Visual Analógica de Dolor:

La Escala Visual Analógica (EVA) es un evaluador cuantitativo del dolor cuya puntuación oscila de 0 a 10 cm. En uno de los extremos consta la frase “no dolor” y en el extremo opuesto “el peor dolor imaginable”. Se considera dolor leve una EVA < 4 cm, dolor moderado una EVA de 4 a <7cm, y dolor severo una EVA >7. Esta escala ofrece una mayor sensibilidad de medición que las escalas descriptivas. Se reproduce en diferentes modelos en forma de líneas horizontales, verticales y curvas, pero se prefieren las líneas rectas horizontales acotadas. La recogida de puntuaciones debe ser precisa y exacta, utilizando el mismo tipo de regla graduada y con anotaciones de milímetros. También se utiliza como Escala de Alivio de Dolor. Hay que explicar al paciente el procedimiento antes de realizar la prueba para reducir las respuestas incorrectas (entre el 7-11% de respuestas erróneas). Es la escala común a la mayoría de los ensayos clínicos en dolor y con una mayor sensibilidad.

#### 2) Escala categórica de dolor:

Es una escala descriptiva simple que clasifica la intensidad del dolor que sufre en ese momento el paciente en cinco categorías: extremadamente intenso (4), intenso (3), moderado (2), suave (1) y ninguno (0). Éste es el método que más se acerca a lo cotidiano, cuando preguntamos a un paciente si tiene dolor. Son escalas fáciles de usar y de comprender por parte de los pacientes, pero tienen baja sensibilidad debido al escaso rango de respuestas que ofrecen y para el análisis estadístico deben usarse pruebas no paramétricas, ya que no existe una relación aritmética entre las categorías.

#### 3) Test *PainDetect*:

Es un cuestionario breve, autoadministrado, desarrollado para detectar rápidamente dolor neuropático, preguntando al paciente sobre el dolor que experimenta en el momento de la realización del test y en las últimas cuatro semanas. Está dividido en cuatro bloques. El primer

bloque consiste en tres ítems con un formato de escala tipo Likert con 10 puntos, en los extremos de los cuales se encuentran las palabras (0= no dolor; 10 = máximo dolor), se acompaña de una escala de color graduada con un formato análogo para la intensidad de dolor. Estas tres escalas hacen referencia al dolor actual, al máximo dolor en las últimas cuatro semanas, y al valor medio del dolor en las últimas cuatro semanas. Se utiliza para el diagnóstico de dolor, pero no se toman en cuenta para el puntaje del cuestionario.

El segundo bloque es un ítem de elección múltiple con cuatro gráficos representando los patrones de dolor en cuanto a intensidad a lo largo del tiempo. Los posibles patrones son: dolor persistente con ligeras fluctuaciones (0 puntos), dolor persistente con ataques de dolor (-1 punto), ataques de dolor sin dolor entre las crisis (1 punto) y crisis de dolor con dolor entre las crisis (1 punto).

El tercer bloque contiene un mapa sensitivo representando la parte anterior y posterior de una persona (homúnculo) acompañado por tres preguntas: una indicando que marque la zona dolorosa, un ítem dicotómico sobre la presencia de dolor irradiado, y una tercera en la que se solicita que dibuje la dirección de la irradiación del dolor. La respuesta positiva a la pregunta dicotómica puntúa dos puntos.

El último bloque consiste en 7 ítems en un formato de escala Likert de 6 puntos que corresponden con los descriptores (0= nunca, 1= apenas se percibe, 2= suave, 3 moderado, 4 = fuerte, 5= muy fuerte) marcados sobre el homúnculo. Las preguntas hacen referencia a sensaciones dolorosas: quemazón, alodinia, ataques de dolor, disestesias, dolor con la temperatura, entumecimiento y dolor a la presión.

El bloque final ofrece una puntuación entre 0 y 35 puntos. El resultado final se obtiene de la suma de los tres bloques y el rango final es entre 1 y 38 puntos. Se utilizan dos puntos de corte, definiéndose tres grupos: hasta 12 puntos es poco probable que sea un dolor neuropático (<15%), valores por encima de 19 puntos son muy probables para dolor neuropático (90%). Las puntuaciones que se encuentran entre 12 y 19 se consideran como que el resultado no es claro y que no se descarta que pueda existir un componente neuropático (dudoso).

#### 4) Cuestionario EuroQol 5D (EQ-5D):

Es un instrumento genérico que mide la Calidad de Vida Relacionada con la Salud, de forma rápida y sencilla, estableciendo perfiles con características comparables. Desde su concepción, el EuroQol 5D (EQ-5D) se diseñó como un cuestionario sencillo que pudiera ser administrado en condiciones muy variadas de medición por correo, autoadministrado o por entrevista, pero que también facilitara la obtención de valores de preferencia (o utilidades) de los individuos por una serie de estados de salud, para su inclusión en estudios de coste-efectividad o coste-utilidad. El EQ-5D es un instrumento genérico de medición de la CVRS que puede utilizarse tanto en individuos relativamente sanos (población general) como en grupos

de pacientes con diferentes patologías. El propio individuo valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones (sistema descriptivo) (Fig. 1), y luego en una escala visual analógica (EVA) de evaluación más general (Fig. 2). Un tercer elemento del EQ-5D es el índice de valores sociales que se obtiene para cada estado de salud generado.

El sistema descriptivo contiene cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas moderados, y problemas graves). En esta parte del cuestionario el individuo debe marcar el nivel de gravedad correspondiente a su estado de salud en el cuestionario EQ-5D, los niveles de gravedad se codifican con un 1 si la opción de respuesta es «no (tengo) problemas»; con un 2 si la opción de respuesta es «algunos o moderados problemas»; y con un 3 si la opción de respuesta es «muchos problemas». La combinación de los valores de todas las dimensiones genera números de 5 dígitos, habiendo 243 combinaciones de estados de salud posibles, que pueden utilizarse como perfiles. La segunda parte del EQ-5D es una EVA vertical de 20 centímetros, milimetrada, que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). En ella, el individuo debe marcar el punto en la línea vertical que mejor refleje la valoración de su estado de salud global en el día de hoy. El uso de la EVA proporciona una puntuación complementaria al sistema descriptivo de la autoevaluación del estado de salud.

El índice de valores de preferencias para cada estado de salud se obtienen a partir de estudios en población general o en grupos de pacientes en los cuales se valoran varios de los estados de salud generados por el EQ-5D utilizando una técnica de valoración como el *time trade-off*. El índice oscila entre el valor 1 (mejor estado de salud) y el 0 (la muerte), aunque existen valores negativos para el índice, correspondientes a aquellos estados de salud que son valorados como peores que la muerte. De esta manera, se cuenta con un índice que puede utilizarse directamente o combinarse con los años de vida para calcular años de vida ajustados por calidad (AVAC), útiles como indicador del resultado de intervenciones y, si además se calculan costes, para estudios de coste-efectividad o coste-utilidad.

##### 5) Cuestionario de Oswestry:

La escala de incapacidad por DL de Oswestry es un cuestionario autoaplicado, específico para DL, que mide las limitaciones en las actividades cotidianas. Consta de 10 preguntas con 6 posibilidades de respuesta cada una. La primera pregunta hace referencia a la intensidad del dolor, precisando en las distintas opciones la respuesta a la toma de analgésicos. Los restantes ítems incluyen actividades básicas de la vida diaria que pueden afectarse por el dolor (cuidados personales, levantar peso, andar, estar sentado, estar de pie, dormir, actividad sexual, vida social y viajar). Es la escala más utilizada y recomendada. La escala tiene 10 cuestiones con 6 posibles respuestas cada una. Cada ítem se valora de 0 a 5, de menor a

mayor limitación. Si se marca la primera opción se puntúa 0, y 5 si la señalada es la última opción. Si se marca más de una opción se tiene en cuenta la puntuación más alta. En caso de no responder a un ítem, éste se excluye del cálculo final. La puntuación total, expresada en porcentaje (de 0 a 100 %), se obtiene con la suma de las puntuaciones de cada ítem dividido por la máxima puntuación posible, multiplicada por 100. Valores altos describen mayor limitación funcional. Entre 0-20 %: limitación funcional mínima; 20 %-40 %: moderada; 40 %-60 %: intensa; 60 %-80 %: discapacidad, y por encima de 80 %: limitación funcional máxima.

6) Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS):

La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) fue originalmente diseñada por Zigmond y Snaith como instrumento para la detección de pacientes con trastornos afectivos, en respuesta ante los importantes inconvenientes que instrumentos ampliamente utilizados como el GHQ (General Health Questionnaire) presentaban, sobre todo cuando debían ser utilizados en pacientes afectados de trastornos somáticos. Para evitar las posibles altas puntuaciones engañosas que implica la evaluación de síntomas somáticos cuyo origen se presume psicógeno, Zigmond y Snaith (2003), al desarrollar la *Hospital Anxiety Depression Scale* (HADS), no incluyeron ningún ítem que hiciera referencia a funciones físicas o síntomas somáticos. Además, a diferencia de otras escalas, este instrumento posee escalas derivadas de la experiencia clínica más que del análisis factorial. Consta de dos series de siete cuestiones, una representa la subescala de ansiedad y la otra la de depresión, siendo ambos conceptos psicopatológicos de ansiedad y depresión independientes. Cada ítem es valorado según una escala de cuatro puntos de frecuencia que va desde 0 a 3. Los ítems pertenecientes a la escala de depresión se refieren casi exclusivamente al estado anhedónico (5 de los 7 ítems componentes reflejan una incapacidad para experimentar placer), que se considera el rasgo central de la enfermedad depresiva y el mejor marcador clínico e indicador de mecanismos neurobiológicos alterados en la misma, pretendiendo la detección de trastornos del humor relativamente leves, como son aquellos que se presentan en ámbitos de asistencia no psiquiátricos. Los síntomas de ansiedad proceden del PSE. La HADS ha sido comparada con escalas de valoración clínica con entrevistas estandarizadas e instrumentos de selección como el GHQ (Hermann 1997), y en todos estos estudios el instrumento ha demostrado unas magníficas especificidad y sensibilidad en la detección de ansiedad y depresión en el paciente físicamente enfermo.

El paciente que cumplimente el instrumento debe referir cómo se siente en el momento presente incluyendo los días previos. Las puntuaciones mayores de 10 se consideran indicativas de morbilidad. Una puntuación de 8-10 se interpreta como caso borderline o fronterizo, y las puntuaciones inferiores a 8 indican ausencia de morbilidad significativa (Ryde-

Brandt, 1990). Se trata de un cuestionario autoaplicado de catorce ítems. La intensidad o frecuencia del síntoma se evalúa en una escala de Likert de 4 puntos (rango 0-3). El rango de puntuación es de 0-21 para cada subescala, y de 0-46 para puntuación global. En ambas subescalas, los puntos de corte son: 0-7 normal, 8-10 dudoso y  $\geq 11$  problema.

7) Cuestionario de Sueño - *Medical Outcomes Study Sleep Scale, MOS Sleep Scale (MOSS)* (Hays et al. 2005):

Se trata de un instrumento de doce ítems que explora el impacto o interferencia ocasionado por la enfermedad, por un tratamiento o, en general, cualquier estímulo externo sobre los atributos de la arquitectura del sueño (idoneidad, sueño óptimo, cantidad, despertares bruscos, ronquidos, sueño alterado y somnolencia). Además, mediante la suma de nueve o seis de los doce ítems del instrumento, evaluamos el índice global de interferencia del sueño que oscila entre 0 (ninguna interferencia o impacto) a 100 (máxima interferencia posible). La Escala de Sueño MOS (ES-MOS) proporciona información subjetiva sobre la calidad y la cantidad de sueño. Sus 12 ítems se agrupan en las siguientes 6 subescalas: alteraciones del sueño, ronquidos, despertar con falta de respiración o cefalea, cantidad de sueño, adecuación y somnolencia diurna. La ES-MOS facilita puntuaciones en las 6 subescalas que oscilan entre 0 y 100. A mayor puntuación, mayor intensidad del parámetro evaluado. Ha sido validado en nuestro país en población de pacientes con dolor neuropático.

8) Patient Global Impression of Improvement Scale (PGI-I):

Se trata de un ítem en el que se valora la impresión global del paciente en cuanto al alivio obtenido tras el tratamiento. La escala tipo Likert de 7 alternativas de respuesta, varía gradualmente desde: 1: Muchísimo mejor; 2: Mucho mejor; 3: Un poco mejor; 4: Ningún cambio; 5: Un poco peor; 6: Mucho peor; 7: Muchísimo peor.

9) Clinical Global Impression of Improvement Scale (CGI-I):

Consta de un ítem donde se evalúa la percepción global del profesional sanitario a su juicio sobre el alivio del paciente. Las alternativas de respuesta se dan en una escala tipo Likert de cinco alternativas que van desde: 1= mucho mayor a 5= mucho peor (1: Mucho mejor; 2: Mejor; 3: Ningún cambio; 4: Peor; 5: Muchísimo peor).

#### **b) Medición de variables de seguridad.**

Las variables de seguridad analizadas serán las siguientes: necesidad de retirada de fármacos y razones; aparición y tipos de RAM asociadas a opioides. Se registrarán todos los EA de los fármacos opioides y del resto de fármacos coadyuvantes.

EA es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada. El paciente o enlace comunicará las RA a lo largo del estudio. El investigador seguirá los EA tal como se especifica en la sección “Comunicación de Reacciones Adversas”. Además se revisarán los EA durante todo el estudio a fin de determinar el porcentaje de pacientes que presenten EA. El investigador seguirá toda alteración clínicamente importante que persista al final del estudio, hasta su resolución o hasta que se alcance una situación clínicamente estable.

El promotor, en este caso el grupo de investigación, actuará conforme a los artículos 44, 45 y 46 del RD 223/2004: El promotor notificará a la AEMPS, órganos competentes de las CC.AA (en este caso a la Conselleria de Sanitat) y a los Comités Éticos implicados (en este caso el CEIC HGUA), todas las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas asociadas a los medicamentos en investigación, tanto si ocurren en España como en otros Estados, y tanto si han ocurrido en el ensayo clínico autorizado como en otros ensayos clínicos o en un contexto de uso diferente, siempre que dichos medicamentos no se encuentren comercializados en España. El personal investigador deberá notificar todos los acontecimientos adversos graves que ocurran durante los estudios clínicos al promotor en un plazo de 24 horas de la puesta en conocimiento del acontecimiento. El plazo máximo de notificación será de 15 días naturales a partir del momento en que el promotor haya tenido conocimiento de la sospecha de reacción adversa. El RD 223/2004 especifica que cuando las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas ocurran en un ensayo clínico doble ciego, se deberá desvelar el código de tratamiento de ese paciente concreto a efectos de notificación. Siempre que sea posible, se mantendrá el carácter ciego para el investigador, y para las personas encargadas del análisis de interpretación de los resultados, así como de la elaboración de las conclusiones del estudio. En aquellos casos en que se considere que este sistema de notificación pueda interferir con la validez del estudio, podrá acordarse con la AEMPS un sistema de notificación específico. Las notificaciones se realizarán preferiblemente utilizando el formato electrónico estándar europeo. Cuando esto no sea posible, debido a un motivo justificado, se utilizará el formulario de notificación en papel para las notificaciones de sospechas de EA que ocurran en España.

### **c) Medición de variables farmacológicas.**

Las variables farmacológicas que se recogieron y se analizaron fueron las siguientes: 1) fármacos prescritos, 2) aumento de dosis, 3) número de modificaciones de dosis, 4) dosis totales de opioides, 5) dosis inicial y dosis final de opioides, 6) presencia de rotación de fármacos, 7) tipo de cambio de escalón de la OMS: de 2º a 1º OMS; de 2º a 3º OMS; de 3º a 1º OMS; de 3º a 2º OMS, 8) número de opioides totales, y 9) coadyuvantes (tipo y dosis en basal, final y dosis máxima). La escalera analgésica de la OMS es la estrategia terapéutica universalmente aceptada para el tratamiento del dolor oncológico. Es el método de selección

de fármacos más utilizado en este tipo de pacientes basado en la intensidad del dolor. Nos indica cómo emplear los analgésicos de manera secuencial, de forma que si el dolor no se controla con los fármacos del primer escalón, subiríamos al siguiente. Se utilizó en el estudio el registro de los cambios secuenciales como medida de estandarización de la progresión del tratamiento en base a intensidad del dolor.

Los datos se tomaron del programa SIA, Abucasis (*Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana*) y se registraron en cada visita. También se realizó el seguimiento de dispensación en el historial farmacológico del paciente en la historia electrónica.

#### **d) Variables farmacogenéticos**

##### (d-1). Recogida de muestra biológica

Para la realización del análisis genético se utilizó sangre y saliva como muestra biológica. En el caso de la sangre, se extraía una muestra de sangre periférica mediante venopunción estéril en fosa antecubital de 10 ml de sangre total y se guardaban en tubo EDTA de 10 ml. Posteriormente se centrifugaba la muestra a 1200g durante 20 minutos sin refrigerar, colocando aceleración y deceleración a 1, y se procedía a la extracción del pellet de linfocitos según la técnica de Ficoll Hypaque, que es una técnica de centrifugación por gradiente de densidad para separar Células Mononucleares de Sangre Periférica (CMSP) de otras células de la sangre. Durante la centrifugación se van formando varias capas, el sedimento que está formado principalmente por granulocitos y eritrocitos migra a través del gradiente de densidad que es mayor al del ficoll hypaque, encima estaría otra capa que sería el ficoll hypaque que es menos denso, y encima otra capa fina opalescente que serían las CMSP. Finalmente, sobre esa última capa, estarían las plaquetas y el plasma, que con futuros lavados con PBS (tampón fosfato salino, por sus siglas en inglés) se estarían removiendo para tratar de obtener solo los linfocitos (Figura 25). El pellet de linfocitos se almacenaba a -20 grados C.

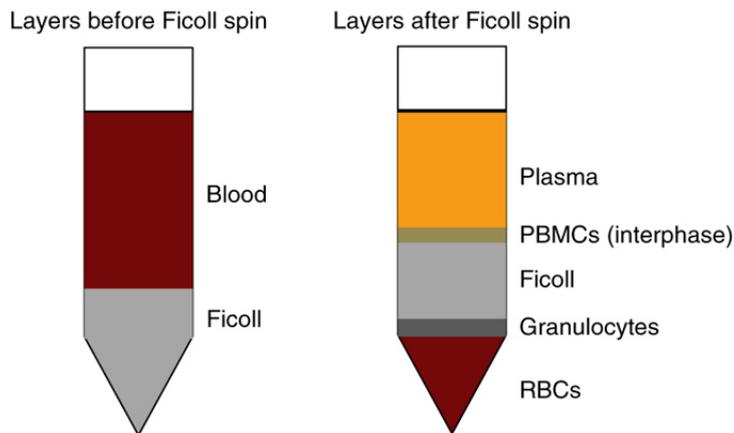


Figura 25. Técnica de separación de linfocitos.

A lo largo de la inclusión de los pacientes, se decidió utilizar saliva en lugar de sangre, puesto que la extracción es menos invasiva para el paciente. A los pacientes, una vez firmaban el CI, se les entregaba un tubo en el que previamente se habían añadido 6mL de PBS y se marcaba con una línea hasta donde tenían que completar con saliva (aproximadamente se necesita entre 1,5mL y 2mL de saliva). Seguidamente, las muestras se almacenaban en un congelador a  $-80^{\circ}\text{C}$ , hasta que fueran a ser procesadas en la Unidad de Investigación.

(d-2). Extracción de ADN a partir de muestra de sangre.

Se usó el pellet de linfocitos obtenido previamente, que se resuspende en PBS y, posteriormente, se añade Proteinasa K y buffer. Tras la incubación de 30 minutos a  $57^{\circ}\text{C}$  y 550 rpm en el termobloque, adición de etanol puro y centrifugación posterior de un minuto a 13000 rpm, se pasaba a limpiar el ADN mediante la adición de los distintos buffer (Buffer AW1, AW2 y AE), para finalmente obtener el DNA que se conservaba en congelador a  $-20^{\circ}$ . De modo más detallado se muestra el protocolo a continuación:

1. Sacar del congelador el pellet de linfocitos y dejar que se descongele.
2. Sacar el kit de extracción de DNA.
3. Resuspender el pellet en 200  $\mu\text{L}$  DE PBS (nevera  $4^{\circ}\text{C}$ ). Pipetear para homogeneizar.
4. Enchufar el termobloque a  $57^{\circ}\text{C}$  con o sin agitación.
5. Añadir 22  $\mu\text{L}$  de proteinasa K. Pipetear para homogeneizar.

6. Añadir 200  $\mu\text{L}$  de buffer AL (buffer de lisis).
7. Incubar durante 30 minutos a  $57^{\circ}\text{C}$  y 550rpm en el termobloque.
8. Mientras rotular las columnas (A1, A2, A3) y los eppendorf necesarios.
1. Retirar los tubos del termobloque y pasarlos a una gradilla.
2. Añadir 200  $\mu\text{L}$  de etanol puro (nevera  $4^{\circ}\text{C}$ ) a cada muestra.
3. Agitar bien la muestra y ponerla en una columna del kit de DNA (aproximadamente el volumen total es de 600-800  $\mu\text{L}$ ).
4. Centrifugar las muestras durante 1 minuto a 13000 rpm.
5. Después de centrifugar, pasar la columna que tiene el filtro a un tubo de desecho; (ahora que el ADN está unido a la columna, se hacen unos pasos para limpiar el ADN).
6. Añadir 500  $\mu\text{L}$  de buffer AW1 a la columna y centrifugar durante 1 minuto a 13000 rpm.
7. Pasar la columna a otro tubo de desecho (o tirar el eluido).
8. Añadir 500  $\mu\text{L}$  de buffer AW2 y volver a centrifugar, a 13000 rpm, durante 3 minutos.
9. Volver a desechar el tubo y pasar la columna a un eppendorf de 1'5mL previamente identificado. Ahora recoger el ADN ya limpio.
10. Añadir 50  $\mu\text{L}$  de buffer AE.
11. Dejar reposar 1 minuto más o menos, y centrifugar durante 1 minuto a 13000 rpm.
12. Añadir otros 50 500  $\mu\text{L}$  de buffer AE.
13. Volver a centrifugar 1 minuto a 13000 rpm.
14. Tirar la columna.
15. Vortear el eluido. Medir la concentración de DNA en el nanodrop.
16. Guardar los Eppendorfs en el congelador a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

(d-3). Extracción de ADN a partir de muestra saliva.

La extracción de ADN a partir de saliva se hizo usando el kit E.N.Z.A. Forensic DNA Kit (Omega bio-tek), siguiendo el protocolo del fabricante.

Protocolo de extracción de DNA a partir de muestra de saliva:

- a) Centrifugar la muestra a 2000xg 5 minutos. Descargar el sobrenadante y resuspender el pellet en 180  $\mu\text{L}$  de PBS.

- b) Trasvasar la muestra a un tubo de 1,5mL.
- c) Añadir 25  $\mu$ L de OB proteasa y 200microlitros de buffer BL. Vortear unos 30 segundos e incubar 15 minutos a 60°C con mixeo ocasional.
- d) Añadir 200  $\mu$ L de etanol absoluto y vórtex.
- e) Insertar la HiBind DNA Mini Column en un tubo de 2mL (collection tube). Añadir 100  $\mu$ L a la columna de equilibration buffer. Dejar 4 minutos a temperatura ambiente y un spin al máximo durante 20 segundos.
- f) Transferir la muestra a la columna, incluyendo cualquier precipitado que se haya formado. Centrifugar a 8000xg durante 1 minuto. Descartar el tubo de 2mL y pasar la columna a un nuevo tubo.
- g) Lavar pipeteando a la columna 500  $\mu$ L de HB buffer. Centrifugar a 8000xg 1 minuto. Tirar el líquido del collection tube y reutilizar
- h) Echar en la columna 750  $\mu$ L de wash buffer. Centrifugar a 8000xg 1 minuto. Descartar el collection tube y poner la columna en uno nuevo. Repetir el último paso con 750  $\mu$ L de wash buffer y centrifugar a 8000xg 1 minuto. Vaciar el collection tube y reutilizar
- i) Volver a centrifugar a máxima velocidad durante 2 minutos para secar bien la columna. Este paso es crítico para eliminar todo el etanol residual.
- j) Incubar a 70°C la cantidad necesaria de elution buffer (200  $\mu$ L) 2 minutos.
- k) Pasar la columna a un tubo de 1.5mL previamente rotulado y añadir 100  $\mu$ L de elution buffer precalentado. Dejar a temperatura ambiente 3 minutos y centrifugar a 8000xg 1 minuto. Repetir la elución con un segundo volumen e 100  $\mu$ L.
- l) Cuantificar en el nanodrop, previo vortex, y guardar a -20°C.

Posteriormente a la extracción del ADN, se realizó la medida de la concentración de ADN con el espectrofotómetro NanoDrop 1000 (Thermo Scientific). La concentración se obtuvo a partir de la absorbancia a 260nm, longitud de onda de mayor absorbancia para los ácidos nucleicos. Además, se evaluó la pureza del ADN respecto a la cantidad de proteínas en la muestra, en base al ratio de las absorbancias 260nm/280nm, y respecto a la cantidad de solventes orgánicos en la muestra a partir del ratio 260nm/230nm. Se consideró una pureza elevada cuando los ratios estaban comprendidos entre 1,82 para 260 nm/280 nm, y 22,2 para el ratio 260nm /230nm. Finalmente, el ADN fue almacenadas en tubos Eppendorf a -20°C con el fin de evitar la degradación progresiva de ADN o su posible contaminación por microorganismos.

#### **e) Genotipado mediante qPCR Real Time**

Para el genotipado se utilizó el sistema Real Time PCR Rotor Gene Q de Qiagen, mediante sondas TaqMan®. Aquí los procesos de amplificación y detección se producen de manera simultánea en el mismo vial cerrado, sin necesidad de ninguna acción posterior. Además,

mediante detección por fluorescencia se puede medir durante la amplificación la cantidad de ADN sintetizado en cada momento, ya que la emisión de fluorescencia producida en la reacción es proporcional a la cantidad de ADN formado. Esto permite conocer y registrar en todo momento la cinética de la reacción de amplificación.

Para la discriminación alélica se utilizaron sondas específicas marcadas con los fluorocromos VIC y FAM. Estas sondas de hibridación específica son oligonucleótidos marcados con un fluorocromo donador (reporter) en su extremo 5' que emite fluorescencia al ser excitado y otro fluorocromo aceptor (quencher) en su extremo 3', que absorbe la fluorescencia liberada por el donador, de manera que la proximidad entre ambos impide la emisión de fluorescencia. Durante la amplificación del ADN diana, la sonda se hibrida con su cadena complementaria, la polimerasa inicia la síntesis y cuando alcanza la secuencia donde ha hibridado la sonda, mediante su actividad 5' exonucleasa, hidroliza la sonda y se libera el fluorocromo donador. Como ahora el fluorocromo donador y el aceptor están lejos, el segundo no puede captar la fluorescencia emitida y esta fluorescencia será captada por el lector (Tabla 2). Las fases descritas en la Tabla son: (A) Durante la PCR, la sonda TaqMan® se alinea específicamente con la secuencia complementaria comprendida entre los primers forward y reverse (B) Comienzo de la polimerización. La fluorescencia se ve inhibida por la cercanía entre el donador (R) y el aceptor (NFQ), y (C) Cuando la polimerasa de ADN (P) alcanza la sonda, ésta es hidrolizada y se libera el fluoróforo (R), incrementándose así la señal de fluorescencia.

Al incrementar el ADN se incrementa la hibridación de las sondas, también se incrementa, en la misma proporción, la fluorescencia emitida. Esto nos permite identificar el SNP.

### **3.3. PLAN DE TRABAJO**

Los pacientes fueron citados a través del sistema de Admisión y Documentación clínica del Hospital General Universitario de Alicante, tras preselección de candidatos en lista de espera quirúrgica de la Unidad de Columna del mismo hospital, perteneciente al Servicio de Traumatología y Ortopedia con el diagnóstico de Estenosis de Canal Lumbar.

El código de citación Iris (programa informático de Admisión) para los pacientes fue el 2.1 (primera visita) para la visita inicial, y de 2.2 para las sucesivas. Fueron citados telefónicamente y/o mediante carta. Los pacientes fueron vistos en la Unidad del Dolor del Hospital General de Alicante, perteneciente al Servicio de Anestesiología Reanimación y Terapéutica del Dolor, que es una unidad de tipo IV, según los estándares de calidad de la Sociedad Española del Dolor.

La fecha de inclusión del primer paciente fue el 10/02/2011 y la fecha de inclusión del último paciente fue el 28/11/2013. La última visita del último paciente fue el 21/02/2014. Ritmo de inclusión 30-35 pacientes cada seis meses.

### **Fase 1. Primera visita: Inclusión del paciente y visita basal**

- Firma del consentimiento informado si cumple criterios de inclusión.
- Datos demográficos del paciente.
- Historia clínica del paciente e historia farmacológica.
- Exploración del paciente.
- Realización de cuestionarios para datos basales (escala EVA, PainDetect, Oswestry, MOS-SLEEP, EuroQol, Escala HAD, PGI-I y CGI-I).
- Prescripción tratamiento adecuado.
- Inclusión en la base de datos.
- Extracción sangre y/o saliva en consulta de la Unidad del Dolor y supervisión de que todo el material/documentación esté correcto.
- Análisis genético en base a 7 SNP (traslado de la muestra a laboratorio para su procesamiento).

### **Fase 2. Visitas de seguimiento (cada mes)**

- Siguiendo dos visitas (control telefónico): Valoración de la evolución clínica del paciente mediante las encuestas EVA/CAT y seguimiento del tratamiento farmacológico.

### **Fase 3. Visita fin de estudio (4-meses tras la primera visita)**

- Evaluación clínica, terapéutica (consumo total de opioides y medicación de rescate) y de seguridad (necesidad cambio de dosis/retirada de fármacos por reacciones adversas).
- Evaluación de la concordancia de la respuesta analgésica mediante los resultados de las encuestas y perfil genético.
- Evaluación de las variables clínicas según las encuestas.

### **Realización de base de datos e informe clínico (durante todo el estudio)**

- Registro de variables clínicas, resultados cuestionarios junto con el análisis genético.
- Informe clínico y genético. Aplicación clínica de los resultados.

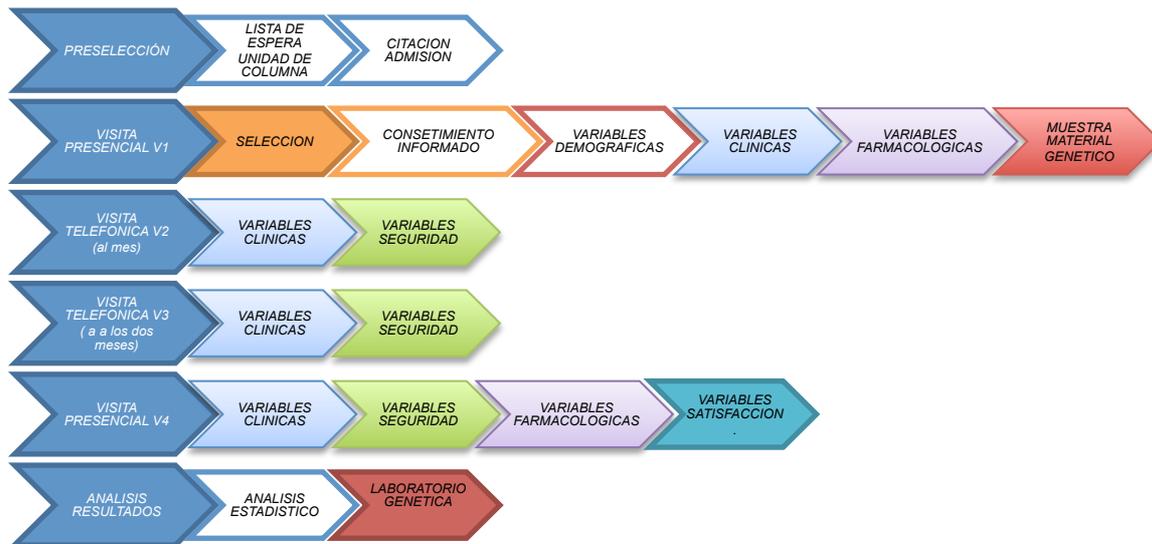


Figura 26. Descripción de todas las actividades realizadas

### 3.4. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, Octubre de 2008), las directrices de buenas prácticas clínicas de la ICH, así como la legislación vigente en España de acuerdo a lo dispuesto en la orden ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios. Todos los pacientes incluidos en el estudio han leído la hoja de información al paciente y firmado el consentimiento informado. Todos los datos de los pacientes se han anonimizado mediante la asignación de un código tanto a la muestra como al archivo de datos y solo el personal debidamente autorizado ha tenido acceso a los datos personales identificables. Siempre se han mantenido los niveles más altos de conducta profesional y confidencialidad, cumpliendo con el artículo 7 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (LOPD). Como consideraciones generales, todas las partes implicadas en este estudio aceptaron las normas éticas sobre investigación. Dado su carácter observacional, el presente estudio no ha generado riesgo sobre los sujetos estudiados, ya que no se ha aplicado ningún cambio en el tratamiento ni en los procedimientos diagnósticos, fuera de la práctica clínica habitual.

En consecuencia, el beneficio que recibe el paciente se debe a las condiciones propias de su tratamiento, que es independiente del estudio, y que forma parte de la práctica habitual del médico que ha formado parte del estudio. El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal de los participantes en el estudio se ajustarán a la LOPD.

Todos los representantes legales/sujetos participantes serán informados antes de iniciar el estudio, para que comprendan las características del mismo y acepten participar firmando el consentimiento informado. El investigador, o una persona designada por él, es responsable de obtener el consentimiento informado por escrito de cada paciente que participe en este estudio, después de haber proporcionado una explicación adecuada de la finalidad, métodos, objetivos y posibles riesgos del estudio.

Se obtendrá el consentimiento informado de los padres/representantes legales/sujetos antes de obtener ningún dato específico de este estudio, de acuerdo con los requisitos legales. Este formulario de consentimiento deberá estar fechado y será conservado por el investigador como parte de los registros del estudio. El investigador o persona delegada deben explicar también a los sujetos que son completamente libres para negarse a entrar en el estudio o para revocar en cualquier momento su participación en el ensayo y el consentimiento para la utilización de sus datos en el análisis, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para el participante responsabilidad ni perjuicio alguno.

La información difundida y obtenida desde la puesta en marcha del estudio es considerada confidencial y deberá ser tratada en todo momento como tal, respetándose la confidencialidad de los sujetos participantes en los documentos, que serán anonimizados, identificándose por un código de paciente. Si por algún motivo justificado, se requiriese la información completa, estaría sometido a la valoración del investigador principal (LOPD). Toda la información relativa al ensayo será confidencial. La identidad de los pacientes no podrá ser desvelada ni divulgada excepto cuando sea necesario para su tratamiento, evaluación, seguimiento o seguridad. Los datos originales serán conservados en el hospital y sólo tendrán acceso los investigadores del estudio y la/s persona/s encargada/s de su coordinación, o en caso de inspección por parte de las Autoridades Sanitarias pertinentes.

El contenido del CRD, así como la base de datos donde se registre la información serán anónimos, y estarán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales. El investigador informará a los pacientes incluidos en el estudio que los datos obtenidos en el presente estudio serán guardados y analizados, y que se tratarán conforme a lo que dispone la LOPD. De acuerdo con la mencionada Ley 15/1999, el investigador informará a los pacientes sobre la disponibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, dirigiéndose por escrito al titular del fichero de datos.

### **3.5. POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE PACIENTES**

El número de individuos que se necesitan es dependiente de la frecuencia del SNP y del poder que se determine. De acuerdo con Liggett (2010)  $[P= 1 - [(1-f)^{2n}]$ , P es la probabilidad de detectar el SNP, f es la frecuencia de la variante, y n es el número de individuos (2n= número de cromosomas). Por tanto, si se establece una probabilidad de detectar un polimorfismo superior al 95% y asumiendo una frecuencia del 5% o mayor, se requeriría un tamaño muestral de 25 pacientes. Para estudiar 7 variantes genéticas, asumiendo unas pérdidas del 15%, se calcula un total de 230 pacientes a incluir. De manera anual, los pacientes que fueron atendidos por la UDO del HGUA están en un rango de 3000-4000 pacientes.

### **3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis univariante para la descripción de la muestra. Según la distribución que presentaron las variables del estudio, se realizaron pruebas paramétricas o no paramétricas. Las variables continuas con distribución normal, fueron descritas a través de medias y desviaciones estándar, mientras que las que no presentaron distribución normal se expresaron a través de su mediana y rango intercuartílico. Se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Se analizaron las medidas mediante el test T de Student. Se utilizó la prueba Chi Cuadrado para el análisis de datos categóricos. Se realizó un análisis multivariante para analizar la variable principal respecto a los posibles factores o covariables. Los contrastes de hipótesis fueron bilaterales, con una significación de 0,05. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico R 3.2.0.

#### **Equilibrio Hardy-Weinberg**

Se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg como control de calidad de los datos genéticos obtenidos. Se comprobó que la distribución de las frecuencias alélicas obtenidas en nuestra población coincidiera con las frecuencias alélicas esperadas para una población similar. Para ello se utilizaron los programas informáticos R con el paquete estadístico SNPassoc y el programa on-line SNPStats. El principio de Hardy-Weinberg establece que “En una población mendeliana, en la que se dan los supuestos de apareamiento al azar, ausencia de mutación, selección y migración, y tamaño infinito, las frecuencias alélicas y genotípicas se mantienen estables generación tras generación”. Y además, si una población no está inicialmente en equilibrio, el equilibrio se alcanza tras una sola generación de apareamiento al azar.

Antes de analizar la asociación entre los SNP y las variables clínicas, farmacológicas y de seguridad se comprobó si se cumplía el principio de Hardy-Weimberg (HWE) mediante una prueba de bondad de ajuste de chi cuadrado, donde la hipótesis nula es que el SNP cumple con el HWE, por lo que se necesita obtener p-valores mayores a 0,05 y, en caso de tener valores pequeños para un genotipo, se utilizó el test exacto de Fisher.

### **Análisis de los datos**

Se realizó un análisis univariante para la descripción de la muestra. Según la distribución que presentaron las variables del estudio, se realizaron pruebas paramétricas o no paramétricas. Las variables continuas con distribución normal, fueron descritas a través de medias y desviaciones estándar, mientras que las que no presentaron distribución normal se expresaron a través de su mediana y rango intercuartílico. Se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Se analizaron las medidas mediante el test T de Student. Se utilizó la prueba Chi Cuadrado para el análisis de datos categóricos. Se realizó un análisis multivariante para analizar la variable principal respecto a los posibles factores o covariables. Los contrastes de hipótesis fueron bilaterales, con una significación de 0,05. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa R 3.2.0. Antes de analizar la asociación entre los SNP y las variables clínicas, farmacológicas y de seguridad se comprobó si se cumplía el principio de Hardy-Weimberg (HWE) mediante una prueba de bondad de ajuste, de chi cuadrado, donde la hipótesis nula es que el SNP cumple con HWE, por lo que se necesita obtener p-valores > 0,05 y en caso de tener valores pequeños para un genotipo se utilizó el test exacto de Fisher.

Posteriormente, para la asociación entre un SNP y un rasgo binario se realizaron Tablas de contingencia 3 x 2, donde para testar la hipótesis nula de no asociación entre genotipos y la variable respuesta se utilizó un test de chi-cuadrado con 2 grados de libertad (o en caso de frecuencias genotípicas menor de 5, test exacto de Fisher). Se establecieron modelos mediante la Tabla completa de los tres genotipos conocida como codominante o de 2 grados de libertad. En nuestros SNP se asumió que bastaba un alelo variante para conferir riesgo (modelo dominante), o que era necesario tener las dos copias del alelo variante (modelo recesivo) para presentar el rasgo. Se restablecieron las Tablas de contingencia 3 x 2 en Tablas 2 x 2, de forma que se testaron los dos genotipos homocigotos contra el heterocigoto (modelo overdominant o sobredominante o de heterocigosidad). En el análisis de la asociación entre un SNP y un rasgo cuantitativo se utilizó un modelo ANOVA para los 3 genotipos, que es equivalente a un test de chi-cuadrado con 2 grados de libertad, la regresión lineal asume linealidad entre los genotipos y las medias, por lo que los grados de libertad se reducen a 1.

Los resultados del descriptivo de los genotipos se expresan en % de su presencia. Los datos de presencia de variables vienen expresadas en %, calculándose la media (DS) para las variables continuas, y la mediana (Percentil 25-75) para las no continuas.

### **3.7. FINANCIACION**

El estudio obtuvo financiación del Fondo de Investigaciones Sanitarias, Ministerio de Ciencia e Innovación (TRA-056, 2010), Fundación Navarro Trípodí (2013), Fundación de la Sociedad de Dolor (FED, 2013), Fundación para el Fomento de la Investigación en la CV (FISABIO, 2014). Recibiendo un “Premio a la mejor Comunicación Oral” Congreso de la Sociedad Española del dolor, año 2013.



## RESULTADOS

---





## 4. RESULTADOS

Se evaluaron a un total de 450 pacientes que acudieron a la UDO derivados de la Unidad de Raquis (Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica) del mismo hospital, desde febrero 2011 hasta diciembre 2013. Esto corresponde a un 450/1750 primeras visitas (26%) (Figura 27). Eran pacientes en lista de espera de ser intervenidos con el diagnóstico de estenosis de canal lumbar y el diagnóstico había sido establecido por los ortopedas. Los pacientes fueron atendidos de rutina en las consultas ambulatorias, donde se les informó de su posible participación en el estudio. Tras la valoración clínica habitual en este tipo de pacientes, se informó y solicitó la participación en el presente estudio a un total de 241 pacientes. Finalmente, firmaron el consentimiento informado 231 pacientes antes de su inclusión.

Durante el estudio, se perdieron a un total de 30 pacientes. Los motivos fueron: 10 abandonaron el tratamiento por EA, 9 pacientes fueron sometidos a cirugía lumbar durante el periodo del estudio, 10 abandonaron la medicación por falta de efectividad y 1 fallecimiento. Se supone que los abandonos del estudio no se deben a algún factor diferenciador que haga que los análisis estadísticos realizados en la población que no abandonó el estudio no estén sesgados. La población que finalizó el estudio fue de 181 sujetos.

### 4.1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS

En la Tabla 15 se pueden observar las características descriptivas de la muestra a estudio incluida inicialmente en el estudio (n=231).

La edad media fue de 63,01 años (SD=13,84 años), con 146 mujeres (63,75%), con una media de índice de masa corporal (IMC) de 28,56 kg/m<sup>2</sup> (SD=5,88 Kg/m<sup>2</sup>). La población fue 100% caucásica y tuvo un seguimiento medio de 97,79 días (SD=83,02 días). El diagnóstico principal fue el de dolor músculo-esquelético (código CIE-9 724.02 Estenosis de canal lumbar). En 40 pacientes se encontró un diagnóstico complementario de radiculopatía lumbar (código CIE-9 724.4 Síndrome radicular de miembros inferiores y CIE-9 729.2 No especificada). Inicialmente 123 pacientes no presentaban diagnóstico previo de radiculopatía lumbar.

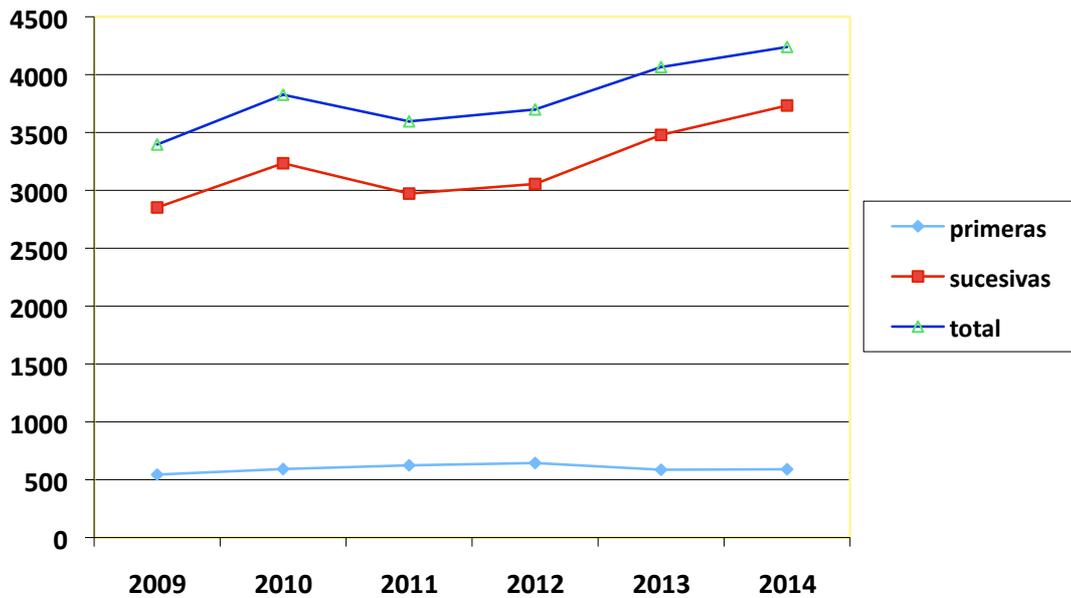


Figura 27. Datos de asistencia de los últimos 5 años en la unidad del dolor (fuente: Serv. Admisión y Documentación Clínica HGUA).

Variables descriptivas (n=231)		n (%) o media $\pm$ DS
Edad, en años		63.01 $\pm$ 13.84
Género		
	Hombres	83 (36.24)
	Mujeres	146 (63.75)
IMC en kg/m <sup>2</sup>		28.56 $\pm$ 5.88
Seguimiento, semanas		97,79 $\pm$ 83,02
Diagnostico		
	Musculoesquelético	215 (93)
	Radiculopatía	40 (17%)

Tabla 15. Datos de la cohorte a estudio.

## 4.2. RESULTADOS DE EFECTIVIDAD

En la Tabla 16 y de las Figuras 28-38, se pueden observar las características clínicas (antes y después) de nuestra muestra a estudio incluida inicialmente en el estudio (n=231).

La media de la intensidad del dolor cuantificado por la EVA basal fue de 73,84 mm (SD=16,49), lo que muestra que los pacientes presentaban un dolor categorizado como intenso. Al finalizar el estudio la media de la EVA final era de 54,51 mm (SD=25,35) que representaría un dolor moderado. La variación ( $\Delta$  = basal - final) en este estudio fue de 20,96 (SD=25,31). El intervalo de confianza al 95% para EVA basal menos EVA final es (17,23, 24,70) y el p-valor del correspondiente test t es p=0,000. Por tanto la diferencia media entre EVA basal y EVA final es significativamente distinta de cero (Figura 28).

El valor de la mediana para la escala categórica que cuantifica la intensidad basal del dolor fue de 3 (correspondiente a dolor moderado) y la final fue de 2 (suave). La  $\Delta$  en este estudio fue de 1 punto. El alivio del dolor al final del estudio fue suave de 20,96 mm (SD=25,31).

Los valores medios del componente neuropático del dolor, obtenidos al cumplimentar el Test Pain Detect fueron de 12,76 (SD=7,42) en la valoración basal, pasando a 10,32 (SD=6,97) en la valoración final. La variación ( $\Delta$  = basal - final) en este estudio fue de 2,52 (SD=6,84). El intervalo de confianza al 95% para Pain basal menos Pain final es (1,33, 3,71) y el p-valor del correspondiente test t es p=0,000. Por tanto la diferencia media entre pain basal y pain final es significativamente distinta de cero (Figura 29).

La evaluación de la calidad de vida mediante el instrumento EVA-EuroQol muestran un valor basal de 38,47 mm (SD=19,39) y éste valor se incrementó al final del estudio con una media de 46,22 mm (SD=22,72). La  $\Delta$  en este estudio fue de 6,74 (SD=23,86). El intervalo de confianza al 95% para EVA-EuroQol basal menos EVA-EuroQol final es (-10,88, -2,60) y el p-valor del correspondiente test t es p=0,001. Por tanto la diferencia media entre EVA-EuroQol basal y EVA-EuroQol final es significativamente distinta de cero (Figura 30).

En la valoración de funcionalidad mediante el cuestionario de Oswestry los pacientes presentaban un valor basal de 50,28 puntos (SD=14,43) y en la visita final de 44,32 (SD=16,63). Ambos valores representan una alteración funcional categórica moderada. La  $\Delta$  fue de 6,08 puntos (SD=14,23). El intervalo de confianza al 95% para Oswestry basal menos Oswestry final es (3,67, 8,49) y el p-valor del correspondiente test t es p=0,000. Por tanto la diferencia media entre Oswestry basal y Oswestry final es significativamente distinta de cero (Figura 31).

Los datos obtenidos para la evaluación de la escala MOSS fueron los siguientes: el valor basal fue de 47,79 puntos (SD=24,14) y el valor final de 37,53 (SD=24,14) con un valor incremental de 9,432 puntos (SD=23,81). El intervalo de confianza al 95% para MOSS basal menos MOSS

final es (4.85, 14, 02) y el p-valor del correspondiente test t es  $p=0,000$ . Por tanto la diferencia media entre MOSS basal y MOSS final es significativamente distinta de cero (Figura 32).

En las determinaciones obtenidas de ansiedad y depresión (Figuras 33 y 34) muestran una puntuación basal para ansiedad de 8,13 puntos (SD=4,82) y una final de 6,36 (SD=4,93). La  $\Delta$  de la puntuación fue de 1,50 (SD=5,22). El intervalo de confianza al 95% para ansiedad basal menos ansiedad final es (0.61, 2.40) y el p-valor del correspondiente test t es  $p=0,001$ . Por tanto la diferencia media entre ansiedad basal y ansiedad final es significativamente distinta de cero. La  $\Delta$  categórica de los resultados es que la determinación basal sería sugestiva de “posible” “borde line” y la final demostraría “ausencia” de morbilidad.

En las determinaciones para el subapartado de depresión la puntuación basal fue de 8,32 puntos (SD=4,55) y la final de 7,16 puntos (SD=5,05). La  $\Delta$  fue de 0,92 puntos (SD=5,16). El intervalo de confianza al 95% para depresión basal menos depresión final es (0,05, 1,81) y el p-valor del correspondiente test t es  $p=0,001$ . Por tanto la diferencia media entre depresión basal y depresión final es significativamente distinta de cero. La valoración inicial media pertenecía a la categoría de patología “borde line” y la final evoluciona a un cambio a ausencia de morbilidad.

Si se analiza la variabilidad por subescalas en cada una de los subgrupos (de 0 a 7 puntos, de 8 a 10 y  $\geq 11$ ) comparando los valores Basal y Final, los resultados no afloran grandes diferencias salvo en el grupo de depresión que correspondería a normalidad (0-7 puntos) y que no tendría implicaciones clínicas, y en el grupo patológico de ansiedad ( $\geq 11$  puntos) en el que sí que habría un aumento de ansiedad tras el tratamiento.

Al analizar las anteriores variables clínicas estratificadas por sexo no encontramos sustanciales diferencias entre sexos salvo los valores basales de la EVA EuroQol que es muy baja para los varones con valores de 0,38 (SD=0,21), mientras que para las mujeres es significativamente superior con valor basal de 0,53 (SD=0,15). De igual forma se comportan con diferencias por sexo en los valores finales de la EVA EuroQol siendo el valor de las mujeres superior 0,72 (SD=0,27) y el de los hombres 0,49 (SD=0,29).

Se analizaron las respuestas de los pacientes en la visita final del cuestionario PGI-I (Figura 35) y CGI-I (Figura 36). En el PGI-I se obtuvieron los siguientes resultados: Un 5% refería estar muchísimo mejor, un 15,20% mucho mejor, un 45,60% un poco mejor, un 22,50% no obtuvo ningún cambio, un 9,40% un poco peor, un 2,17% mucho peor y ningún pacientes refirió estar muchísimo peor. El 65,8 % de los pacientes referían un incremento positivo de su control del dolor (suma de los valores 1, 2 y 3 del PGI-I), frente a un 11,57% que describían un empeoramiento y a un 22,50% que no experimentaron ningún cambio.

Los resultados de la valoración de los médicos que hicieron el seguimiento en la unidad del dolor fue el siguiente en la escala de CGI-I: un 8% refirió estar peor, un 29,7% sin cambios, un 48,60% registro mejor y un 13% mucho mejor, no habiendo registros de mucho mejor. La valoración global de cambio positivo fue del 61,60% (suma de los valores 1 y 2), neutra en el 29,70% y negativa en el 8%.



CLINICA (media±SD)	TOTAL	MUJERES	HOMBRES	p-valor
EVA (0-100 mm)				
Basal	73.84±16.49	74.54±17.23	72.59±15.12	0,391
Final	54.51±25.35	53.76±27.19	55.80±22.01	0,578
Δ	20.96±25.31	22.15±27.25	18.94±21.63	0,387
Pain Detect (0-38 puntos)				
Basal	12.76±7.42	12.90±7.84	12.44±6.45	0,696
Final	10.32±6.97	10.66±7.45	9.55±5.74	0,318
Δ	2.52±6.85	2.37±6.57	2.87±7.53	0,721
EuroQol (0-100)				
Basal	48±1.28	53±0,15	38±0.21	0,763
Final	65±2.28	72±0,27	49±0.24	0,436
Δ	15±0.99	16±0,11	12±0.27	0,106
Oswestry (%)				
Basal	50.28±14.43	50.35±14.60	50.14±14.22	0,930
Final	44.32±16.63	44.03±16.06	45.00±18.05	0,753
Δ	6.08±14.23	6.37±13.67	5.41±15.60	0,735
HAD-Ansiedad (0-21 puntos)				
Basal	8.13±4.82	8.59±4.75	7.14±4.87	0,079
Final	6.36±4.93	6.58±5.06	5.85±4.62	0,383
Δ	1.50±5.22	1.76±5.71	0.92±3.88	0,329
HAD-Depresión (0-21 puntos)				
Basal	8.32±4.55	8.49±4.77	7.96±4.07	0,467
Final	7.16±5.05	7.30±5.26	6.860±4.56	0,602
Δ	0.92±5.16	0.90±5.45	0.99±4.53	0,925
MOSS-sueño basal/final				
Basal	47.79±24.14	48.35±22.52	46.19±23.60	0,654
Final	37.53±24.14	38.24±23.91	35.45±25.09	0,590
Δ	9.43±23.81	9.82±21.37	8.23±30.60	0,806

Tabla 16. Datos clínicos obtenidos al inicio del estudio y a la finalización.

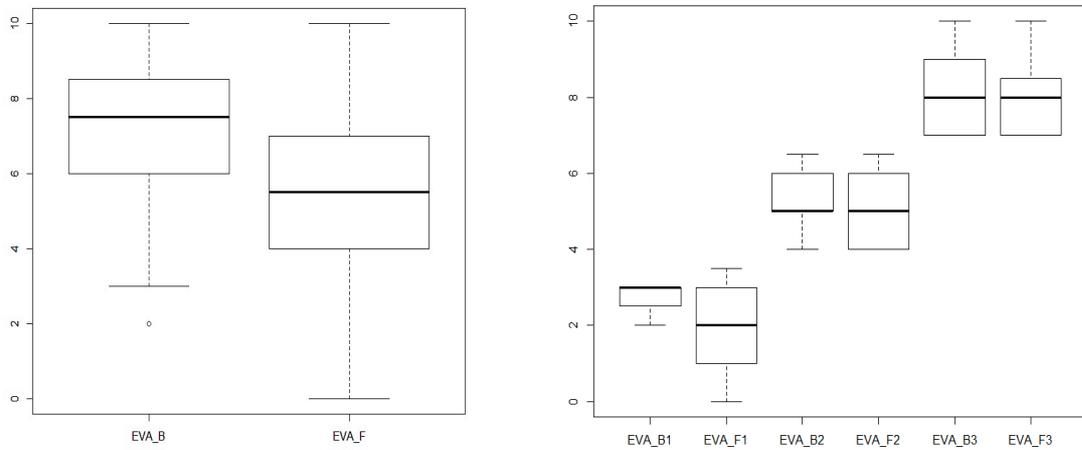


Figura 28. Comparación intensidad de dolor cuantificado por la Escala Analógica Visual (EVA, 0-10 cm) BASAL (B) y FINAL (F) como media SD y categorizada entre dolor leve (B1-F1), moderado (B2-F2) e intenso (B3-F3).

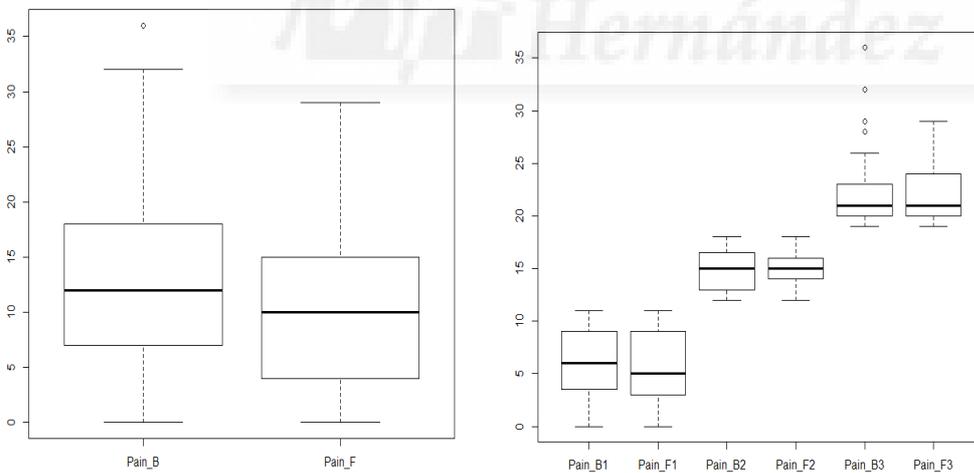


Figura 29. Comparación intensidad de dolor cuantificado por el cuestionario Pain Detect BASAL (B) y FINAL (F) como media SD y categorizada entre dolor leve (B1-F1), moderado (B2-F2) e intenso (B3-F3).

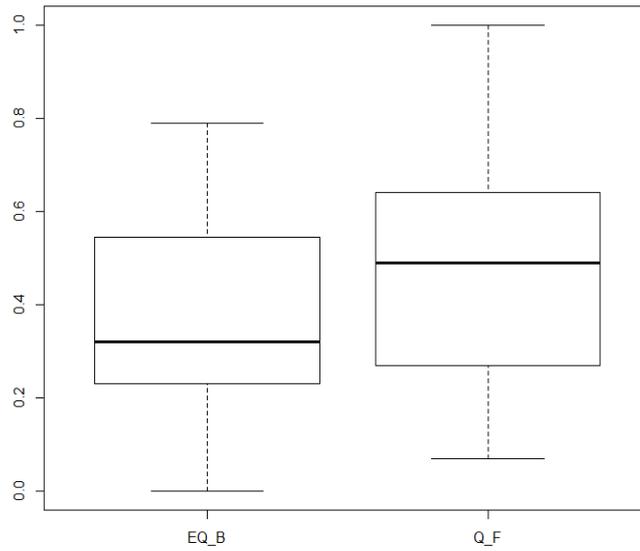


Figura 30. Comparación calidad de vida cuantificado por la EVA-Euroqol BASAL (B) y FINAL (F) como media, DS.

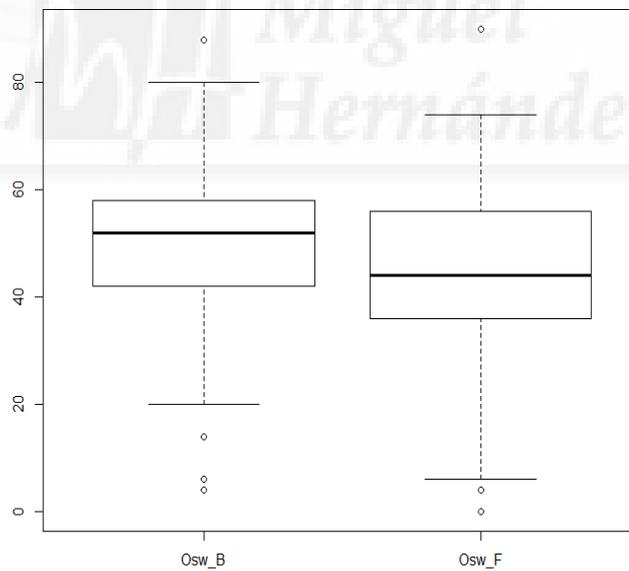


Figura 31. Comparación de la funcionalidad cuantificado por el cuestionario Oswestry BASAL (B) y FINAL (F) como media, SD.

Datos clínicos (media±DE)	Basal	Final	Basal-Final
Alteraciones del sueño	43.98±30.88	45.26±32.74	-0.49±31.70
Roncador	61.59±41.63	70.00±44.02	-6.88±37.93
Despertar con falta de aire o con dolor de cabeza	31.68±36.59	46.90±46.62	-16.36±50.03
Cantidad de sueño	6.12±1.95	5.35±2.94	0.76±2.47
Sueño óptimo (%)	0.31±0.47	0.30±0.46	0.03±0.52
Sueño apropiado	55.08±38.63	66.17±42.27	-11.86±43.45
Somnolencia	33.72±23.45	57.33±33.64	-23.40±40.21
Problemas del sueño Índice 6	44.10±24.68	46.09±27.28	-2.40±26.83
Problemas del sueño Índice 9	45.28±23.43	46.77±25.32	-1.84±24.84

Tabla 17. Comparación del sueño cuantificado por el cuestionario MOSS BASAL y FINAL.

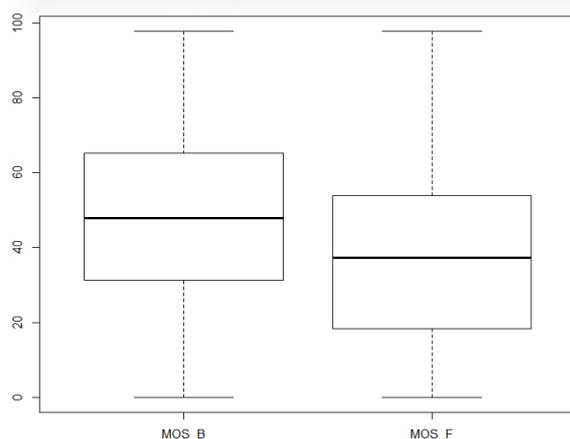


Figura 32. Comparación del sueño cuantificado por el cuestionario MOSS BASAL y FINAL (B: Basal; F: Final).

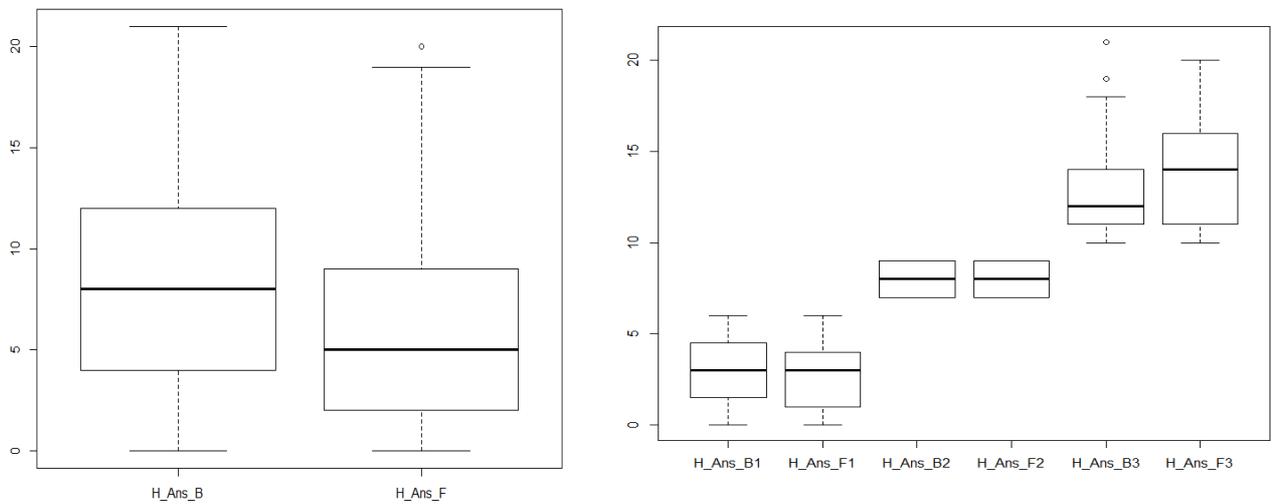


Figura 33. Comparación HAD (Apartado Ansiedad) BASAL y HAD FINAL.(B: Basal; F: Final) junto con las puntuaciones de la subescala por cada subgrupo (1: 0-7 puntos; 2: 8-10 puntos; 3 > ó = 11 puntos).

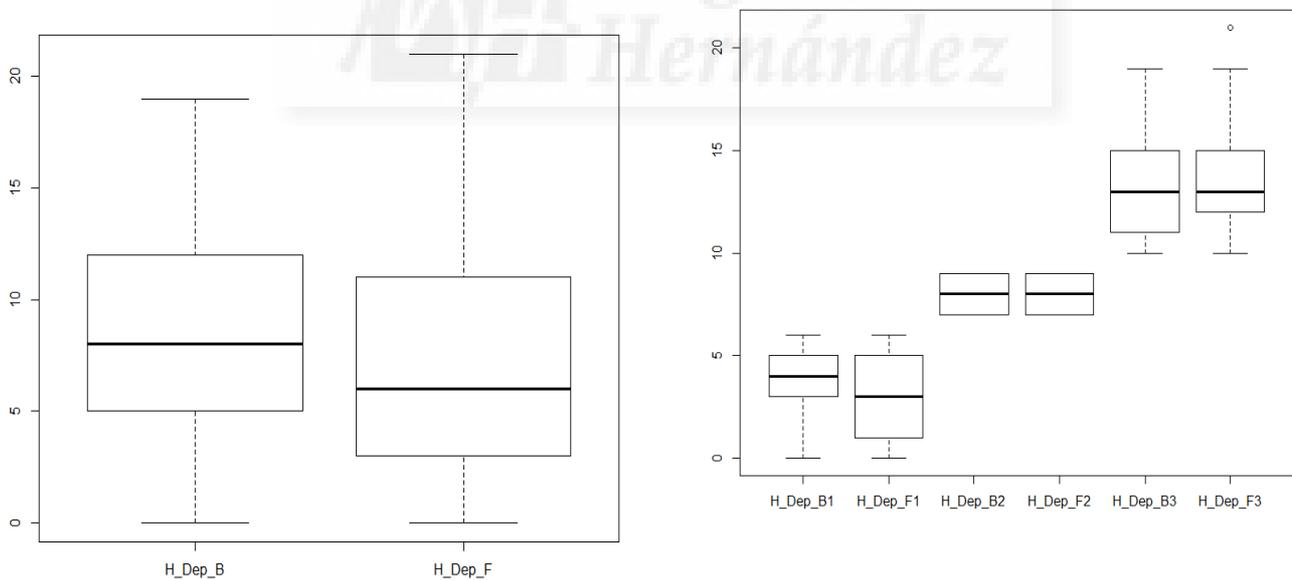


Figura 34. Comparación HAD (Apartado Depresión) BASAL y HAD FINAL.(B: Basal; F: Final) junto con las puntuaciones de la subescala de Depresión por cada subgrupo (1: 0-7 puntos; 2: 8-10 puntos; 3 > ó = 11 puntos; B: basal, F: final).

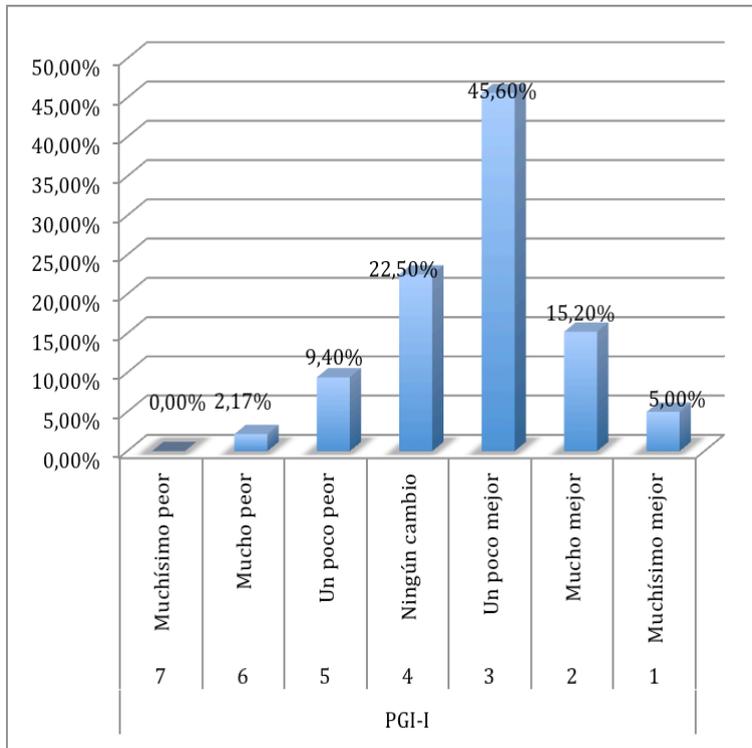


Figura 35. Resultados de PGI-I (eje ordenadas expresado en %).

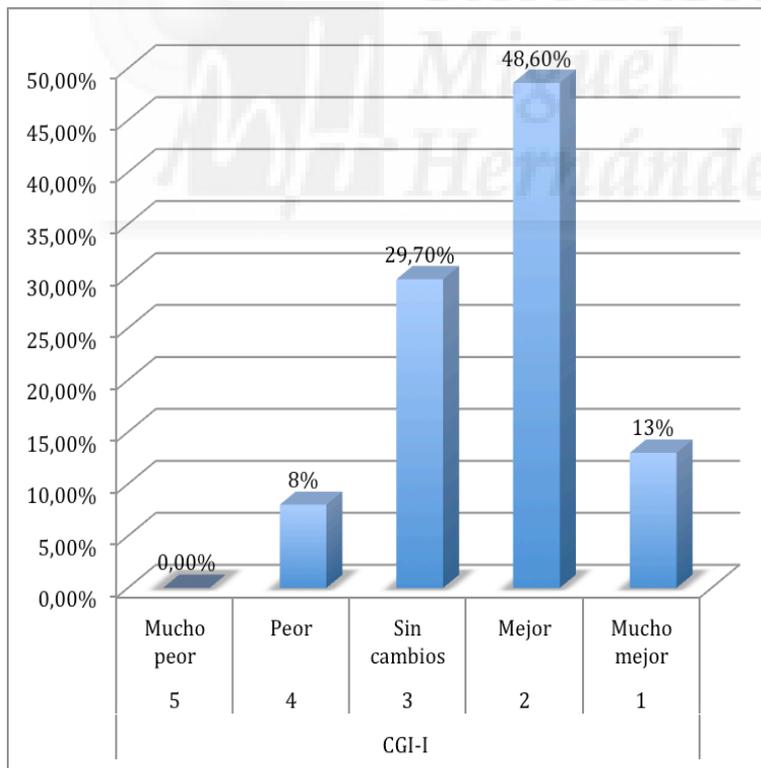


Figura 36. Resultados de CGI-I (eje ordenadas expresado en %).

### 4.3. RESULTADOS DE SEGURIDAD

En la Tabla 18 se puede observar la prevalencia de los EA más frecuentes que se recogieron al final del estudio.

La mediana de presentación de algún efecto adverso por paciente fue de 3 EA (1-6 rango interpercentil 25-75). Los más frecuentes fueron: estreñimiento 68 pacientes (29,43 %), boca seca 63 pacientes (27,27%), somnolencia 51 pacientes (22,08%), alteraciones relacionadas con el sueño 47 pacientes (20,35%), mareos 42 pacientes (18,18%), nerviosismo 40 pacientes (17,32 %), alteración sexual 32 pacientes (13,85%), náuseas 30 pacientes (12,99%), depresión 30 pacientes (12,99%), sequedad de piel 28 pacientes (12,12%), ganancia ponderal 28 pacientes (12,12%), cefalea 24 pacientes (10,38%).

En la Tabla 19, se analizan la presentación de los EA edad, por sexo, valor medio de intensidad de dolor (EVA) y presencia de componente de dolor neuropático (Pain Detect).

La edad no modificó la presencia de EA. En cambio se encontró que las mujeres presentaron de un modo significativamente mayor: cefalea, alteración sueño, piel seca, falta de apetito y ganancia ponderal (Figuras 37 y 38).

Los sujetos con dolor de más edad, presentaron de modo significativo un mayor malestar general, mareo y somnolencia son más frecuentes. La presencia de un mayor componente neuropático (positivo vs. dudoso o negativo) se asoció significativamente con mayor aparición de picor, alteración sexual y depresión.

A continuación se describen las notificaciones de reacciones adversas medicamentosas comunicadas a través del sistema de Farmacovigilancia de la Comunitat Valenciana. Se presentan agrupadas según la clasificación medDRA: psiquiátricas: 4 (2 desorientación, 1 ansiedad, 1 euforia), gastrointestinales: 6 (2 dolor abdominal, 3 dispepsia, 1 úlceras orales), nerviosas: 9 (3 somnolencia, 3 mareos, 2 cefalea, 1 temblor orofacial), dermatológicas: 3 (2 prurito, 1 sequedad mucosa), vascular: 2 (1 hipertensión arterial, 1 hipotensión arterial), sangre: 1 (1 alteración inr), generales: 3 (2 edema, 1 síndrome gripal), respiratorio: 2 (1 disnea, 1 taquicardia), reproductor: 1 (1 disfunción sexual), musculoesquelético: 1 (1 miopatía aguda), metabolismo: 1 (1 hiperglucemia) y renal-urinario: 1 (1 retención orina).

DATOS DE SEGURIDAD	N (%) OR MEDIA±DS	RAM NOTIFICADAS
Estreñimiento	68 (29.43)	0
Boca seca	63 (27.27)	2
Somnolencia	51 (22.08)	1
Alteración del sueño	47 (20.35)	0
Mareos	42 (18.18)	3
Nerviosismo	40 (17.32)	1
Alteración sexual	32 (13.85)	1
Nausea	30 (12.99)	5
Depresión	30 (12.99)	0
Sequedad de piel	28 (12.12)	0
Ganancia ponderal	28 (12.12)	0
Cefalea	24 (10.38)	2
Número medio de EA por paciente		
mediana (rango interpercentil 25-75)	3 (1-6)	

Tabla 18. Prevalencia de los eventos adversos más frecuentes.

p-valor	EDAD (T-student)	GENERO (Chi-cuadrado)	INTENSIDAD DOLOR (T-student)	COMPONENTE NEUROPATICO (Chi-cuadrado)
Nausea	0,7237	0,0888	0,2018	0,4011
Vómitos	0,8295	0,1758	0,3632	0,1285
Estreñimiento	0,4906	0,8458	0,9816	0,0515
Alteración gastrointestinal	0,0941	0,6369	0,3160	0,5453
Picor	0,3379	0,3572	0,1198	<b>0,0438</b>
Alteración sexual	0,2515	0,1114	0,4033	<b>0,0438</b>
Sudoración	0,9815	0,9401	0,4152	0,6887
Cefalea	0,1074	0,0969	0,1970	0,3617
Diarrea	0,6099	0,6844	0,7393	0,1126
Alteración del sueño	0,4460	<b>0,0021</b>	0,9317	0,5786
Boca seca	0,3455	0,1367	0,7116	0,5002
Piel.seca	0,4617	0,0817	0,8790	0,5215
Falta.de apetito	0,3270	<b>0,0149</b>	0,2844	0,1504
Nerviosismo	0,8266	0,1034	0,5454	0,0704
Temblor	0,3455	0,1282	0,7116	0,3675
Cambio de peso	0,7673	<b>0,0307</b>	0,5290	0,7310
Dolor	0,7237	0,7146	0,2018	0,5692
Depresión	0,2986	0,1145	0,0666	<b>0,0038</b>
Malestar	0,6464	0,2699	0,8125	0,1126
Mareo	0,8397	0,4298	<b>0,0142</b>	0,0621
Somnolencia	0,4348	0,5444	<b>0,0328</b>	0,2039
Confusión	0,6684	0,3092	0,1293	0,2253
Perdida memoria	0,5875	0,9159	-	-
-Desorientación	0,9417	0,4499	0,2374	0,5285
Prurito	0,5585	0,8529	0,4661	0,9879
Euforia	0,2472	0,1838	0,2374	0,5285
Edema	0,2337	0,0613	0,6734	0,9041
Ansiedad	0,3840	0,1282	0,4132	0,4817
Retención orina	0,7736	0,4499	0,9740	0,3378
Malestar general	0,5040	0,1887	<b>0,0235</b>	0,1633
Alteración de la presión arterial	0,8988	0,9159	0,7393	0,5453

Tabla 19. Relación entre la presencia de EA, edad, sexo, intensidad del dolor y presencia de componente de dolor neuropático.

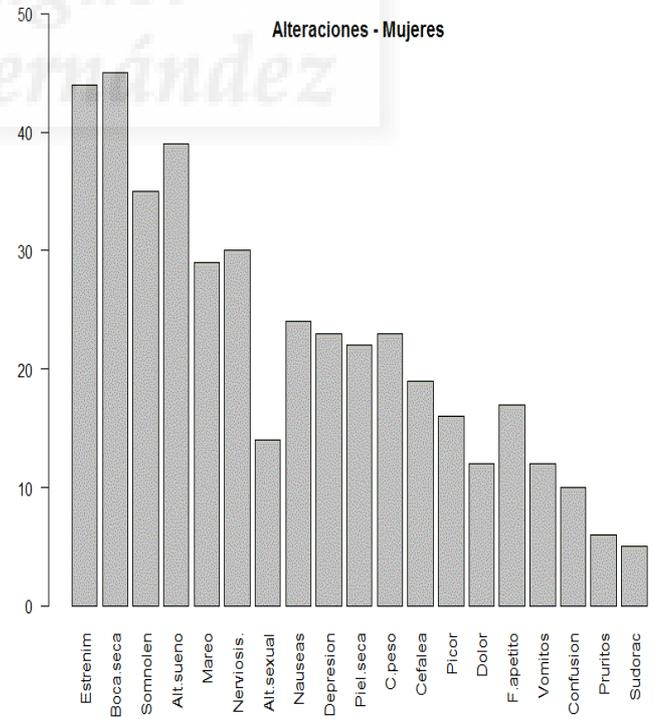
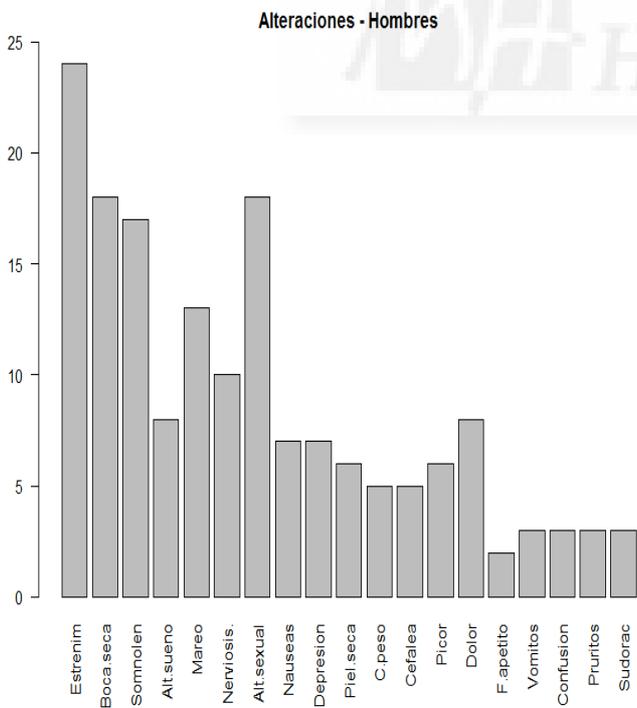
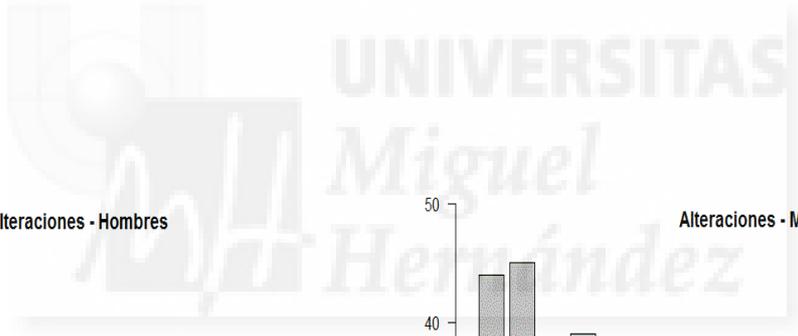
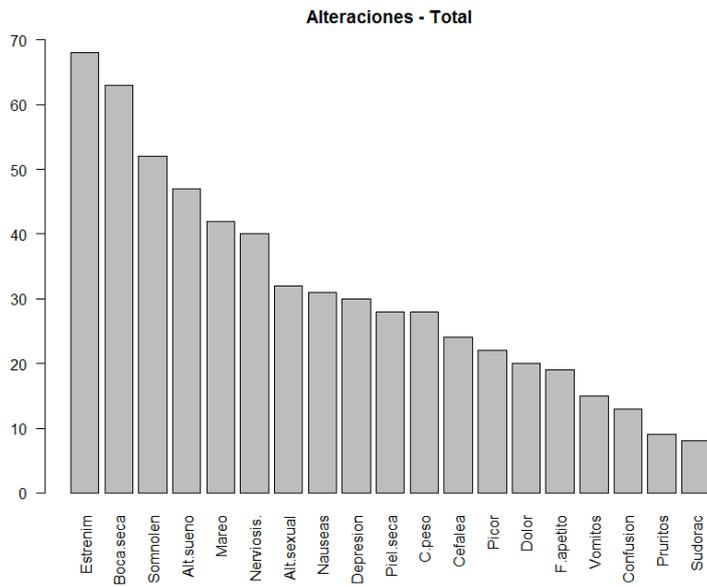


Figura 37. Distribución de los EA total y separados por sexo (expresado en número de sujetos).

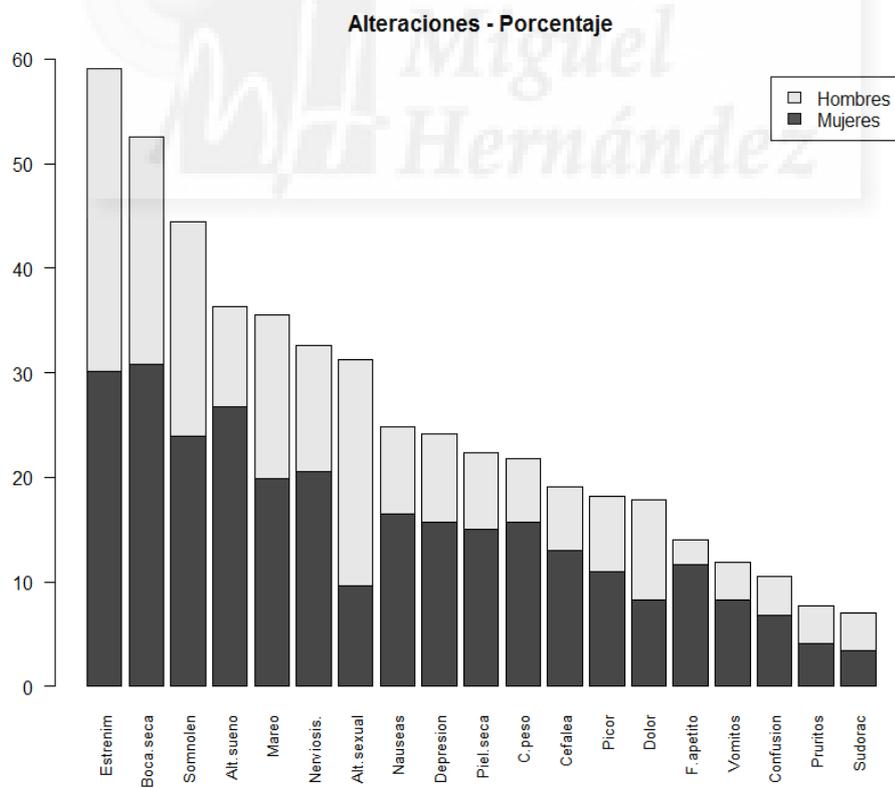
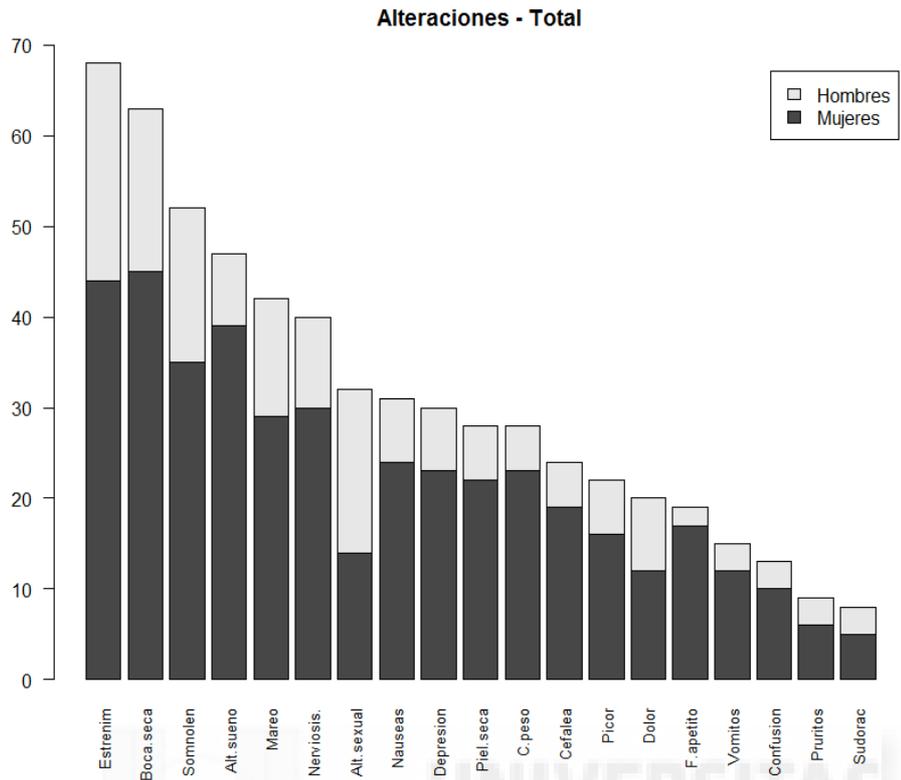


Figura 38. Distribución de los EA separados por sexo (expresado en número de sujetos).

#### 4.4. RESULTADOS VARIABLES FARMACOLÓGICAS

En las Tablas 20-22 y en la Figura 39, se puede observar los datos farmacológicos.

La población a estudio estaba siendo tratada, antes de entrar en el estudio, en un 9% con AINE, 30 % con paracetamol, 46 % combinación de tramadol/ paracetamol. El 17% llevaba de base algún tipo de opioide mayor (morfina 20%, oxicodona 8%, buprenorfina 3,5%, fentanilo 2%, tapentadol 1% e hidromorfona 0,5%). En relación a la medicación concomitante: un 30 % con relajantes musculares, las benzodiazepinas eran tomadas por 15%, tratamientos tópicos por 25%. Los pacientes que ingresaron en el estudio no llevaban tratamiento con opioides mayores en un 83%.

Durante el período de seguimiento se realizaron modificaciones de dosis en 122 pacientes (59,5%). La mediana en el rango interpercentil (25%-75%) para el número de cambios en los pacientes que sí que precisaron cambios, fue de un cambio. La rotación de opioides se practicó en 119 casos (58%) y el número de rotaciones expresada como mediana fue de 1 rotación. Los cambios realizados siguiendo los escalones terapéuticos de la OMS fueron: 1 cambio (0,5%) para pasar del 2º escalón al 1º escalón, 23 cambios (13%) desde el segundo escalón al tercero, 11 cambios (6%) desde el tercero al primer escalon y 16 cambios (8%) desde el tercero al segundo escalón. No precisaron rotación de escalón terapéutico el 66% de la muestra.

Las dosis medias iniciales de opioides (convertidas en equivalentes a mg de morfina) fueron de 48,60 mg (SD=41,87) y las dosis finales fueron de 54,88 mg (SD=48,90). La dosis media máxima alcanzada de opioides expresada en miligramos de morfina fue de 69,73 mg (SD=53,95). Los opioides pautados en la visita basal fueron mayoritariamente fentanilo, morfina y oxicodona. No se pautaron opioides en la visita basal en un 6,50%.

Los opioides en la visita final tuvieron una distribución mayoritaria de uso de fentanilo, oxicodona, tapentadol y tramadol. No se pautaron opioides en el 14,70%. Se encontraron diferencias en cuanto a la prescripción inicial y final del tipo de molécula opioide según sexo. En la tabla 19 se muestran las proporciones de tratamientos opioides prescritos al inicio y al final globales y ajustados por sexo. En las mujeres se pautó más tapentadol, buprenorfina y oxicodona y menos morfina como abordaje inicial. Para los hombres el tratamiento inicial se patuó más morfina y menos tapentadol. La prescripción final de opioides también difirió según sexos: siendo más usado fentanilo entre las mujeres y más oxicodona entre los hombres.

La medicación concomitante que se registró fueron: pregabalina, duloxetina y gabapentina. Pregabalina fue utilizada en la visita basal en un 40% y se mantuvo en un 32% en la visita final. La dosis media inicial de gabapentina fue de 75,19 mg (SD=101,71) y la final fue de 78,16 mg (SD=116,14). Las dosis medias máximas de pregabalina fueron de 101,18 mg (SD=123,15). Duloxetina se utilizó en un 12,5% de con unas dosis medias de 60,8 mg/día (SD=18,60). Gabapentina se utilizó en 11,25%.

tos Previo al estudio		n (%)
AINE		9
Paracetamol		30
Tramadol/paracetamol		46
Opiodes		83
	Morfina	20
	Oxicodona	8
	Buprenorfina	3.5
	Fentanilo	2

Datos farmacológicos	n (%) o media±DS
	basal/final
Tramadol	56 (25.11) / 35 (17.59)
Morfina	32 (14.35) / 11 (5.23)
Fentanilo	75 (33.63) / 51 (25.63)
Oxicodona	22 (9.86) / 40 (20.10)
Tapentadol	14 (6.28) / 22 (11.05)
Buprenorfina	8 (3.59) / 4 (2.01)
Hidromorfona	1 (0.45) / 2 (1.00)
Modificación de dosis (SI/NO)	122 (59.51) / 83 (40.49)
Numero de modificación de dosis	0.86±0.89
Rotación (SI/NO)	119(57.77) / 87(42.23)
Número de rotaciones	0.89±1.07
Tipo de cambio de escalones OMS	
OMS ESCALON 2→1	1 (0.5)
OMS ESCALON 2→3	23 (13)
OMS ESCALON 3→1	11 (6)
OMS ESCALON 3→2	16 (8)
Sin rotación	122 (66)
Inicial/final dosis de opioide (mg)	48.60±41.87 / 54.88±48.90
Dosis de Máxima opioide (mg)	69.73±53.95
<b>Tratamiento concomitante (mg)</b>	

Dosis de pregabalina Inicial/final	72.19±101.71 / 78.16±116.14
Maxima dosis de pregabalina	101.18±123.15
Duloxetina	6.08±18.60
<i>Gabapentina</i>	143.78±432.12

Tabla 20. Resumen de los resultados farmacológicos.

Visita (n,%)	antes estudio		inicial		Final		Inic-Fin
	n	%	n	%	n	%	p-valor
<b>GLOBAL</b>							
Tramadol	46	25,00%	56	24%	35	15,00%	<b>0,014</b>
Fentanilo	5	2%	75	32,50%	51	22%	<b>0.012</b>
Oxicodona	18	7,70%	22	9,60%	40	17,30%	<b>0.014</b>
Morfina	4	1,70%	32	14%	11	4,80%	<b>0,001</b>
Tapentadol	3	1,30%	14	1,30%	22	9,50%	0,165
Buprenorfina	8	3,50%	8	3,50%	4	1,70%	0,242
Hidromorfona	1	0,50%	1	0,50%	2	0,80%	0,562
Sin opioides	192	83,0%	15	6,50%	34	14,70%	<b>0,000</b>

Visita (n,%)	inicial		Final		Inic-Fin
	n	%	n	%	p-valor
<b>MUJERES</b>					
Tramadol	40	27,97	20	15,50	<b>0,013</b>
Fentanilo	49	34,27	40	31,01	0,567
Oxicodona	16	11,19	23	17,83	0,119
Morfina	13	9,09	4	3,10	<b>0,042</b>
Tapentadol	12	8,39	15	11,63	0,373
Buprenorfina	6	4,20	3	2,33	0,389
Hidromorfona	1	0,70	1	0,78	0,942
Sin opioides	6	4,20	23	17,83	<b>0,000</b>
<b>HOMBRES</b>					
Tramadol	16	20,00	15	21,43	0,829
Fentanilo	26	32,50	11	15,71	<b>0,017</b>
Oxicodona	6	7,50	17	24,29	<b>0,004</b>
Morfina	19	23,75	7	10,00	<b>0,026</b>
Tapentadol	2	2,50	7	10,00	<b>0,054</b>
Buprenorfina	2	2,50	1	1,43	0,640
Hidromorfona	0	0,00	1	1,43	
Sin opioides	9	11,25	11	15,71	0,422

Tabla 21. Descripción de uso de opioides mayores en valores absolutos y relativos en el

momento de la inclusión de los pacientes (previos), tras la visita basal (iniciales) y al finalizar el estudio (finales). Se muestran desagregados por sexo.

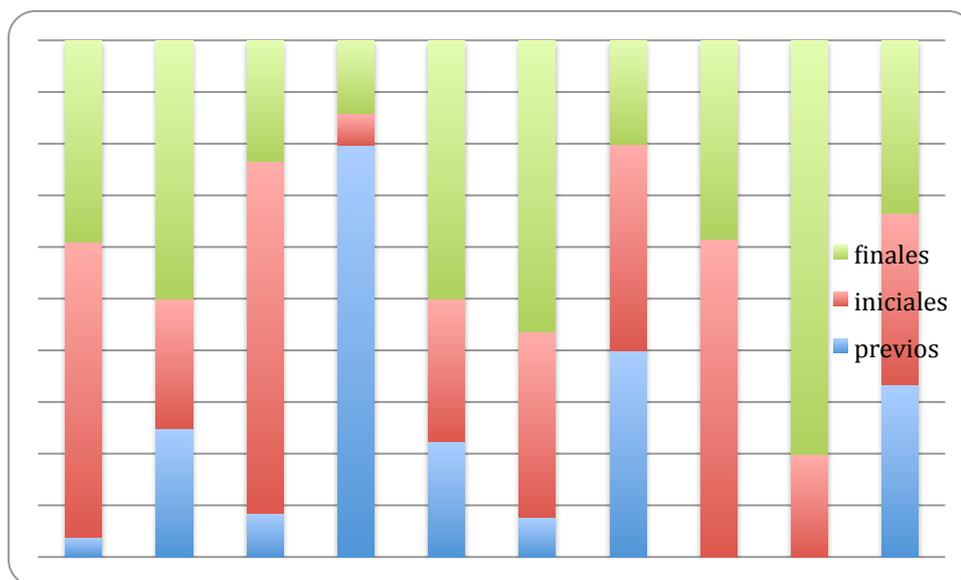


Figura 41. Representación gráfica comparativa de la prescripción de opioides mayores en el momento de la inclusión de los pacientes (previos, color azul), tras la visita basal (iniciales, color rojo) y al finalizar el estudio (finales, color verde) (sin op: sin opioides).

Concomitantes (media±SD)	total	mujeres	hombres	p-valor
Dosis total opioides( mg)				
Dosis total inicial	48,60±41,87	52,22±40,47	42,09±43,79	0,092
Dosis total final	54,88±48,90	55,49±44,02	53,77±57,03	0,826
Dosis máxima	69,73±53,95	73,37±53,99	63,15±53,63	0,191
Dosis pregabalina inicial	72,19±101,71	73,57±98,78	69,75±107,29	0,793
Dosis pregabalina final	78,15±116,14	79,33±120,89	76,06±107,94	0,845
Dosis pregabalina máxima	101,18±123,15	106,81±125,21	90,75±119,21	0,364
Duloxetina (mg)	6,09±18,60	6,69±19,46	5,01±17,03	0,509
Gabapentina ( mg)	143,55±432,12	131,65±419,81	165,38±455,22	0,591

Tabla 22. Descripción de uso de medicación concomitante. Se muestran desagregados por sexo.

#### 4.5. RESULTADOS FARMACOGENÉTICOS

El análisis de los resultados de la muestra se muestran a continuación:

- a) Comparación de la prevalencia de los SNP, con respecto a la población caucásica, descriptivo de las proporciones alélicas para la población de estudio con respecto a la presencia de SNP A118G del gen OPRM1, G472A del gen COMT, C3435T del gen ABCB1, A842G Y G211T del gen UGT2B7, A1032G y G1250A del gen KCNJ6.
- b) Respuesta analgésica de acuerdo a genotipos.
- c) Relación entre escalas multidimensionales segun el genotipo de cada SNP.

#### A) PREVALENCIA DE LOS SNPS

Las frecuencias alélicas encontradas en la población en estudio para los SNP anteriormente mencionados fueron similares a las poblaciones caucásicas que nos proporciona la base de datos *1000 genomes* (<http://www.1000genomes.org>) como se muestra en la Tabla 23 para los SNP A118G y G472A. Los resultados muestran que la prevalencia de los SNP no varía con respecto a la publicada en población caucásica.

SNP A1118 (rs1799971)			SNP G472A (rs4680)		
Población	Alelo mayor [A] (%)	Alelo menor [G] (%)	Población	Alelo mayor [G] (%)	Alelo menor [A] (%)
Británica	88	12	Británica	47	53
Finlandesa	82	18	Finlandesa	41	59
Española	83	17	Española	53	47
Estudio actual	79	21	Estudio actual	50	50

Tabla 23. Distribuciones alélicas para los SNP A118G y G472A en diferentes poblaciones de etnia caucásica. Datos extraídos de *1000 genomes*.

## B) PREVALENCIA DE LAS POBLACIONES ALÉLICAS:

Las Tablas 24 así como en la Figura 42 se muestran las frecuencias alélicas y de genotipos, encontradas en la población en estudio para los SNP anteriormente mencionados: A118G del gen *OPRM1*, G472A del gen *COMT*, C3435T del gen *ABCB1*, A842G Y G211T del gen *UGT2B7*, A1032G y G1250A del gen *KCNJ6*. La variante A6986G del gen *CYP3A5\*3\** fue monomorfa.

Los alelos mayores para cada uno de los genes fueron: A118G: A/T en el 78,6%, para el G472A: A/G en el 50,%, en el C3435T: T/C en el 52,48%, en el G211T en el 100% de los casos fue G, en A842G: A/G en el 65,77%, en A1032G: A/G en el 79,05%, en G1250A: A/G en el 63,80%, en A6986G: G/A en el 99,10% de los casos.

Se comprobó que dichos SNP y su frecuencia alélicas cumplían el equilibrio de Hardy-Weimberg (HWE), en el cual se determinan qué frecuencias genotípicas se debería observar, asumiendo que los alelos se transmiten de forma independiente entre generaciones y siempre que no hay selección sobre ellos. Se descartaron para el análisis el A842G y el A6986G porque las frecuencias genotípicas y alélicas observadas para estos SNP no son compatibles con HWE ( $p=0,000$ ). En el genotipo G211T no procedía realizar HWE porque la frecuencia alélica era el 100% G.

Los datos obtenidos por genotipos del análisis de la muestra fueron: *OPRM1* A118G: la presencia del alelo A/A fue del 62,61%, el A/G del 31,98% y del G/G del 5,41%. *COMT* G472A: la presencia del alelo G/G fue del 22,07%, la del G/A del 55,86%, y la del A/A del 22,07%. *ABCB1* C3435T: la presencia del alelo C/C fue del 22,52%, la del C/T DEL 50,00% y la del T/T del 27,48%. *UGT2B7* A842G: la presencia del alelo A/A fue del 31,53% y la del G/A del 68,47%. *UGT2B7* G211T: la presencia del alelo G/G fue del 100%. *KCNJ6* A1032G: la presencia del alelo G/G fue del 4,50%, la del A/G del A/G del 32,88% y la del A/A del 62,61%. *KCNJ6* G1250A: la presencia del alelo A/A 40,72%, para G/A 46,15% y para G/G 13,12%. La variante A6986G del gen *CYP3A5\*3<sup>a</sup>* fue prácticamente monomorfa.

GEN	RS	SNP	ALELOS	FRECUENCIA ALELO MAYOR	FRECUENCIA CAUCASICOS	HARDY-WEINBERG EQUILIBRIUM:
<i>OPRM</i>	rs1799971	A118G	A/G	78,60	83-88	0,430
<i>COMT</i>	rs4680	G472A	A/G	50,00	41-53	0,107
<i>ABCB1</i>	rs1045642	C3435T	T/C	52,48	50	1,000
<i>UGT2B7</i>	rs12233719	G211T	G	100,00	96	NA
<i>UGT2B7</i>	rs7438135	A842G	A/G	65,77	51-67	0,000
<i>KCNJ6</i>	rs2070995	A1032G	A/G	79,05	80-100	0,842
<i>KCNJ6</i>	rs6517442	G1250A	A/G	63,80	67-79	1,000
<i>CYP3A5*3A</i>	rs776746	A6986G	G/A	99,10	94-97	0,000

A118G		<i>OPRM</i>				
Genotipos	Frecuencia	Porcentaje	Alelos	Frecuencia	porcentaje	
A/A	139	62,61	A	349	78,60	
A/G	71	31,98	G	95	21,40	
G/G	12	5,41	NA's	18		
NA's	9		Total	462	100,00	
Total	231	100,00	HWE	p=	0,4302	
G472A		<i>COMT</i>				
Genotipos	Frecuencia	Porcentaje	Alelos	Frecuencia	porcentaje	
A/A	49	22,07	A	222	50,00	
A/G	124	55,86	G	222	50,00	
G/G	49	22,07	NA's	18		
NA's	9		Total	462	100,00	
Total	231	100,00	HWE	p=	0,1068	
C3435T		<i>ABCB1</i>				
Genotipos	Frecuencia	Porcentaje	Alelos	Frecuencia	porcentaje	
T/T	61	27,48	A	233	52,48	
C/T	111	50,00	G	211	47,52	
C/C	50	22,52	NA's	18		
NA's	9		Total	462	100,00	
Total	231	100,00	HWE	p=	1,0000	
G211T		<i>UGT2B7</i>				
Genotipos	Frecuencia	Porcentaje	Alelos	Frecuencia	porcentaje	
G/G	222	100,00	G	444	100,00	
NA's	9		NA's	18		
Total	231	100,00	Total	462	100,00	
			HWE	p=	NA	
A842G		<i>UGT2B7</i>				
Genotipos	Frecuencia	Porcentaje	Alelos	Frecuencia	porcentaje	
A/A	70	31,53	A	292	65,77	

A/G	152	68,47	G	152	34,23
NA's	9		NA's	18	
Total	231	100,00	Total	462	100,00
			HWE	p=	<b>0,0000</b>
<b>A1032G</b> <i>KCNJ6</i>					
<b>Genotipos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Alelos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>porcentaje</b>
A/A	139	62,61	A	351	79,05
A/G	73	32,88	G	93	20,95
G/G	10	4,50	NA's	18	
NA's	9		Total	462	100,00
Total	231	100,00	HWE	p=	0,8420
<b>G1250A</b> <i>KCNJ6</i>					
<b>Genotipos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Alelos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>porcentaje</b>
A/A	90	40,72	A	282	63,80
A/G	102	46,15	G	160	36,20
G/G	29	13,12	NA's	20	
NA's	10		Total	462	100,00
Total	231	100,00	HWE	p=	1,0000
<b>A6986G</b> <i>CYP3A5*3A</i>					
<b>Genotipos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Alelos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>porcentaje</b>
A/A	2	0,90	A	4	0,90
G/G	219	99,10	G	438	99,10
NA's	10		Nas	20	
Total	231	100,00	Total	462	100,00
			HWE	p=	<b>0,0000</b>

Tabla 24. Distribución para cada gen de los distintos alelos y genotipos expresados en frecuencia y en porcentaje.

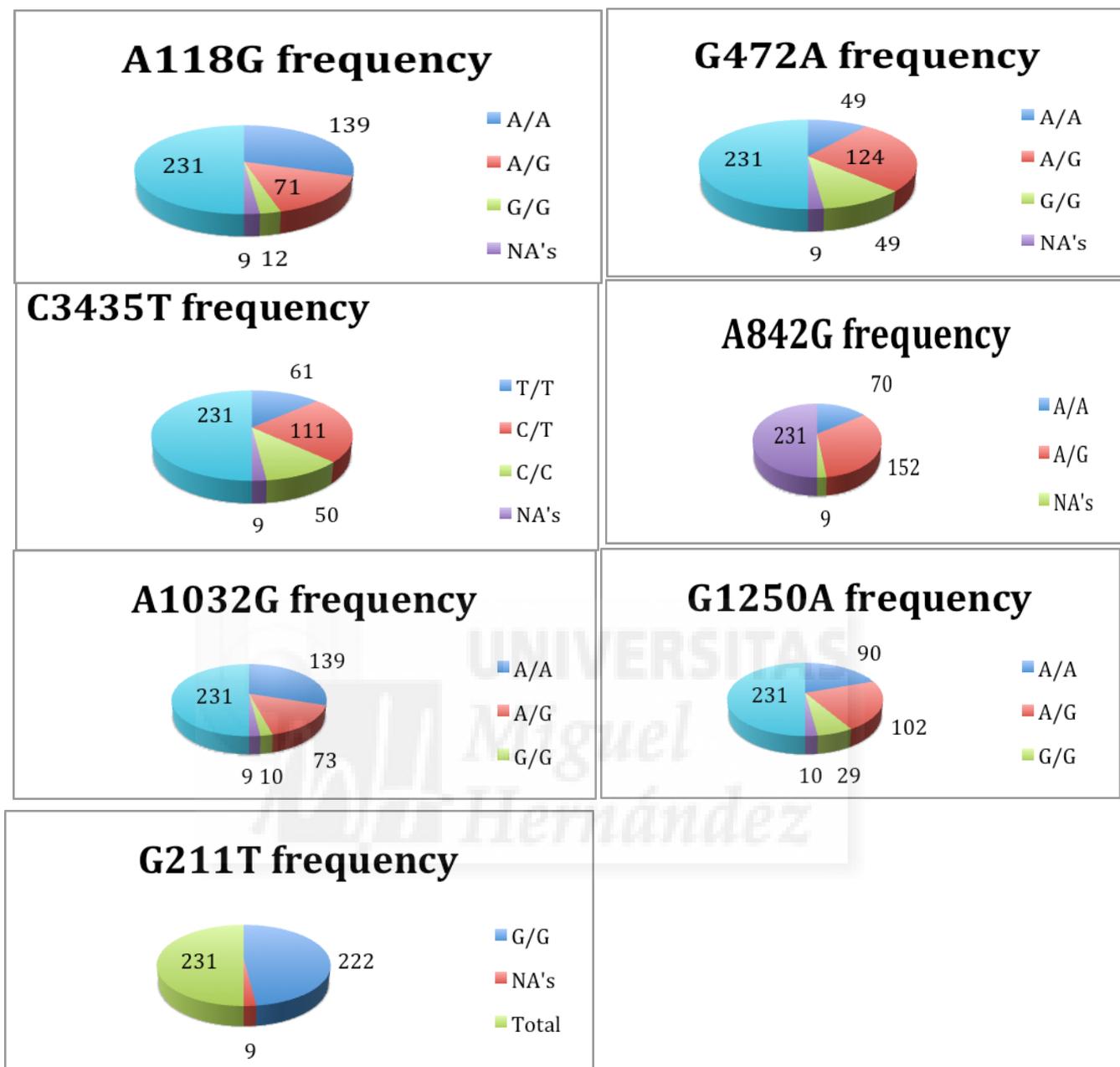


Figura 42. Distribución de la frecuencia del alelo mayor para cada SNP.



#### 4.6. ANALISIS DE LA RESPUESTA ANALGÉSICA SEGÚN GENOTIPOS.

Las Tablas 25 y 26 muestran el análisis de los resultados de la respuesta analgésica y el perfil genético o genotipo que presentan los pacientes.

En la Tabla 25, se observa una diferencia de medias de 30 mm SD=9 (pvalor 0,003) entre los sujetos heterocigotos frente a las variables alélicas (GG) del SNP A1032G del gen *KCNJ6* (subunidad de un canal de potasio rectificador de la corriente interna) con respecto a los datos de la EVA final y de 27 mm SD=9 (pvalor 0,007) entre los sujetos nativos (silvestre) frente a las variantes alélicas.

En la Tabla 26, se realizó un test hipótesis de Kruskal-Wallis entre los diferentes alelos y la EVA final, con el fin de determinar que la diferencia no se debía al azar (con  $p=0,0056$ , descartándose la hipótesis nula) y asumiendo que sí que existen diferencias.

En la Tabla 27, al analizar la presencia del SNP G472A del gen *COMT* (cuya función es el catabolismo de neurotransmisores: dopamina, epinefrina y norepinefrina) y la relación con la EVA final, se encontró que en un modelo sobredominante la presencia de homocigotos para A y para G tenían una EVA final mayor 5,91 frente a los heterocigotos G/A 5,02 con una diferencia de medias de -0,931, un intervalo de confianza (-1,671, -0,191) y un p-valor de 0,0147. El modelo se selección presenta un valor de 853,1 del criterio de información de Akaike (AIC). Para el SNP A1032G del gen *KCNJ6* (subunidad de un canal de potasio rectificador de la corriente interna), se observa una asociación también con la variable EVA final. La presencia del alelo A en un modelo recesivo se asociaba a una EVA final más elevada, 5,576, frente a los sujetos homocigotos G con una EVA final de 2,778, presentando una diferencia de medias de -2,798 (-4,470, -1,126), con  $p=$  de 0,0012 y AIC de 848,6.

SNP	FRECUENCIA DE LOS GENOTIPOS (%)	EVA Basal- Final	
<b>A118G</b>	<b>OPRM</b>		
A/A	139 (62.61)	73.91±17.40	52.08±25.77
A/G	71 (31.98)	75.47±13.93	59.27±25.37
G/G	12 (5.41)	68.64±16.14	55.00±21.68
<b>P</b>		0.4306	0.2269
<b>G472A</b>	<b>COMT</b>		
G/G	49 (22.07)	74.02±14.32	57.44±27.14
G/A	124 (55.86)	73.56±16.72	50.20±25.44
A/A	49 (22.07)	75.62±17.51	61.62±22.82
<b>P=</b>		0.7775	<b>0.0389</b>
<b>C345T</b>	<b>ABCB1</b>		
C/C	50 (22.52)	71.98±16.40	54.23±26.04
C/T	111 (50.00)	74.07±16.80	53.33±24.85
T/T	61 (27.48)	75.88±15.97	56.25±26.97
<b>P</b>		0.5070	0.8088
<b>A842G</b>	<b>UGT2B7</b>		
A/A	70 (31.53)	74.37±14.89	54.09±27.32
G/A	152 (68.47)	73.99±17.00	54.48±24.95
<b>P</b>		0.8760	0.9246
<b>A1032G</b>	<b>KCNJ6</b>		
G/G	10 (4.50)	67.22±19.22	27.78±23.33
A/G	73 (32.88)	74.70±17.56	58.63±24.70
A/A	139 (62.61)	74.28±15.48	54.14±25.17
<b>P</b>		0.4290	<b>0.0029</b>
<b>G1250A</b>			
A/A	90 (40.72)	73.33±17.55	53.05±22.32
G/A	102 (46.15)	76.26±14.86	55.67±27.32
G/G	29 (13.12)	68.80±16.41	54.09±30.50
<b>P</b>		0.1076	0.8131
<b>G211T</b>	<b>UGT2B7</b>		
G/G	222 (100.00)	74.11±16.34	54.36±25.61

Kruskal-Wallis EVA por genotipo							
p-valor	A118G	G472A	C3435T	A842G	A1032G	G1250A	A6986G
	0,2168	<b>0,0389</b>	0,7648	0,8816	0,0056	0,7153	0,5003

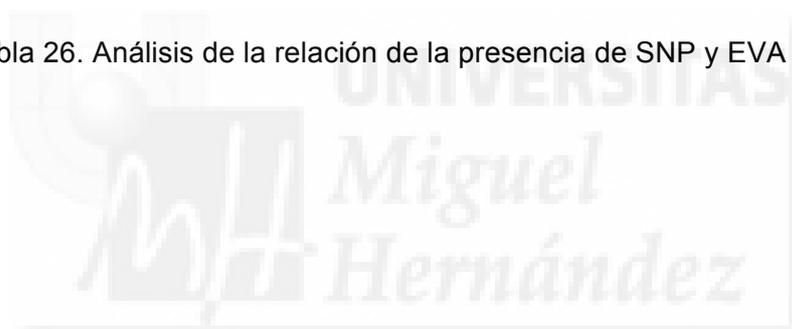
ASOCIACION SNP CPM EVA FOMAN SEGIUN MODELO DE DOMINANCIA SNP CON EVA FINAL						
EVA_F	Comentarios	codominante	dominante	recesivo	overdominante	log-additive
A118G		0,2269	0,0929	0,9509	0,0886	0,1415
<b>G472A</b>		<b>0,0389</b>	<b>0,0419</b>	0,3837	<b>0,0147</b>	0,4774
C3435T		0,8088	0,5310	0,9707	0,5915	0,6722
G211T	Monomorfo					
A842G		0,9246				
<b>A1032G</b>		<b>0,0029</b>	0,8819	<b>0,0013</b>	0,1061	0,2920
G1250A		0,8131	0,5545	0,9575	0,5339	0,6837
A6986G		1,0000				

ASOCIACION SNP CON EVA FINAL								
EVA_F~G472A	n	Media	Dif de medias	Dif medias x genotipo	Lim inf	Lim sup	p	AIC
<b>Codominante</b>								
A/A	40	6,162	0,361	0,000			<b>0,0389</b>	854,5
G/A	100	5,020	0,254	-1,143	-2,070	-0,215		
G/G	41	5,744	0,424	-0,419	-1,520	0,683		
<b>Dominante</b>								
A/A	40	6,162	0,361	0,000			<b>0,0419</b>	854,9
G/A-G/G	141	5,230	0,220	-0,932	-1,824	-0,041		
<b>Recesivo</b>								
A/A-G/A	140	5,346	0,213	0,000			0,3837	858,4
G/G	41	5,744	0,424	0,398	-0,495	1,290		
<b>Overdominante</b>								
A/A-G/G	81	5,951	0,278	0,000			<b>0,0147</b>	<b>853,1</b>
G/A	100	5,020	0,254	-0,931	-1,671	-0,191		
<b>log-Additive</b>								
0,1,2				-0,203	-0,762	0,356	0,4774	858,6

Tabla 25. Comparación de los distintas variantes alélicas y los valores de EVA.

ASOCIACION SNP CON EVA FINAL								
EVA_F~A1032G	n	Media	Dif de medias	Dif medias x genotipo	Lim inf	Lim sup	p	AIC
<b>Codominante</b>								
A/A	110	5,414	0,240	0,000			0,0029	849,3
A/G	62	5,863	0,314	0,449	-0,327	1,225		
G/G	9	2,778	0,778	-2,636	-4,330	-0,942		
<b>Dominante</b>								
A/A	110	5,414	0,240	0,000			0,8819	859,1
A/G-G/G	71	5,472	0,314	0,058	-0,708	0,825		
<b>Recesivo</b>								
A/A-A/G	172	5,576	0,191	0,000			0,0012	848,6
G/G	9	2,778	0,778	-2,798	-4,470	-1,126		
<b>Overdominante</b>								
A/A-G/G	119	5,214	0,238	0,000			0,1061	856,5
A/G	62	5,863	0,314	0,649	-0,134	1,431		
<b>log-Additive</b>								
0,1,2				-0,342	-0,976	0,292	0,2920	858

Tabla 26. Análisis de la relación de la presencia de SNP y EVA final.



#### 4.7. ANALISIS MULTIDIMENSIONAL PARA CADA GENOTIPO DE LOS SNP.

En las Tablas 27-30 se muestran los análisis de la presencia de alelos de todos los genes y las variables clínicas basales y finales. Posteriormente se analizaron las presencias de los alelos y las variables farmacológicas.

##### (a) Análisis combinado de variables genéticas y clínicas.

En la Tabla 27, se observa una diferencia de medias de 4,3 puntos en los datos basales del componente neuropático (SD=1,16), eligiendo un modelo de dominancia. Los sujetos heterocigotos frente a los nativos del SNP A118G del gen *OPRM1* tienen puntuaciones más elevadas del componente neuropático. Además, en un modelo codominante se observa una diferencia de medias de -3,31 (SD= 1,16) puntos entre los sujetos heterocigotos frente a los nativos del SNP A842G con respecto a los datos finales del componente neuropático. Al analizar la relación entre la presencia de SNP A842G y componente neuropático final ajustado por dosis máxima de opioides, se encuentra que en un modelo dominante la presencia del alelo A/A presenta una media de componente neuropático de 9,32 puntos frente a los homocigotos G y a los heterocigotos con media de 11,71 puntos, con una diferencia de medias de -2,38 con intervalo de confianza (-0,7045 -9,5955), con un p-valor de 0,0438 y un AIC= 956,6.

En la Tabla 28 se muestra el análisis de la calidad de vida medida por EVA-EuroQol y el perfil genético. Se encuentra una diferencia de medias de 0,1 (SD=0,04, p-valor 0,04) entre los sujetos heterocigotos frente a nativos (variante alélica del SNP C3435T) con respecto a los datos basales del EuroQol. En relación con la funcionalidad medida por Oswestry se encontró una diferencia de medias de 14,2 (SD=5, p-valor 0,016) entre los sujetos con variante alélica frente a nativos del SNP A118G con respecto a los datos basales del Cuestionario de Oswestry. También en el SNP A118G se evidenció una diferencia de medias de 5,4 (SD=2, p-valor 0,025) entre los sujetos con variante alélica frente a nativos del SNP A118G con respecto a los datos basales en la subescala de ansiedad, no encontrándose diferencias entre los valores en la subescala de depresión.

En la Tabla 29, se evaluó el cuestionario MOSS en los ítems 6 y 9 para el valor basal y final y se encontró que los individuos heterocigotos frente a nativos presentaban una diferencia de medias de 10,68 (p-valor 0,0029) para la variante alélica del gen A118G. Este mismo genotipo se analizó su relación con la puntuación del MOSS final, presentando una asociación en un modelo de dominancia con la presencia de homocigoto A de menor puntuación en el cuestionario con media de 31,05 puntos frente al resto de individuos, donde la media fue de 46,41, con una diferencia entre medias de 15,35 (6,82-23,88) y con un p-valor de 0,0006 (Tabla

30). Si se ajustan los valores del MOSS a la presencia del SNP A118G y a la dosis máxima, mantiene la misma relación en el modelo de dominancia sin diferencias según el género.

En la Tabla 29, se evaluó el cuestionario Pain Detect para el valor basal y final. Se encontró que los individuos heterocigotos frente a nativos presentaban una diferencia de medias significativa ( $p$ -valor 0,002) para la variante alélica del gen A118G. En este mismo genotipo se analizó su relación con la puntuación final, presentando una asociación en un modelo de dominancia con la presencia de homocigoto. Este análisis se realizó porque salía significativo al 90% para los modelos dominante y log-aditivo, aunque no saliese para el modelo codominante. El alelo A es el de menor puntuación en el cuestionario con media de 9,3 puntos frente al resto de individuos con una diferencia entre medias de 2,3843 con intervalo de confianza (0,1 - 4,7) y con un  $p$ -valor de 0,00438 (Tabla 30).



Test F							
p-valor	A118G	G472A	C3435T	A842G	A1032G	G1250A	A6986G
EVA intensidad basal	0,4306	0,7775	0,5070	0,8760	0,4290	0,1076	0,6096
EVA intensidad final	0,2269	<b>0,0389</b>	0,8088	0,9246	<b>0,0029</b>	0,8131	0,5420
INTENSIDAD final	0,7437	0,2996	0,9163	0,8924	<b>0,0067</b>	0,8233	0,9812
EVA alivio final	0,8417	0,5816	0,8554	0,8855	<b>0,0219</b>	0,6625	0,9730
VAS-EUROQOL basal	<b>0,0025</b>	0,5905	<b>0,0147</b>	0,7996	0,8130	0,4868	0,8532
VAS_EUROQOL final	0,4546	0,9984	0,7431	0,1253	0,2580	0,2565	0,8532
PainDetect basal	<b>0,0020</b>	0,4612	0,9977	0,3279	0,1256	0,1998	0,1019
PainDetect Final	0,1739	0,6841	0,6874	<b>0,0079</b>	0,6228	0,1269	0,1848
Oswestry basal	<b>0,0067</b>	0,5937	0,6319	0,6407	0,9944	0,6459	0,1629
Oswestry final	0,0694	0,9422	0,5419	0,9863	0,3938	0,8245	0,4794
HAD Ansiedad basal	<b>0,0079</b>	0,1953	0,3173	0,9487	0,9631	0,1252	0,0943
HDA Depresion Basal	0,3797	0,4541	0,4846	0,4623	0,6506	0,3691	0,1146
HDA Ansiedad Final	0,0849	0,3465	0,7683	0,1714	0,7098	0,8294	0,6409
HDA Depresión Final	0,1158	0,3247	0,9439	0,4541	0,3910	0,6143	0,6699
MOSS basal	0,1323	0,6095	0,9846	0,2067	0,9892	0,4836	0,1278
MOSS Final	<b>0,0029</b>	0,9190	0,2266	0,8627	0,7146	0,9074	0,3392
PGI_I	0,9714	0,9982	0,2257	0,4474	0,4315	0,3361	0,0820
CGI_I	0,9694	0,7233	0,4047	0,6737	0,2658	0,3892	<b>0,0382</b>
Diferencia Intensidades	0,9160	0,7335	0,5433	0,8876	0,0981	0,6552	0,2937
Incremental EuroQol	0,2937	0,6131	0,8859	0,6778	0,6089	0,7864	0,8401
Diferencia Oswestry	0,9474	0,6004	0,2538	0,3172	0,8909	0,2617	0,4767
<b>ANALISIS INCREMENTAL</b>							
Incremental HDA Ansiedad	0,2946	0,1119	0,2398	0,3854	0,8252	0,3769	NA
Incremental HDA Depresión	0,5803	0,1944	0,1841	0,2651	0,9629	0,1261	NA
Variación MOSS	0,7005	0,4316	0,6917	0,4690	0,4858	0,4693	0,9118
Incremental EVA intensidad	0,2896	0,2308	0,4398	0,8968	0,0685	0,7563	0,6552
Variación PainDetect	0,1842	0,5255	0,8710	0,5994	0,3225	0,0806	<b>0,0047</b>
Indice masa corporal	0,3550	<b>0,0227</b>	<b>0,0489</b>	0,4506	0,6673	<b>0,0477</b>	NA

Tabla 27. Relación de los distintos SNP con las variables clínicas expresadas en p-valor.

SNP	EuroQol		Oswestry		HAD ansiedad		HAD depresion	
	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
<b>A118G</b>	<b>OPRM</b>							
A/A	0.42±0.2	0.48±0.2	48.06±14.0	41.97±16.7	7.38±5.03	5.63±4.8	7.91±4.5	6.51±4.7
A/G	0.65±2.32	1.04±4.02	52.86±13.70	46.71±17.05	9.10±4.10	7.52±4.97	8.65±4.59	8.25±5.61
G/G	0.25±0.10	0.39±0.21	62.03±7.82	53.75±19.71	12.66±4.59	7.29±4.82	10.16±4.58	8.43±4.23
<b>P=</b>	0.5091	0.3945	<b>0.0067</b>	0.0693	<b>0.0079</b>	0.085	0.3797	0.1158
<b>G472A</b>	<b>COMT</b>							
G/G	0.37±0.19	0.47±0.21	48.58±13.81	44.95±15.47	9.33±4.72	6.16±4.58	8.39±5.27	6.25±4.57
G/A	0.57±1.76	0.81±3.09	51.25±14.23	43.75±16.24	7.93±5.16	6.78±5.13	8.51±5.52	7.70±5.48
A/A	0.41±0.22	0.47±0.23	49.61±14.27	44.29±19.50	7.32±4.12	5.32±4.85	7.35±3.98	6.71±4.39
<b>P=</b>	0.6782	0.6794	0.5937	0.9422	0.1953	0.3465	0.4541	0.3247
<b>C3435T</b>	<b>ABCB1</b>							
C/C	0.34±0.19	0.49±0.23	50.67±15.01	43.83±16.20	7.03±4.92	6.57±6.34	7.47±4.89	7.37±5.73
C/T	0.63±1.82	0.85±3.23	49.26±13.72	45.45±17.14	8.32±5	6.03±4.49	8.60±4.52	7.03±5.07
T/T	0.34±0.20	0.44±0.25	51.73±14.20	41.76±16.70	9±501	6.66±4.49	8.14±50	7.24±4.52
<b>P=</b>	0.3709	0.6179	0.6319	0.5419	0.3173	0.7683	0.4846	0.9439
<b>A842G</b>	<b>UGT2B7</b>							
A/A	0.38±0.18	0.51±0.25	49.50±15.90	44.09±16.14	8.08±5.41	5.44±4.20	8.64±5.01	6.67±4.70
G/A	0.54±1.59	0.72±2.75	50.61±13.26	44.14±17.10	8.14±4.64	6.67±5.21	8.05±4.41	7.36±5.22
<b>P=</b>	0.4629	0.6221	0.6407	0.9863	0.9487	0.1714	0.4623	0.4541
<b>A1032G</b>	<b>KCNJ6</b>							
G/G	0.39±0.18	0.57±0.22	49.71±14.42	38.50±16.34	7.67±5.06	5.37±3.20	9.17±5.11	8.37±4.56
A/G	0.40±0.20	0.43±0.23	50.31±14.31	46.28±18.03	8.06±4.60	6.72±5.58	8.60±4.45	7.78±5.82
A/A	0.54±1.63	0.79±2.94	50.27±14.42	43.44±16.09	8.18±5.06	6.18±4.74	7.98±4.65	6.72±4.65
<b>p=</b>	0.8037	0.6857	0.9944	0.3938	0.9631	0.7098	0.6506	0.3910
<b>G1250A</b>	<b>UGT2B7</b>							
A/A	0.37±0.20	0.50±0.22	50.41±13.43	43.13±15.61	8.55±5.12	6.33±5.12	8.56±4.51	6.72±5.31
G/A	0.63±1.94	0.86±3.35	49.47±15.01	44.97±17.63	7.34±4.47	6.14±4.90	7.69±4.51	7.35±5.02
G/G	0.36±0.20	0.41±0.29	52.84±13.05	44.11±17.80	9.63±5.17	6.95±4.86	9.10±5.15	7.94±4.54
<b>P=</b>	0.4381	0.6151	0.6459	0.8245	0.1252	0.8294	0.3691	0.6143
<b>G211T</b>	<b>UGT2B7</b>							
G/G	0.49±1.31	0.66±2.31	50.26±14.10	44.13±16.77	8.12±4.87	6.31±4.96	8.22±4.59	7.16±5.07

Tabla 28. Datos basales y finales de las variables Euroqol, Oswestry, HAD en las subescalas de depresión y ansiedad para los distintos genotipos.

SNP	Moss-sueño		Pain Detect	
	Basal	Final	Basal	Final
<b>A118G</b>	<b>OPRM</b>			
A/A	44.40±24.49	31.05±22.94	10.95±6.44	92.90±6.50
A/G	52.66±21.01	46.39±22.63	15.24±7.86	11.11±7.23
G/G	57.22±9.83	46.54±23.32	15.14±10.27	12.75±7.63
<b>p</b>	0.1323	<b>0.0029</b>	<b>0.0020</b>	0.1739
<b>G472A</b>	<b>COMT</b>			
G/G	43.39±22.47	38.07±26.00	13.63±7.65	9.91±6.72
G/A	48.42±24.30	36.66±23.64	12.50±7.60	10.44±7.40
A/A	49.45±21.43	35.24±23.13	11.44±6.45	9.23±5.48
<b>p</b>	0.6095	0.9190	0.4612	0.6841
<b>C3435T</b>	<b>ABCB1</b>			
C/C	47.01±21.85	32.87±20.79	12.56±7.54	10.12±6.49
C/T	47.97±24.90	40.44±25.76	12.49±7.45	9.62±6.92
T/T	47.63±21.86	32.85±22.17	12.58±7.22	10.79±7.06
<b>p</b>	0.9846	0.2266	0.9977	0.6874
<b>A842G</b>	<b>UGT2B7</b>			
A/A	43.50±22.15	36.06±23.71	11.67±7.77	7.77±6.08
G/A	49.45±23.60	36.90±24.03	12.92±7.18	11.02±6.93
<b>p</b>	0.2067	0.8627	0.3279	<b>0.0079</b>
<b>A1032G</b>	<b>KCNJ6</b>			
G/G	47.22±NA	44.72±28.79	12.00±5.16	7.87±8.25
A/G	47.22±24.55	35.03±24.65	10.82±7.40	9.91±7.08
A/A	47.89±22.83	37.14±23.35	13.43±7.38	10.30±6.62
<b>p</b>	0.9892	0.7146	0.1256	0.6228
<b>G1250A</b>				
A/A	48.56±24.01	35.94±25.48	13.10±6.74	9.60±6.46
G/A	45.21±21.31	37.64±22.47	11.53±7.46	9.63±6.81
G/G	52.91±27.13	35.20±25.04	14.93±9.33	13.11±7.65
<b>p</b>	0.4836	0.9074	0.1998	0.1265
<b>G211T</b>	<b>UGT2B7</b>			
G/G	47.66±23.24	36.65±23.84	12.53±7.36	10.05±6.83

Tabla 29. Datos basales y finales de sueño y componentes neuropáticos para los distintos genotipos.

## SNP A118G / PainDetect final / Dosis maxima opioides

PAIN DETECT FINAL	n	Media	Dif de medias	Dif medias x genotipo	Lim inf	Lim sup	p	AIC
Codominante								
A/A	91	9,3297	0,6783	0,0000	NA	NA	0,0691	957,2
A/G	45	11,2889	1,0748	1,9624	-0,4442	4,3691	NA	NA
G/G	7	14,4286	2,4384	5,0890	-0,0931	10,2711	NA	NA
Dominante								
A/A	91	9,3297	0,6783	0,0000	NA	NA	<b>0,0438</b>	956,6
A/G-G/G	52	11,7115	0,9895	2,3843	0,0870	4,6817	NA	NA
Recessive								
A/A-A/G	136	9,9779	0,5797	0,0000	NA	NA	0,0929	957,8
G/G	7	14,4286	2,4384	4,4455	-0,7045	9,5955	NA	NA
Overdominante								
A/A-G/G	98	9,6939	0,6637	0,0000	NA	NA	0,1930	959,0
A/G	45	11,2889	1,0748	16,0256	-0,7989	4,0040	NA	NA
log-Additive								

Tabla 30. Relación de los distintos SNP con las variables clínicas expresadas en p-valor en la variable de componente neuropático cuantificado por el test Pain Detect.

## **b) Análisis combinado de variables genéticas y de seguridad.**

En la Tabla 31, se muestra el análisis entre la presencia de un determinado genotipo y la existencia de EA analizado mediante el Test de Fisher para variables dicotómicas en las que existe valor de frecuencia esperada menor de 5.

En el análisis de la presencia de EA según genotipo aparecen de modo significativo más EA gastrointestinales: náusea ( $p= 0,0225$ ) y globales ( $p= 0,0051$ ) en los portadores del SNP C3435T del gen *ABCB1*; vómitos y depresión con A842G; mareo con A1032G; y piel seca con G1250A.

Asimismo, hubo presencia global significativamente mayor de síntomas de SNC (mareo y somnolencia) junto con otros síntomas (náusea, picor, boca seca y falta de apetito) en los portadores del SNP A6986G del gen *CYP3A5*<sup>3ª</sup>, del que no se encontró la presencia de variante en ningún sujeto.



Test ji-cuadrado							
p-valor	A118G	G472A	C3435T	A842G	A1032G	G1250A	A6986G
Nausea	0,8615	0,6720	<b>0,0228</b>	0,5375	0,8631	0,8813	<b>0,0003</b>
Vómitos	0,5459	0,2588	0,1579	<b>0,0318</b>	0,3915	0,1270	0,7015
Estreñimiento	0,3040	0,9716	0,3297	0,8728	0,6960	0,1346	0,3591
Alteración gastrointestinal	0,9166	0,3007	<b>0,0054</b>	0,9461	0,9300	0,1696	0,8676
Picor	0,3948	0,6691	0,6222	0,0624	0,3783	0,1226	<b>0,0000</b>
Alteración sexual	0,9085	0,3372	0,0735	0,6096	0,6055	0,3790	0,5661
Sudoración	0,7681	0,8016	0,7463	0,6855	0,6928	0,5921	0,7831
Cefalea	0,4661	0,1327	0,7723	0,1957	0,4942	0,4682	0,6453
Diarrea	0,5474	0,5568	0,5403	0,5723	0,5474	0,8547	0,8920
Alteración del sueño	0,9324	0,2606	0,8007	0,1709	0,9118	0,6987	0,2957
Boca seca	0,6989	0,9626	0,8216	0,9790	0,8771	0,9780	<b>0,0200</b>
Piel.seca	0,2447	0,4433	<b>0,0481</b>	0,4183	0,2069	<b>0,0158</b>	0,0918
Falta.de.apetito	0,1432	0,4138	0,4508	0,3731	0,9241	0,4701	<b>0,0241</b>
Nerviosismo	0,6979	0,4501	0,7599	0,7961	0,3367	0,7058	0,5241
Temblor	0,6917	0,2000	0,5293	0,1708	0,2964	0,4685	0,8471
Cambio de peso	0,3652	0,2373	0,7942	0,9291	0,8102	0,5018	0,6039
Dolor	0,3386	0,8368	0,4456	<b>0,7207</b>	0,8804	0,9327	0,6723
Depresión	0,1007	0,5140	0,5979	<b>0,0008</b>	0,2005	0,1165	0,5809
Malestar	0,0683	0,6346	0,2186	0,9461	0,4033	0,6987	0,8676
Mareo	0,5887	0,1995	0,5641	0,6962	<b>0,0222</b>	0,8037	<b>0,0018</b>
Somnolencia	0,1952	0,1155	0,7308	0,5894	0,6724	0,4713	<b>0,0078</b>
Confusión	0,9312	0,2631	0,9526	0,4989	0,4386	0,3204	0,7225
Perdida memoria	0,9166	0,3007	0,8333	0,9461	0,0491	0,6987	0,8676
-Desorientación	0,7409	0,6724	0,2656	0,4964	0,7409	0,5566	0,9237
Prurito	0,3211	<b>0,0002</b>	0,2507	0,1384	0,4270	0,7950	0,7972
Euforia	0,3436	0,6724	0,6724	0,1397	0,7409	0,7409	0,9237
Edema	0,2171	0,2635	0,4616	0,6802	0,6923	0,8927	0,8289
Ansiedad	0,8261	0,3067	0,4340	0,7766	0,7226	0,4685	0,8471
Retención orina	0,7409	0,1698	0,6052	0,4964	0,7409	0,4814	0,9237
Malestar general	0,8331	0,5568	0,3646	0,3350	0,8513	0,2159	0,8920
Alteración de la presión arterial	0,4033	0,6346	0,6402	0,2366	0,4033	0,2919	0,8676

Test Fisher							
p-valor	A118G	G472A	C3435T	A842G	A1032G	G1250A	A6986G
Nausea	0,8631	0,6751	<b>0,0225</b>	0,5396	0,8647	0,8827	<b>0,0003</b>
Vómitos	0,5495	0,2614	0,1594	0,0319	0,3950	0,1282	0,7030
Estreñimiento	0,3070	0,9720	0,3328	0,8735	0,6990	0,1358	0,3614
Alteración gastrointestinal	0,9177	0,3036	<b>0,0051</b>	0,9464	0,9309	0,1713	0,8684
Picor	0,3983	0,6723	0,6256	0,0628	0,3817	0,1237	<b>0,0000</b>
Alteración sexual	0,9097	0,3404	0,0738	0,6115	0,6089	0,3824	0,5681
Sudoración	0,7706	0,8038	0,7489	0,6871	0,6958	0,5956	0,7842

Tablas 31. Relación de genotipo con presentación de EA (expresados en p-valor).

### c) Análisis combinado variables genéticas y farmacológicas.

En la Tabla 32, se muestra el análisis entre la presencia de un determinado genotipo y las variables farmacológicas analizado mediante el Test de Ji-cuadrado y de Fisher para variables dicotómicas, en las que existe valor de frecuencia esperada menor de 5.

En la Tabla 33, la presencia del SNP *G1250A* y el alelo *A/A* y el *A/G* se asocia a menor dosis máxima de opioides con p-valor de 0,003193 en un modelo recesivo (AIC= 2164), y en un modelo codominante con p-valor de 0,0082 frente a la presencia de homocigoto *G*, con dosis máxima del alelo homocigoto *A* y heterocigoto *A/G* de 64,94 frente a 97,5 mg del modelo homocigoto *G*, con una diferencia de 15,368 mg intervalo de confianza (11,18, 53,95). Al realizar un análisis estratificado por sexos, para la asociación de la presencia del genotipo *G1250A* y la dosis máxima de opioides, se encuentra que ante la existencia de los alelos *A/A* y *A/G* se asocian a dosis menores de opioides con una media de 68,76 mg frente a 102,94 mg para el modelo recesivo *G* con p-valor de 0,01593. No se encontraron valores significativos que pudiesen establecer una asociación del SNP y la dosis máxima en los varones.

Las dosis iniciales totales de opioides se asociaron a la presencia del alelo *A/A* y *A/G* en un modelo recesivo con una menor dosis inicial de opioides. La media para los alelos homocigotos *A* y heterocigotos fue de 49,13 mg y para los homocigotos *G* de 76,25, con una diferencia entre medias por genotipo de 27,11 mg, intervalo de confianza (6,25-47,98), con un p-valor de 0,01198 y un AIC= 1393. El análisis estratificado por sexo, presencia de genotipo *G1250A* y dosis total inicial evidenció una asociación entre la presencia del alelo *A*, menor dosis de opioides iniciales y género femenino (p-valor 0,01198, AIC= 1393).

En la Tabla 34, al analizar la variable EVA final en presencia de SNP y dosis máxima conjuntamente nos encontramos que si se selecciona un modelo sobredominante en el genotipo *G472A*, la presencia de homocigosis tanto para *A* como *G*, frente a ser heterocigoto se relaciona con una EVA final superior, con media de 6 vs 5, con una diferencia de medias de -0,978, con un intervalo de confianza (-1,733 -0,23), p-valor=0,0012 y AIC=791,4. En el genotipo *A1032G*, la variable EVA final en presencia de SNP y ajustada a la dosis máxima de opioides seleccionando un modelo recesivo la presencia del alelo *A* condiciona una EVA final media de 5,547 mientras que ser homocigoto *G* revela una EVA final de 3,125, con una diferencia entre medias de -2439 (-4,194 -0,684), para un p-valor de 0,007 y un AIC= 790,5.

Test F							
p-valor	A118G	G472A	C3435T	A842G	A1032G	G1250A	A6986G
Número rotaciones	0,8711	0,7769	0,4134	0,7050	<b>0,0468</b>	0,1094	0,8887
DOSIS TOTAL INICIAL	0,0966	0,7252	0,2562	0,7412	0,5957	<b>0,0488</b>	0,3397
DOSIS TOTAL FINAL	0,3098	0,4219	0,2581	0,8567	0,7868	0,2365	0,4817
DOSIS MÁXIMA	0,1857	0,4457	<b>0,0293</b>	0,5535	0,9978	<b>0,0082</b>	0,5893
DOSIS PREGABALINA INICIAL	0,3864	<b>0,0291</b>	0,7161	0,9916	0,2212	0,7760	0,5766
DOSIS PREGABALINA FINAL	0,2726	0,4882	0,4882	0,2954	0,9623	0,7153	0,9033
DOSIS PREGABALINA MAXIMA	0,0673	<b>0,0446</b>	0,3523	0,9541	0,6651	0,6788	0,9011
DOSIS DULOXETINA	0,3612	0,7441	0,8921	0,5415	0,5600	0,3101	0,4959
Test ji-cuadrado							
p-valor	A118G	G472A	C3435T	A842G	A1032G	G1250A	A6986G
Modificaciones de dosis	0,7741	0,1795	0,2595	0,5983	0,8171	0,3158	0,4120
Número de cambios	0,2654	0,3987	0,2144	0,2345	0,1788	0,6957	0,8264
Rotaciones	0,3235	0,7602	0,5341	0,5001	0,5824	0,1934	0,2272
Farmacos opioides iniciales	0,3641	0,1895	0,7396	0,4003	0,8479	0,2784	0,4066
Farmacos opioides combinados	0,9081	0,0675	0,5594	0,9322	0,9837	0,1693	0,9971
Número fármacos combinados	0,7761	0,4066	0,1881	0,4038	0,5508	0,4840	0,8899
Fármacos opioides finales	0,6707	0,7259	0,1431	0,9090	0,8884	0,2356	0,6964
Fármacos opioides combinados finales	<b>0,0311</b>	0,7058	0,5699	0,7113	0,1226	<b>0,0137</b>	0,9991
Número fármacos opioides combinados finales	0,1393	0,4949	0,4577	0,0917	0,3210	<b>0,0267</b>	0,5137
Tipo Rotacion	0,6801	0,3829	0,2691	0,2218	0,3137	0,7829	<b>0,0248</b>
Tramadol-paracetamol	0,6503	0,8552	0,3330	0,1659	0,3907	0,7408	0,3400
AINE	0,6291	0,9279	0,2327	0,1958	0,4034	0,0268	0,6384
Paracetamol	0,9367	0,6651	0,3260	0,2695	0,0733	0,7246	0,3358
Relajantes musculares	<b>0,0119</b>	0,7375	0,4035	0,2601	0,4064	0,9656	<b>0,0302</b>
Benzodiazepinas	0,3200	0,1635	0,8381	0,6419	0,1412	0,6645	0,5299
Topicos	0,2762	0,9857	0,5604	0,2663	0,4041	0,7087	0,3769
Gabapentina	0,5607	0,4449	0,6065	0,3121	0,2490	0,9044	0,9983

Tabla 32. Asociación entre presencia de variables farmacológicas y genotipos.

ASOCIACION SNP CON EVA FINAL Y DOSIS MAXIMA DE OPIOIDES						
EVA_F~1+D_Max	comments	codominant	dominant	recessive	overdominant	log-additive
A118G	NA	0,2679	0,1270	0,8740	0,1041	0,2000
G472A	NA	<b>0,0219</b>	<b>0,0139</b>	0,5948	<b>0,0120</b>	0,2193
C3435T	NA	0,8272	0,6985	0,7485	0,5373	0,9552
G211T	Monomorphic					
A842G	NA	0,5440	NA	NA	NA	NA
A1032G	NA	<b>0,0219</b>	0,9003	<b>0,0071</b>	0,2860	0,2816
G1250A	NA	0,8442	0,7800	0,6938	0,5895	0,9917
A6986G	Monomorphic					

ASOCIACION SNP CON EVA FINAL DOSIS MAXIMA DE OPIOIDES								
G472A	n	Media	Dif de medias	Dif medias x genotipo	Lim inf	Lim sup	p	AIC
<b>Codominante</b>								
A/A	38	6,276	0,363	0,000	NA	NA	<b>0,022</b>	792,0
G/A	96	5,000	0,254	-1,303	-2,233	-0,372	NA	NA
G/G	35	5,700	0,472	-0,680	-1,821	0,462	NA	NA
<b>Dominante</b>								
A/A	38	6,276	0,363	0,000	NA	NA	<b>0,014</b>	791,7
G/A-G/G	131	5,187	0,225	-1,138	-2,035	-0,241	NA	NA
<b>Recesivo</b>								
A/A-G/A	134	5,362	0,214	0,000	NA	NA	0,595	797,6
G/G	35	5,700	0,472	0,256	-0,687	1,199	NA	NA
<b>Overdominante</b>								
A/A-G/G	73	6,000	0,295	0,000	NA	NA	<b>0,012</b>	<b>791,4</b>
G/A	96	5,000	0,254	-0,978	-1,733	-0,223	NA	NA
<b>log-Additive</b>								
0,1,2	NA	NA	NA	-0,364	-0,944	0,215	0,219	8,0

<b>G1250A- DOSIS MAXIMA</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Dif de medias</b>	<b>Dif medias x genotipo</b>	<b>Lim inf</b>	<b>Lim sup</b>	<b>p</b>	<b>AIC</b>
<b>Codominant</b>								
A/A	83	60,84	5,001	0			<b>0,008201</b>	2165
G/A	89	68,75	5,202	7,909	-8,1031	23,92		
G/G	28	97,5	15,538	36,657	13,723	59,59		
<b>Dominant</b>								
A/A	83	60,84	5,001	0			0,058852	2169
G/A-G/G	117	75,63	5,51	14,789	-0,4647	30,04		
<b>Recessive</b>								
A/A-G/A	172	64,94	3,617	0			<b>0,003193</b>	2164
G/G	28	97,5	15,538	32,564	11,1828	53,95		
<b>Overdominant</b>								
A/A-G/G	111	70,09	5,585	0			0,8638	2172
G/A	89	68,75	5,202	-1,337	-16,5969	13,92		
<b>log-Additive</b>								
0,1,2				15,669	4,9344	26,4	<b>0,004677</b>	2164

Tabla 33. Asociación genótipos con relación a la dosis máxima de opioides.



SNP CON EVA FINAL DOSIS MAXIMA DE OPIOIDES								
A1032G	n	Media	Dif de medias	Dif medias x genotipo	Lim inf	Lim sup	p	AIC
Codominante								
A/A	103	5,427	0,254	0,000	NA	NA	<b>0,022</b>	792,0
A/G	58	5,759	0,312	0,267	-0,532	1,067	NA	NA
G/G	8	3,125	0,789	-2,342	-4,124	-0,561	NA	NA
Dominante								
A/A	103	5,427	0,254	0,000	NA	NA	0,900	797,8
A/G-G/G	66	5,439	0,307	-0,050	-0,833	0,733	NA	NA
<b>Recesivo</b>								
A/A-A/G	161	5,547	0,198	0,000	NA	NA	<b>0,007</b>	<b>790,5</b>
G/G	8	3.125,000	0,789	-2,439	-4,194	-0,684	NA	NA
Overdominante								
A/A-G/G	111	5,261	0,248	0,000	NA	NA	0,286	796,7
A/G	58	5,759	0,312	0,438	-0,364	1,240	NA	NA
log-Additive								
0,1,2	NA	NA	NA	-0,359	-1,011	0,293	0,282	796,7

Tabla 34. Análisis estadístico de la asociación de presencia de SNP, EVA final y dosis máxima de opioides.



En las Tablas 35 y 36, se realizó un análisis estratificado por sexo de la asociación de la EVA final con la presencia del Genotipo G472A. Para el sexo femenino, en un modelo de dominancia, la presencia de homocigosis A frente a heterocigotos y homocigotos G presenta una EVA final mayor. Para el sexo masculino, en un modelo recesivo, la presencia de homocigosis G frente al resto condiciona EVA final mayores.

Si se realiza un estudio de cómo varía la intensidad del dolor desde la basal a la final, definiendo esta variable como la variación de la intensidad del dolor y su asociación o no a la presencia de un SNP, encontramos que para la presencia del alelo homocigoto G en un modelo recesivo en el genotipo A1032G, la variación media de la EVA es de 3,944 puntos en los homocigotos G, frente al resto que es de 2,0409, con una diferencia de medias de 1,935 (0,2127 3,5944), para un  $p=$  de 0,0287 y un AIC de 819,5.

Al analizar la variación de la EVA con respecto a SNP A1032G y a dosis máxima, no se puede establecer una relación con significación estadística. En cambio, al valorar la disminución de la EVA en un 60% (como punto de corte), con la asociación de la presencia de un SNP y la dosis máxima, seleccionando un modelo recesivo, los individuos homocigotos G para el SNP A1032G tienen una OR de 5,86, con un intervalo de confianza (1,48-23,17) y un p-valor de 0,0134 para disminuir el 60% del EVA. Si se ajusta la presencia del SNP A1032G a la dosis máxima, y se ve su asociación con la disminución del 60% de la EVA en un modelo recesivo, el homocigoto G presenta una OR de 4,53, con un intervalo de confianza de (1,07-19,23), para un p-valor de 0,0477 para disminuir el 60% de la EVA.

<b>G1250A- Dosis total inicial/ SEX FEMENINO</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Dif de medias</b>	<b>Dif medias x genotipo</b>	<b>Lim inf</b>	<b>Lim sup</b>	<b>p</b>	<b>AIC</b>
<b>Codominant</b>								
A/A	55	46,73	4,883	0			<b>0,0358</b>	1395
G/A	65	51,17	4,177	4,442	-9,954	18,84		
G/G	16	76,25	17,124	29,523	7,204	51,84		
<b>Dominant</b>								
A/A	55	46,73	4,883	0			0,18851	1398
G/A-G/G	81	56,12	4,828	9,396	-4,537	23,33		
<b>Recessive</b>								
A/A-G/A	120	49,13	3,175	0			<b>0,0119</b>	1393
G/G	16	76,25	17,124	27,117	6,254	47,98		
<b>Overdominant</b>								
A/A-G/G	71	53,38	5,53	0			0,75353	1400
G/A	65	51,17	4,177	-2,211	-15,985	11,56		
<b>log-Additive</b>								
0,1,2				11,546	1,353	21,74	<b>0,0280</b>	1395

Tabla 35. Modelos de relación entre presencia de genotipos y dosis máxima de opioides estratificada por sexo.

<b>G1250A- Dosis total inicial/ SEX MASCULINO</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Dif de medias</b>	<b>Dif medias x genotipo</b>	<b>Lim inf</b>	<b>Lim sup</b>	<b>p</b>	<b>AIC</b>
<b>Codominant</b>								
A/A	34	38,38	7,315	0			0,6882	798,2
G/A	31	41,61	8,179	3,23055	-18,523	24,98		
G/G	11	51,82	14,636	13,43583	-16,95	43,82		
<b>Dominant</b>								
A/A	34	38,38	7,315	0			0,5672	796,6
G/A-G/G	42	44,29	7,093	5,90336	-14,226	26,03		
<b>Recessive</b>								
A/A-G/A	65	39,92	5,425	0			0,414	796,3
G/G	11	51,82	14,636	11,8951	-16,487	40,28		
<b>Overdominant</b>								
A/A-G/G	45	41,67	6,556	0			0,9959	797
G/A	31	41,61	8,179	-0,05376	-20,466	20,36		
<b>log-Additive</b>								
0,1,2				5,85783	-8,258	19,97	0,4186	796,3

MUJER/ DOSIS MAXIMA/ G1250A	n	Media	Dif de medias	Dif medias x genotipo	Lim inf	Lim sup	p	AIC
Codominant								
A/A	52	63,46	5,883	0			0,03462	1399
G/A	60	73,35	6,153	9,8885	- 10,075	29,85		
G/G	17	102,94	22,553	39,4796	10,042	68,92		
Dominant								
A/A	52	63,46	5,883	0			0,09503	1401
G/A-G/G	77	79,88	6,966	16,4216	-2,714	35,56		
Recessive								
A/A-G/A	112	68,76	4,287	0			0,01593	1398
G/G	17	102,94	22,553	34,1822	6,762	61,6		
Overdominant								
A/A-G/G	69	73,19	7,301	0			0,98675	1404
G/A	60	73,35	6,153	0,1616	- 18,866	19,19		
log-Additive								
0,1,2				17,0447	3,389	30,7	0,0158	1398

HOMBRE/DOSIS MAXIMA/ G1250A	n	Media	Dif de medias	Dif medias x genotipo	Lim inf	Lim sup	p	AIC
Codominant								
A/A	31	56,45	9,129	0			0,2070 1	771, 5
G/A	29	59,24	9,548	2,79	- 24,285	29,86		
G/G	11	89,09	19,746	32,639	-4,141	69,42		
Dominant								
A/A	31	56,45	9,129	0			0,398	772
G/A-G/G	40	67,45	8,916	10,998	- 14,348	36,34		
Recessive								
A/A-G/A	60	57,8	6,545	0			0,0767 6	769, 5
G/G	11	89,09	19,746	31,291	-2,843	65,43		
Overdominant								
A/A-G/G	42	65	8,657	0			0,6615 6	772, 6
G/A	29	59,24	9,548	-5,759	- 31,431	19,91		
log-Additive								
0,1,2				13,28	-4,096	30,66	0,1387 1	770, 5

Tabla 36. Modelos de relación entre presencia de Genotipo G1250A y dosis total inicial de opioides estratificada por sexo.



**d) Modelo aditivo de la interacción de los SNP.**

Los resultados obtenidos con un modelo reducido a los efectos aditivos de los SNP y sus interacciones, se presentan en la Figuras 43 -47. Para la puntuación EVA final, ni una Pain final ni Pain (cPain) categorizada por leve moderado intenso, ni MOSS final, se observó interacción significativa entre las variantes de los genes, siendo similares los resultados a los obtenidos en los análisis por separado.



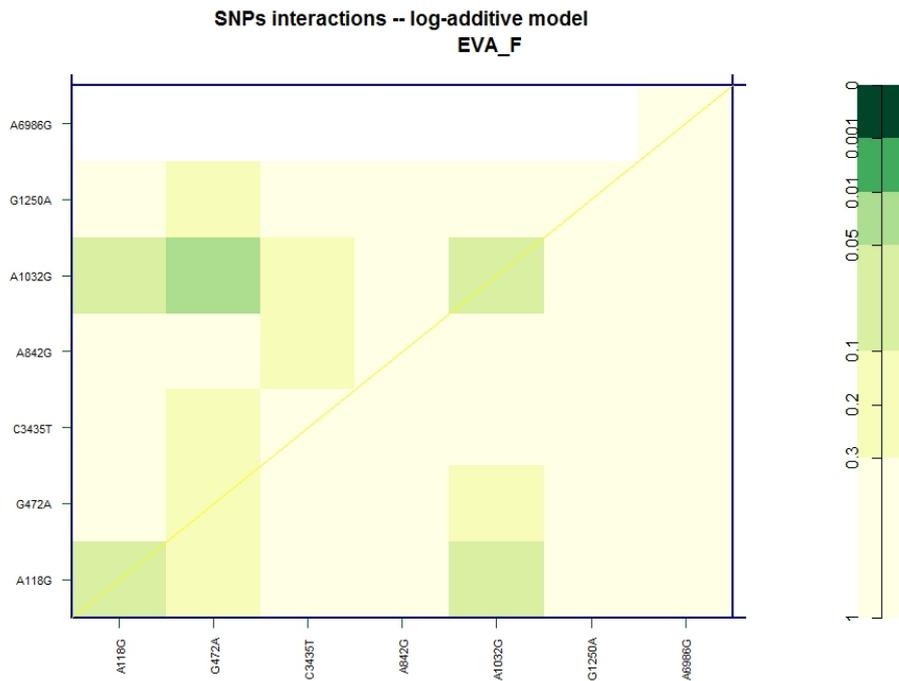


Figura 43. Modelo aditivo de la interacción de los SNP y EVA final.

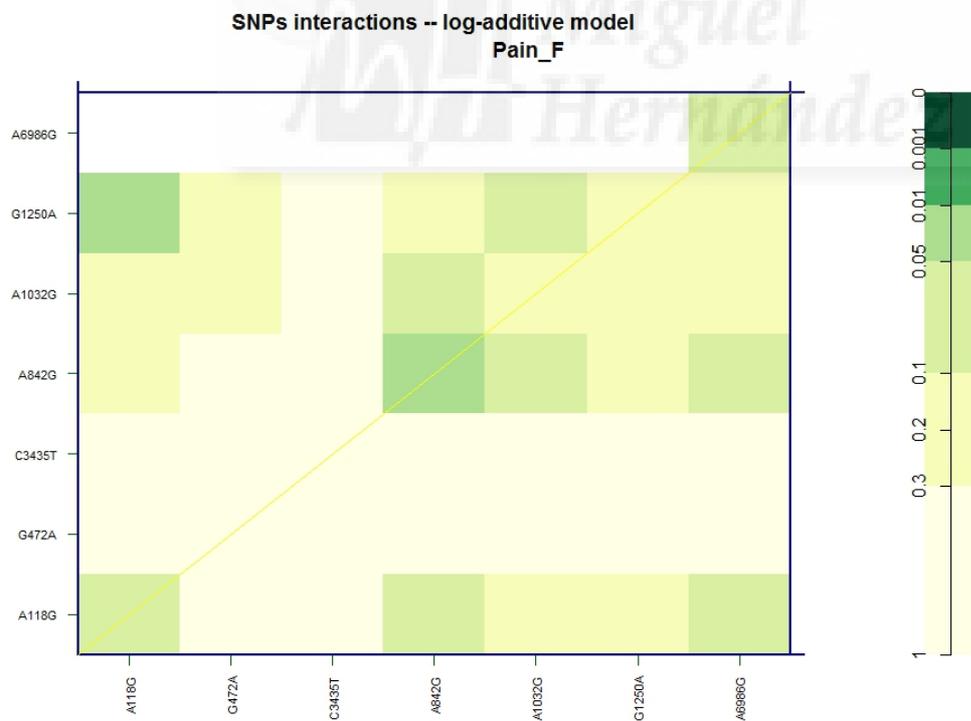


Figura 44. Modelo aditivo de la interacción de los SNP y componente de dolor neuropático final.

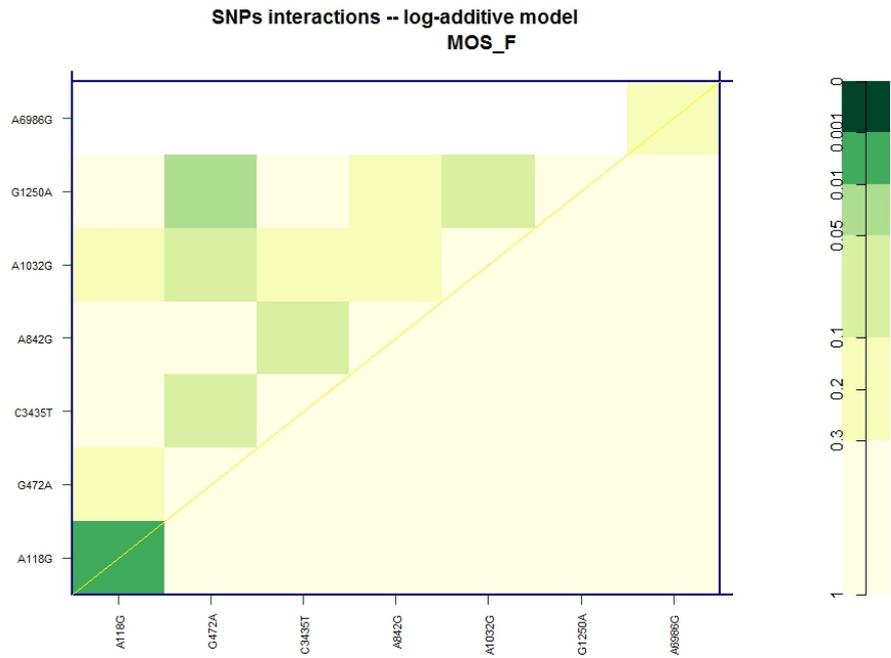


Figura 46 Modelo aditivo de la interacción de los SNP y sueño final.

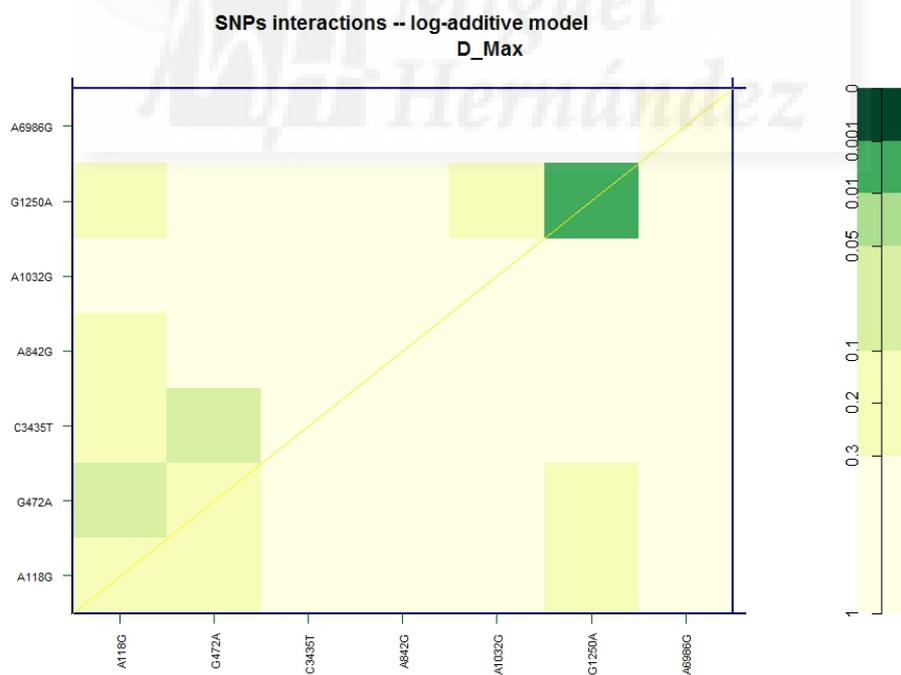


Figura 47 Modelo aditivo de la interacción de los SNP y Dosis máxima.



**DISCUSION**

---





## 5-DISCUSSION

Esta investigación tuvo como propósito identificar y describir la influencia de la presencia de variantes genéticas en la respuesta al tratamiento analgésico con opioides, en términos de eficacia analgésica y de seguridad, en una cohorte de pacientes con estenosis de canal lumbar, atendidos en la UDO del Hospital General Universitario de Alicante. Este grupo de pacientes estudiados con DL pertenecen a uno de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRDs) más prevalentes de las UDO y tiene un impacto asistencial muy elevado. La necesidad de conocimiento de la amplia variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica podría relacionarse con la presencia de una variabilidad genética. Ésta, integrando a más variables, podría ofrecernos información útil que permitiría un abordaje global de los pacientes. A continuación, se discutirán los principales hallazgos de este estudio.

### 5.1. Características demográficas

El presente estudio muestra una prevalencia de DL en las primeras visitas de la consulta de pacientes ambulatorios con dolor no oncológico del 27%, siendo mixto en el 17%, más frecuente entre las mujeres (63.75%). La población presentó una edad aproximada comprendida entre 50 y 75 años, con sobrepeso y un seguimiento medio de su DC de 2-3 años.

La población estudiada representa a los enfermos estándar de una UDO de un hospital terciario, que atiende pacientes para tratamiento global del DL de moderado a intenso. Es congruente con los resultados del estudio epidemiológico PANDHORA (Montero et al. 2011) donde se analizó el perfil del paciente que acudía en primera visita a las UDO (n=171) de centros hospitalarios españoles (n=48). En este estudio se mostró una prevalencia del DL de 55,3%, también más frecuente en mujeres (68,6%). Ambos datos son superiores a la prevalencia en pacientes hospitalizados (11%), pero similar al de la media de la población española.

El DL es la segunda causa de consulta al médico de atención primaria en EE.UU. el 1-2% del total de consultas a los médicos generales ingleses, y el 43,8% de las consultas por patología musculoesquelética en atención primaria en nuestro país. La consulta refleja una pequeña parte de la incidencia y la prevalencia del DL, pues sólo consultan una cuarta parte de todas las lumbalgias que padece la población en un momento determinado. Un 10-20% de las lumbalgias atendidas en el primer nivel se derivan al especialista, lo que conlleva que sea una importante causa de consulta a los especialistas quirúrgicos y rehabilitadores (5% de las consultas hospitalarias en Inglaterra), y que ocupen el tercer puesto de las intervenciones quirúrgicas en EE.UU (Robaina-Padron, 2007). La remisión a las Unidades del Dolor en

España es fundamentalmente desde Atención Primaria (24,9%), y el resto desde atención especializada, destacando como la especialidad que más pacientes remite traumatología (35,1%). En el presente estudio se incluyeron a los pacientes remitidos por dicho servicio, tras ser diagnosticados, según su rutina habitual, de estenosis de canal lumbar que estaban en lista de espera de cirugía lumbar.

Con respecto al género, la prevalencia de DL en las mujeres en la muestra estudiada es mayor que en los hombres, a diferencia de los estudios epidemiológicos europeos (Langley et al. 2010); donde establecen que los hombres tienen más factores de riesgo de DL ocupacional que las mujeres (Muñoz Gómez et al. 2003). En el presente estudio, la mayor parte de los pacientes, por edad, estaban jubilados y además, en la muestra a estudio se incluyeron desde una lista de espera de cirugía donde existe una mayoría de mujeres. Esta diferencia de sexos podría justificar a que cierta parte de la población de varones, con lumbalgias ocupacionales, que son quirúrgicas, es atendida por el sistema sanitario mutual y no público (Vicente-Herrero et al. 2012).

La edad media de los pacientes del estudio está en concordancia con la edad media de los pacientes con lumbalgia no ocupacional, que presenta un pico de prevalencia en la mediana edad, pero que en las mujeres se incrementa tras la menopausia. Con respecto al sobrepeso, no existen opiniones tan claras al respecto (Mirtz et al. 2005). Estudios recientes (Ibrahimi-Kaçuri et al. 2015) no encuentran una clara relación entre el impacto de la obesidad y el DL, pese a que en la mayoría de las guías, la pérdida de peso sea una de las indicaciones que se indican en un primer abordaje no farmacológico (Guzman et al. 2007).

### **5.1.1. Origen del dolor**

La muestra de pacientes presentaba fundamentalmente dolor musculoesquelético, referido como lumbalgia, y en una menor proporción asociaban radiculopatía, cerca del 17%. El diagnóstico mayoritario era de estenosis de canal lumbar.

La estenosis de canal lumbar se define como el estrechamiento estructural del canal raquídeo, de los recesos laterales o de los agujeros de conjunción en la zona lumbar. El diagnóstico se establece por la presencia de síndrome clínico y la confirmación mediante imágenes de un canal lumbar estrecho. La historia natural e incidencia de este síndrome es desconocida, aunque la demanda de tratamiento quirúrgico ha sufrido un incremento muy importante. La fisiopatología está determinada por el estrechamiento progresivo del canal lumbar por enfermedad degenerativa (colapso discal e hipertrofia facetaria y de ligamento amarillo), que produce compresión mecánica (estática o dinámica) de las raíces de la cauda equina, alterando su nutrición y metabolismo, lo que desencadena dolor y alteraciones neurológicas de extremidades inferiores (claudicación neurógena) (Miralles et al. 2001).

La clínica es variable a lo largo de la evolución y diferente de unos individuos a otros con imágenes similares. Los síntomas de la estenosis de canal los podemos agrupar en tres: el DL, los síntomas radiculares y la claudicación neurógena. Estos síntomas pueden encontrarse aislados o bien en combinación variable y cambiante. En la muestra estudiada se registró la radiculopatía, presentando en el 100% de los casos claudicación neurógena.

La diversidad de resultados publicados, tanto del tratamiento conservador como del quirúrgico hace muy difícil establecer la técnica indicada y el pronóstico. Se considera obligatorio intentar el tratamiento conservador y ante su fracaso, el quirúrgico, que se basa en la descompresión, siendo discutible la necesidad de artrodesis y la instrumentación. El objeto de esta investigación tiene varias fases, los datos que aquí se muestran son un primer abordaje conservador farmacológico. Esta cohorte está siendo estudiada en una fase de extensión, a los 5 y a los 10 años, con el fin de valorar la necesidad de un tratamiento instrumental ortopédico si se hace un abordaje inicial farmacológico por objetivos.

## **5.2. Características clínicas**

En el presente estudio, se aprecia una reducción del dolor significativa tras la intervención, que se acompaña de un incremento significativo de la calidad de vida, funcionalidad y sueño, con un descenso de la puntuación en depresión y ansiedad. De hecho, la valoración global de cambio positivo fue del 65,8% por parte de los pacientes, y del 61,6% por parte de los clínicos. En la literatura, existe una relación entre la intensidad del dolor y el grado de afectación de la calidad de vida de los pacientes. De hecho, las estrategias para el tratamiento farmacológico del DC son multimodales, con dos finalidades claras: la reducción del dolor y la maximización de la calidad de vida (Gatchel et al. 2007). En este estudio se muestra una coherencia de resultados en esta línea de trabajo.

Los individuos incluidos en el estudio presentaban un dolor basal medido por EVA de 73,84 (DE=16,49), lo que se considera un dolor intenso. Son pacientes en los que un abordaje inicial ha fracasado y van a ser intervenidos (bien sea por dolor o por alteración funcional). Al finalizar el estudio los pacientes presentaban una EVA final de 54,51mm (DE=25,35), correspondiente a un dolor moderado, con un alivio del dolor de 20,96 mm (DE=25,31). Estos pacientes tuvieron una mejoría de su control del dolor de forma global al establecer una pauta de tratamiento de acuerdo a la intensidad del dolor mediante el uso de opioides. Estos datos son iguales a los publicados por Deyo et al (2015), donde establece que la eficacia de los opioides en DL es del 30%. En esta muestra fue del 28%.

La valoración de la existencia de un componente neuropático mostró que los pacientes se encontraban fundamentalmente en el grupo de dolor neuropático “poco probable” concordante con la manifestación clínica de lumbalgia que, en la mayoría de los casos, asocia poca

presencia de radiculopatía. Es de destacar que el análisis realizado al final del seguimiento evidenció que los pacientes no cambiaron del subgrupo inicial en la mayoría de los casos. Las razones que se podrían argumentar son que la prevalencia de componente neuropático es baja, como anteriormente se ha mencionado sólo el 17% tenía un diagnóstico de radiculopatía, aunque esto no excluye el componente neuropático subyacente (Morlion et al. 2011; de Andres et al. 2012; Timmerman et al. 2014).

Cuando se analizó la calidad de vida al inicio del estudio los pacientes presentaban un valor de 48 mm (DE=12,8), incrementándose al final hasta 65 mm (DE=12,8), lo cual implica que además de una disminución de la intensidad del dolor asociado a esta disminución, existe un incremento en la calidad de vida. Según la Encuesta Nacional de Salud realizada en 2011-2012 y publicada en 2014 por el Ministerio de Sanidad e Igualdad Social (INE, 2012), al analizar la Escala Visual Analógica (EVA 9 del EQ-5D por grupos de edad y sexo) se observa que la puntuación media es de 77,53 (DE=18,60), con un rango por edades desde 88,16 mm (DE =12,52) en el grupo de 18 a 24 años hasta 54,55 mm (DE=22,62) en el grupo de 85 años. Los valores decrecen sistemáticamente con la edad en ambos sexos. Los hombres puntuaban más que las mujeres en todos los grupos de edad. En la Comunidad Valenciana, los datos serán ligeramente superior a la media (74,37 mm). Por lo tanto, en nuestra población, se muestra una peor calidad de vida comparada con la media española y de la Comunidad Valenciana. Esta se acerca al final del seguimiento a la media española, estando por debajo de la media de la Comunidad Valenciana. Este dato podría estar condicionado por la situación socio-económica de la muestra, que, en otro estudio posterior, mostró que se encontraba en riesgo de exclusión social con unos ingresos medios anuales inferiores al 60% de la renta mediana disponible equivalente (datos sin publicar). Sin embargo, este dato, a día de hoy no se puede contrastar.

En ocasiones, como podría ser este estudio, son factores poco modificables como los socioculturales. En cambio, sobre otros, sí se pueden realizar estrategias de actuación del tipo educativas, preventivas, dietéticas, psicológicas, conductuales, entre otros. Es decir, es preciso conocer el entorno de influencias que rodean a los pacientes con dolor crónico no oncológico para realizar un tratamiento integral desde un punto de vista amplio y multidisciplinar, donde el tratamiento analgésico asociado a medidas no farmacológicas y de promoción de hábitos saludables permita una mejora global de la patología dolorosa y de su repercusión personal, social y económica.

En la literatura científica (Deyo et al. 2015) no hay una clara evidencia que apoye el uso de opioides a largo plazo y la mejoría funcional, aunque sí parece existir esta relación con la mejoría de la calidad de vida, como sucede en el presente estudio. En cuanto a la

funcionalidad, ésta se mostró limitadamente moderada tanto al inicio como al final del estudio (44,32 y 50,28 puntos).

La relación DC-depresión ha sido objeto de atención y de estudio desde hace algunos años. De hecho, a pesar de que todavía existen incógnitas respecto a esta relación, es conocido que el riesgo de sufrir depresión es doble en los pacientes que tienen DC, frente a los que no lo tienen. Además la severidad y duración de la depresión es mayor en pacientes con DC. Al valorar los datos obtenidos sobre ansiedad y depresión, los pacientes se encontraron basalmente borderline y al finalizar el estudio con “ausencia” de morbilidad. Esta mejoría autopercibida es importante en el afrontamiento de la enfermedad (Crofford, 2015) y condiciona en algunos casos el pronóstico (Morlion, 2013). En la extensión a largo plazo, se podrá constatar el presente aspecto.

Desde otro punto de vista, presentar DC supone un importante impacto sobre la calidad del sueño del paciente. Una mayor intensidad de dolor se ha asociado a una mayor prevalencia de trastornos del sueño, siendo esta relación recíproca y que perpetúa un círculo vicioso entre ambos (Mencías-Hurtado et al. 2012). La prevalencia de trastornos del sueño en los pacientes con dolor crónico es mayor que en la población general, estimándose que entre un 50 y un 89% de los pacientes con DC en las UDO padecen pobre calidad del sueño. Teniendo en cuenta que algunos de los fármacos que se manejan para el control analgésico, fundamentalmente opioides, pueden modificar la arquitectura del sueño, tanto positiva como negativamente, éste es un indicador de calidad en el manejo del tratamiento analgésico.

En el presente estudio, los datos evidencian un alteración basal del 47,5 puntos (DE=24,12), donde 100 es la máxima afección, una final de 37,53 (DE=24,12) y una ganancia de 9,432 puntos (DE=23,81). Esta mejoría global de los pacientes se asocia con un aumento de los ronquidos, somnolencia y de los despertares con falta de aire, que podrían estar asociados al tratamiento con opioides.

Para concluir podríamos apuntar que el conocimiento preciso del perfil de los pacientes con DL y la relación entre los distintos factores asociados a él, es de vital importancia para hacer un mejor abordaje terapéutico, conseguir un mejor control del síntoma doloroso y una mejora en la calidad de vida de los enfermos. De hecho, la depresión la padecen más las mujeres que los hombres y parece que es un factor de riesgo para presentar dolor. Así mismo, presenta las ventajas de poder cuantificar estas percepciones y utilizarlas para evaluar la influencia de otros síntomas, más acordes a la realidad cultural de nuestro medio que permitan captar mejor la subjetividad propia del dolor en los pacientes, haciendo más fácil su utilización rutinaria en la práctica clínica.

### 5.3. Características de seguridad

El uso de opioides en DC viene condicionado por el equilibrio entre efectividad y tolerabilidad (Müller-Schwefe et al. 2011), con el fin de evitar círculos viciosos. Generalmente, la intensidad del dolor es la que guía el tratamiento y los opioides son una primera opción de tratamiento para el DL crónico severo avalado por la mayor parte de las guías internacionales (Franklin et al. 2014). El tratamiento farmacológico del DL crónico incluye fármacos no opioides, opioides y analgésicos atípicos como los antidepresivos y antiepilépticos (Morlion et al. 2015). No obstante, el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente, buscando no sólo eficacia analgésica, sino también calidad de vida muy condicionada por la presencia de EA.

En el presente estudio, los EA que se recogieron corresponden a una distribución similar a la encontrada en la literatura (Moore et al. 2005), salvo el estreñimiento que en nuestra población fue más prevalente (29,43%). Aunque actualmente hay publicaciones donde se estima que hasta el 90 % de los pacientes en tratamiento para DC podría padecer estreñimiento (Rychlik et al. 2011). En el presente estudio, la prevalencia de EA se basó en autorregistros realizados por el paciente, sin que el facultativo aplicase algún test diagnóstico que se suele utilizar en los estudios. Tal vez sea éste el motivo del incremento de la prevalencia del estreñimiento.

La presencia de EA a nivel gastrointestinal, del sistema nervioso central, de piel, de la esfera sexual y otros, que englobarían la ganancia ponderal y la alteración del sueño, presenta una distribución concordante con lo publicado (Rychlik et al. 2011). Por sexos, existe una diferencia de prevalencia en el sexo femenino de náuseas, cefalea, alteración del sueño, piel seca, falta de apetito y ganancia ponderal, siendo más frecuente el estreñimiento en los > de 74 años.

Existe una asociación entre una intensidad de dolor basal más elevada con el malestar general, mareo y la somnolencia. En cambio un componente neuropático mayor condiciona una mayor probabilidad de presentar picor, alteración sexual y depresión. Ambos afectando mayoritariamente a la esfera cognitiva del paciente. Este dato concuerda con la prevalencia media de afectación cognitiva en el 51% de las EA autorreferidas por los pacientes en la UDO. Es importante señalar que Kurita et al (2011) demostraron que existen dificultades cognitivas en pacientes de dolor cuando el dolor alcanza niveles de intensidad que superan un umbral EVA que varía entre el 64 y 71 mm. También hay que señalar que los asistentes a las clínicas del dolor de atención terciaria difieren de los pacientes en la atención primaria, ya que se presentan con niveles más altos de disfunción psicosocial y comorbilidades. De todos modos, el dolor no tratado por sí mismo puede suponer un mayor riesgo para la función cognitiva, no pudiéndose asociar siempre un EA a los opioides. De hecho, el % de notificaciones fue muy bajo comparado con la presencia de EA autorreferidos.

La respuesta al tratamiento con opioides es similar para mujeres que para hombres. Lo mismo sucede en cuanto a la presencia de EA, que es similar en función del género.

#### 5.4. Características farmacológicas

Al evaluar los tratamientos farmacológicos, los de los pacientes que acudieron a la visita basal presentaban una distribución no congruente con la clínica, ya que la media de los pacientes padecían dolor severo y sólo recibían tratamiento un 9% con AINE, un 30% con paracetamol, un 30 % con relajantes musculares, un 46% con una combinación de tramadol/paracetamol y un 25% con tratamientos tópicos. Estas cifras reflejan una baja prevalencia del uso de AINE en esta población si se toma como referencia la encuesta epidemiológica del *National Health and Wellness Survey* donde en la población española, para dolor severo, se prescriben AINE en un 48% (Langley et al. 2011). Una de las posibles causas de esta diferencia pueda deberse a que los AINE son tomados sin prescripción médica (“out of the count”) en el dolor severo hasta en el 27% de los casos, y en el presente estudio se han tomado los datos de la base de datos centralizada de prescripción médica, pudiendo estar subestimado este dato.

El uso de opioides mayores en nuestra población previo a la inclusión era del 17% y en los estudios epidemiológicos es del 20 % en dolor intenso. Este uso tan bajo de opioides mayores refleja claramente la existencia de barreras en la prescripción, ya sean de conocimiento o burocráticas (Kalso et al. 2004). Históricamente existe un déficit de formación en el manejo del dolor en DC y especialmente del uso de los opioides. Este aspecto se ha denominado “*opioignorancia*”, un término que ha desarrollado una posterior opiofobia (por miedo a uno de los efectos secundarios), sobre todo relacionado con la adicción que, aunque existente, ha mezclado componentes de sensacionalismo, realidades sociales diferentes (acceso a prescripción en Estados Unidos, vs Europa), sobre una deficitaria formación académica (Varrassi, 2011) en el manejo de opioides con resultado de una prescripción baja de los opioides, que son fármacos (Kalso et al. 2011) que han demostrado a corto y medio plazo (Reinecke et al. 2015) efectividad analgésica y mejora de la calidad de vida. Además, sabemos que el retraso en el abordaje del dolor favorece su cronificación (Pergolizzi et al. 2013) y el infratratamiento perpetúa el círculo vicioso del dolor.

Los pacientes precisaron ajustes de dosis en un 59% de la muestra con una mediana de cambios de uno, lo que avala los protocolos de seguimiento recomendados en pacientes que inician tratamiento con opioides en los que se revisan al mes de iniciar el tratamiento. Se practicó rotación de opioides en el 57,77% de los casos y la mediana de rotación fue de un cambio. Cuando se realizaron cambios de escalón terapéutico de la OMS, el cambio más frecuente fue el del segundo al tercer escalón un un 13 %, pero el 66% no precisaron cambio de escalón terapéutico dado que inicialmente se les pautó un fármaco de tercer escalón.

Las dosis iniciales de opioides fueron de 48,60 mg, las finales de 54,88 mg y las máximas de 69,73 mg. Que las dosis máximas no sean las finales refuerza la idea del círculo vicioso en

dolor, donde ante una falta de eficacia, se aumentan las dosis pero aparecen los efectos secundarios intolerables que obligan a una nueva reducción de la dosis (Muller-Schwefe et al. 2011). La distribución de los opioides inicialmente pautados en la visita basal tienen una distribución congruente con los datos de la Agencia Española del Medicamento, donde fentanilo ha desplazado a morfina con una frecuencia en la muestra de 32,5% fentanilo y 14% morfina. Es importante destacar que el patrón de prescripción en la visita final no coincide con la basal en lo que se refiere a los tipos de moléculas. Se incrementa la prescripción de oxicodona 17,30% y de tapentadol 9,50%. Una de las hipótesis que podría justificar este aumento de la prescripción de estos opioides es el perfil de EA de estos fármacos, que es más favorable, con disminución de la prevalencia, sobre todo, de efectos gastrointestinales (Afilalo et al. 2010; Morlion et al. 2015).

En función del género, el % de mujeres sin opioides al inicio del estudio fue de 4% (dosis inicial 52,22 (DE=40,47) mg/día) frente al 11,25% (dosis inicial 42,09 (DE=43,79) mg/día) de los hombres, sin diferencias entre las dosis iniciales ( $p=0.092$ ). Estaban menos tratados los hombres en número, pero las dosis medias eran similares. En ambos hubo una predisposición similar al uso final mayoritario de oxicodona y fentanilo en ambos.

La medicación concomitante que se utilizó fue fundamentalmente pregabalina, gabapentina y duloxetina. Estos son fármacos con indicación en dolor neuropático o como coadyuvantes del tratamiento analgésico (De Moulin et al. 2014; Finnerup et al. 2015). En global, su uso fue bajo posiblemente relacionado con la baja prevalencia de radiculopatía. De todos modos, el más utilizado fue pregabalina con un 40% de los sujetos al inicio del estudio y con un 32% al final (dosis de inicio 75 mg, máxima de 101,18 (DE=123,15)). Ambas son similares a la dosis establecida en la literatura (Saldaña et al. 2010) tanto en monoterapia 187 mg (DE=106) como en terapia combinada 191 mg (DE=107)). La NNT para pregabalina 300 mg sería de 5,99.

Las dosis de gabapentina también son muy distantes de las dosis mínimas eficaces (Moore et al. 2011). La dosis media fue de 143,78 mg (DE=432,12), cuando menos de 900 (Vidal et al. 2002) mg/día tienen poca eficacia en dolor neuropático y precisan de 3600 mg para un NNT de 6,4. Se utilizó en el 11,25% de los pacientes.

En cambio, las dosis de duloxetina sí que se utilizaron a las dosis recomendadas en la literatura con una dosis media de 60,8 mg (DE=18,60) y se utilizó en 12,5% de los pacientes. Este menor uso habitual de duloxetina se debe en parte a la indicación aprobada en ficha técnica para España por la Agencia del Medicamento (última revisión diciembre 2014) que es polineuropatía diabética dolorosa.

## 5.5. Características genéticas.

Las frecuencias alélicas encontradas en la población en estudio para los SNP *A118G* del gen *OPRM1*, *G472A* del gen *COMT*, *C3435T* del gen *ABCB1*, *A842G* Y *G211T* del gen *UGT2B7*, *A1032G* y *G1250A* del gen *KCNJ6* fueron ligeramente diferentes con respecto a la prevalencia publicada en la población caucásica.

En la muestra estudiada existía una prevalencia menor de casi todas las variantes salvo para *A118G* que era un 21 % más frecuente que en la población de referencia caucásica y el *G1250A* que también era un 4 % más frecuente. Tras realizar una prueba de equilibrio de HWE para determinar si los SNP y sus frecuencias alélicas cumplían dicho equilibrio, se descartaron para el análisis dos genotipos, *A842G* y *A6986G*, debido a que las frecuencias genotípicas observadas para estos dos SNP no fueron compatibles con HWE.

En genética de poblaciones, el principio de HWE establece que la composición genética de una población permanece en equilibrio mientras no actúe la selección natural ni ningún otro factor y no se produzca ninguna mutación. Es decir, la herencia mendeliana, por sí misma, no engendra cambio evolutivo. En el caso de la muestra estudiada, se descartaron para su análisis dos genotipos y una de las posibles causas podría ser que la población sea de pequeño tamaño. Esto es debido al efecto de muestreo y se llama deriva genética. Debería ser comprobado este efecto al aumentar la muestra. El genotipo *G211T* presentó una frecuencia alélica del 100% G por lo que no se realizó HWE.

### 5.5.1. Respuesta analgésica según genotipos

Al analizar la relación entre la respuesta analgésica y el genotipo presente en los pacientes, se observó una diferencia de medias de 30 mm (DE=9), entre los sujetos heterocigotos frente a la variable alélica GG del SNP *A1032G* del gen *KCNJ6*, con respecto a los datos de la EVA final y de 27 mm (DE=9) entre los sujetos nativos frente a la variante alélica. Se comprobó que la diferencia no se debía al azar.

El SNP *A1032G* es una variante del gen *KCNJ6* que se ha relacionado con la respuesta analgésica en dolor agudo (Jacobson et al. 2014) con un mayor requerimiento de opioides. Sin embargo, el grupo de Bruehl et al (2013) ha realizado múltiples estudios con este genotipo y uno de los estudios con pacientes con DL de más de tres meses de duración y con una EVA mayor a tres no encontró significación estadística. Se recomendaba el estudio conjunto de otros genes (p.e.*COMT*, *ADRB2*, *OPRM1*) para valorar su asociación. En la muestra del estudio realizado con DL con dolor severo hubo diferencias estadísticamente significativas.

Para el SNP A1032G, y su asociación con la EVA final, la presencia del alelo A en un modelo recesivo se asociaba a una EVA final más elevada, frente a los homocigotos G.

La presencia del SNP G472A (gen *COMT*) y la relación con la EVA final en un modelo sobredominante, mostró que los homocigotos para A y G tenían una EVA final mayor frente a los heterocigotos G/A. Estos datos son concordantes con la literatura. Las últimas investigaciones (Meloto et al. 2015) con las isoformas de *COMT* revelan que exhiben una especificidad única de sustrato con nula afinidad por epinefrina, pero con una afinidad relativamente alta y específica por dopamina, y como consecuencia de esto contribuye a que los fenotipos de dolor sean los opuestos a los de la isoforma de referencia: una baja actividad de la (a)-*COMT* se asocia con una reducción de la percepción del dolor y un aumento del riesgo de desarrollar DC musculoesquelético, que podría estar explicado por un aumento de los niveles de dopamina sin que se afecte el metabolismo de la epinefrina.

### **5.5.2. Análisis combinado de variables genéticas y clínicas.**

En los pacientes con genotipo 118-alelo G del receptor mu, se encontró una diferencia mayor a favor de los heterocigotos frente a los nativos, con datos basales del componente neuropático diferencia de medias 2,38 e intervalo de confianza (0,08,4,68) de funcionalidad (14,2 puntos, DE=5), de ansiedad (5,4 puntos, DE=2) y sueño con una diferencia de medias 15,35 e intervalo de confianza (6,47, 23,87), entre los sujetos con variante alélica frente a nativo. Al ajustar por sexo y dosis máxima el componente neuropático los portadores del alelo G en un modelo de dominancia tienen puntuaciones superiores de componente neuropático que los homocigotos A.

En los pacientes con genotipo C3435T (gen *ABCB1*) se observó una diferencia de medias del 10% entre los individuos heterocigotos frente a los nativos en los datos basales del EuroQol. Este se ha relacionado con un peor alivio del dolor (Herdmana, Badiab y Berraa, 2001) pero no existe en la literatura científica ninguna asociación con parámetros de calidad de vida autopercebida.

En los pacientes con genotipo A842G del gen *UGT2B7* se observó una diferencia de medias de 3,31 (DE =1,16) entre los sujetos heterocigotos frente a los nativo con respecto a la presencia del componente neuropático. Cuando se ajusta a dosis máximas, los resultados para PainDetect fueron que, en un modelo de dominancia, la presencia del alelo A/A presentaba una puntuación mayor en el cuestionario PainDetect que los homocigotos G y los heterocigotos. Esta diferencia no se consideró clínicamente significativa puesto que la diferencia de medias mantenía a todos los sujetos en el mismo grupo categórico.

### **5.5.3. Análisis combinado variables genéticas y de seguridad.**

Al analizar los distintos SNP y su posible relación con la presencia de EA se encontró una asociación para la manifestación de efectos gastrointestinales y los portadores de C3435T.

Existe una asociación entre la presentación de EA globales del sistema nervioso central (mareos y somnolencia) y la presencia de boca seca, picor, náuseas y falta de apetito en los portadores del SNP A6986G (gen *CYP3A5\*3A*). Esto último requiere ser comprobado en futuros estudios con mayor número muestral porque no fue compatible con la prueba de HWE.

No se encontró relación entre la presencia del genotipo A118G (gen *OPRM1*) y un aumento de EA como se describe en la literatura (Mura et al. 2013). En los estudios recientes existe cierta controversia de si la presencia del alelo 118G produce un aumento de náuseas y vómitos en modelos de dolor agudo postoperatorio (Hayashida et al. 2008) o por el contrario ejerce un efecto protector frente a la aparición de náusea y vómitos postoperatorios (Sia et al. 2008).

Lötsch y Walter (2009) en un metanálisis establecieron una relación débil entre la presencia del genotipo A118G y el efecto protector de las náuseas. La muestra a estudio corrobora los datos de la literatura. La relación entre la presencia del genotipo A118G y el prurito (Zhang et al. 2011) o con más bajos niveles de sedación medidos mediante la Escala de Edmonton (Kolesnikov et al. 2011) no se encontró en este estudio. Algunos autores como Mura et al (2013) refieren que se necesita más investigación relacionando este genotipo con la presencia o no de EA y que a día de hoy tiene poco valor clínico predictivo.

### **5.5.4. Análisis combinado de variables genéticas y farmacológicas.**

No se encontró relación entre las dosis de opioides y la presencia del genotipo A118G, a pesar que en estudios previos la presencia del alelo 118G reduce la potencia de M6G (Lötsch et al. 2002).

Algunos autores (Janicki et al. 2006) proponían que la presencia del alelo 118G puede también alterar la respuesta a los opioides (oxicodona, morfina, metadona y fentanilo) en pacientes no oncológicos en tratamiento crónico con opioides (Lötsch et al. 2009). Se observó un pequeño efecto dosis dependiente del A118G en la reducción del dolor diario durante el tratamiento crónico. Este estudio ha sido criticado por la procedencia de los sujetos a estudio que no presentaban la misma patología y se consideró que podría influenciar en los resultados como sesgo. La mayoría de los estudios sugieren que el A118G produce una pérdida de función en relación con los efectos de los opioides que está en relación con los estudios

preclínicos. Un metanálisis (Walter, 2009) reciente ha evidenciado una asociación débil entre el alotipo 118GG y los requerimientos de opioides. Esto último no se ha evidenciado en la muestra de este estudio.

La presencia de G472-alelo A (gen *COMT*) se relacionó con que los homocigotos tienen una intensidad del dolor final mayor que los heterocigotos ajustada a dosis máxima de opioides. Al estratificar por sexos los homocigotos (AA en mujeres, GG en hombres) tienen más intensidad de dolor final que el resto.

La presencia del 1250-alelo A (gen *KCNJ6*) se relacionó con menor dosis máxima de opioides y menor dosis inicial de opioides. Al estratificar por sexo sólo en mujeres se mantiene la asociación en ambos casos. De hecho, los sujetos con presencia de 1032-alelo G (gen *KCNJ6*) en homocigosis, tienen menos probabilidad de disminuir el 60 % la intensidad de dolor final con respecto a la basal definida en términos de OR 5,86 intervalo de confianza (1,48-23,17) y ajustado a dosis máxima una OR 4,53 intervalo de confianza de (1,07-19,23). Sin embargo, la asociación entre la analgesia y la presencia de variantes en el gen *KCNJ6* es muy reducida en la literatura (Bruehl et al. 2014) y estos datos requieren ser contrastados en muestras mayores. En resumen, el presente estudio realizado en una muestra con validez externa para el ámbito de atención médica de las unidades del dolor, es el primer estudio en que no sólo se utilizan variables genéticas y clínicas del DC, sino que establece relaciones entre la presencia de dolor, la existencia de un genotipo, la respuesta a fármacos y una serie de variables clínicas que complementan a la clásica intensidad del dolor.

No obstante, este estudio presenta una serie de limitaciones como:

- 1.- No se incluyó un grupo control,
- 2.- El período de seguimiento fue de 4 meses en total, aunque a los pacientes posteriormente se les ha realizado una visita de control al año, que será motivo de estudio futuro. La mayoría de los estudios en opioides se realizan entre 12 y 16 semanas, adoleciendo de estudios a largo plazo. En la mayor parte de los estudios en dolor y farmacogenética publicados (Kapur et al. 2014) el seguimiento es muy limitado en el tiempo, lo que impide recoger información de seguridad a largo plazo y la detección de fenómenos fisiopatogénicos más tardíos como tolerancia, hiperalgesia, dependencia y otros.
- 3.- Se evaluó variabilidad de respuesta en genes candidatos simples y en función de esto, respuesta farmacológica. Hay ciertas limitaciones con esta aproximación, por ejemplo, en el caso de genes que codifiquen enzimas metabolizadoras. En un futuro, una opción podrían ser los estudios de asociación amplia del genoma o, en sus siglas en inglés, GWAS.

4.- El DL, motivo del estudio, es un diagnóstico topográfico pero que no reúne características etiológicas, fisiopatogénicas ni pronósticas. Para minimizar el impacto y que no apareciese un sesgo de selección, el diagnóstico lo realizaron los cirujanos de columna y eran la mayoría pacientes en lista de espera de cirugía lumbar por estenosis de canal lumbar

5.- Los genes *A6986G* y *A842G* no pasaron la prueba de HWE y una de las posibles hipótesis para solventar este problema sería aumentar la muestra.

Este estudio pretende ser el primero en introducir variables genéticas en la práctica clínica habitual de una unidad de dolor para DC en un problema muy prevalente como es el DL. Se pretende continuar con una extensión o seguimiento al año, a los 5 y a los 10 años para valorar como se ha comportado la cohorte sujeta a estudio. En futuros estudios es necesario el abordaje de los mecanismos epigenéticos, ya que el sistema opioide endógeno es una de las mayores dianas en el tratamiento del dolor (Descalzi et al. 2015), por ejemplo la activación de las deacetilasas de histonas (HDACs) pueden silenciar el gen del receptor MOR y perder la diana farmacológica de los opioides a nivel periférico (Vadakkan et al. 2005). Asimismo, complementar el estudio con análisis de expresión de receptores.

Desde que se empezaron a utilizar los fármacos, se hizo evidente que algunos individuos respondían mejor o peor al mismo medicamento, incluso a las mismas dosis; mientras en unos no existía efecto terapéutico, en otros ocurría una reacción de toxicidad; en ambos casos, con el consecuente fracaso de la terapia. Este tipo de comportamientos (Gurrola et al. 2010) durante tiempo se justificaron en base a la premisa de "idiosincrasia" y las explicaciones a ese fenómeno no se tomaron en cuenta. En la terapia del dolor cuando se administra un opioide para conseguir alivio del dolor, hay un conglomerado de respuestas, desde buena analgesia y mejoría de la funcionalidad, hasta analgesia incompleta, tolerancia y adicción (Reynolds et al. 2008). Existen pues dos grandes temas relacionados con la genética y dolor: la contribución genética a los distintos tipos de dolor y la influencia genética en la efectividad de un fármaco y la seguridad. Este último apartado es el que se ha estudiado en esta muestra con el fin de ahondar más en todos los aspectos relacionados con la respuesta personal ante un fármaco. El tratamiento de los pacientes podría mejorar mediante genotipado y medición de niveles plasmáticos de fármacos (Trescot et al. 2014).

Ambas acciones: farmacogenética y monitorización terapéutica de fármacos pueden potencialmente minimizar los EA, y maximizar la eficacia (Jannnetto et al. 2011). La integración del análisis genético en los estudios clínicos podría aumentar la probabilidad de identificar factores clínicos y genéticos que puedan ser usados como predictores de respuesta a opioides (Droney, Riley, Ross, 2012). A pesar de que los biomarcadores genéticos actualmente en el área de DC no presentan un valor predictivo importante, sí que aportan y complementan la

información clínica de los pacientes, y es un paso hacia delante en la medicina personalizada y podría mejorar el manejo de las estrategias terapéuticas. Aún así, una de las limitaciones es la complejidad de estudiar el DC como un fenotipo (Landau et al. 2013), donde el genotipo puede o no tener influencia junto con el medio ambiente.



## CONCLUSIONES

---





## 6- CONCLUSIONES

1.- La prevalencia de DL, en las primeras visitas de los pacientes ambulatorios, con dolor no oncológico, fue del 27%, siendo mixto en el 17%. El DL fue más frecuente en mujeres, entre 50 y 75 años, contando con un seguimiento de 2-3 años. El diagnóstico mayoritario fue el de estenosis de canal lumbar.

2.- El tratamiento farmacológico logró una reducción del dolor significativa, que se acompañó de un incremento significativo de la calidad de vida, funcionalidad y sueño, con un descenso de la puntuación en depresión y ansiedad. La valoración global de cambio fue positivo y similar entre los pacientes y los clínicos. La presencia del SNP A118G (gen *OPRM1*) se asoció a una mayor funcionalidad basal y a un índice global de interferencia del sueño mayor. La presencia del SNP G472 (gen *COMT*) y A1032G (gen *KCNJ6*) se asoció a una intensidad de dolor final más elevada.

3- Los EA que se encontraron corresponden a una distribución similar a lo descrito en la literatura, salvo el estreñimiento, que fue más prevalente (29,43%), sobre todo en mayores de 74 años. Existe una diferencia de prevalencia en las mujeres de náuseas, cefalea, alteración del sueño, piel seca, falta de apetito y ganancia ponderal. La presencia del SNP C3435T (gen *ABCB1*) se asoció a mayor EA gastrointestinales y, específicamente, el del A842G (gen *UGT2B7*) a una mayor incidencia de vómitos.

4- Los pacientes presentan un infratratamiento analgésico basal. La distribución de los opioides y fármacos concomitantes, prescritos en la primera visita, presentan una distribución congruente con los datos de la Agencia Española del Medicamento, donde fentanilo ha desplazado a morfina. En la visita final se incrementa la prescripción de oxicodona y de tapentadol. La presencia de los SNP G472A (gen *COMT*) y G1250A (gen *KCNJ6*) es diferente según el sexo afectando a las dosis máximas e iniciales de opioides.

5. La implantación de la farmacogenética requerirá el establecimiento de relaciones fenotipo-genotipo estable, ya que sólo podrán usarse en la práctica clínica los marcadores que se encuentren validados, mediante ensayos clínicos controlados y estudios de coste-efectividad. Todo ello sin olvidar que la información farmacogenética debe ser sólo un elemento de juicio más para intentar predecir la respuesta a un fármaco en un paciente con dolor.



# REFERENCIAS

---





Afilalo M, Etropolski Ms, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I, Steup A, Lange B, Rauschkolb C y Haeussler J. Efficacy And Safety Of Tapentadol Extended Release Compared With Oxycodone Controlled Release For The Management Of Moderate To Severe Chronic Pain Related To Osteoarthritis Of The Knee: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Active-Controlled Phase Iii Study. *Clin Drug Investig* 2010; (30) 489-505.

Afilalo M, Stegmann JU, Upmalis D. Tapentadol immediate release: a new treatment option for acute pain management. *J Pain Res*. 2010 8;3:1-9.

Alberts, B. Bray, D. Lewis, J. Raff, M. Roberts, K. And Watson, J.D. *Molecular Biology Of The Cell*. Garland Publishing, Inc. New York. 1983

Álvarez Y, Farré M. *Farmacología De Los Opioides*. Adicciones 2005; (17) Supl 2

Amer M, Bead Vr Bathon J et al. Use Of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs In Patients With Cardiovascular Disease: A Cautionary Tale. *Cardiol Rev* 2010;(18): 204-12

Anderson Bj, Hannam J Considerations When Using Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling To Determinethe Effectiveness Of Simple Analgesics In Children, *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11(9): 1-16

Argoff Ce. Clinical Implications Of Opioid Pharmacogenetics. *Clin J Pain* 2010; (26) Suppl 10: S16-20.

Armero P, Muriel C, Santos J, Sánchez-Montero FJ, Rodríguez RE, González-Sarmiento R. COMT (Val158Met) polymorphism is not associated to neuropathic pain in a Spanish population. *Eur J Pain*. 2005;9(3):229-32.

Asbjorn Mohr, Jensen Rasmus, Nielsen L, Droney Joanne, Christrup Lona, Arendt-Nielsen Lars, Riley Julia, Dahan Albert Differences Between Opioids: Pharmacological Experimental, Clinical And Economical Perspectives. *Bjcp*. 2013;75(1):60-78

Atlas, R.M. And Bej, A.K. Polymerase Chain Reaction. In: Gerhardt, P. Murrey, R.G.E. Wood, W.A. And Krieg, N.R (Eds.) *Methods For General And Molecular Bacteriology*. Washington, D.C.: American Society For Microbiology, Pp. 418–435. 1994

Atweh SF, Kuhar MJ. Distribution and physiological significance of opioide receptores in the brain. *Br Med Bull* 1983; 39: 47-52

Avella DM, Kimchi ET, Donahue RN, Tagaram HR, McLaughlin PJ, Zagon IS, Staveley-O'Carroll KF. The opioid growth factor-opioid growth factor receptor axis regulates cell proliferation of human hepatocellular cancer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(2):R459-66.

Banda Gurrola S, Et al. *Farmacogenética Y Farmacogenómica: Hacia Una Medicina Personalizada*, *Rev Fac Med Unam* 2010;53,55-59

Bannwarth B. Irrelevance Of The Who Ladder For Treating Reumatic Pain. *Joint Bone Spine*. 2010;77(1):1-3

Baron R, Freynhagen R, Tölle Tr et al The Efficacy And Safety Of Pregabain In The Treatment Of Neuropathic Pain Associated With Chronic Lumbosacral Radiculopathy. *Pain*. 150(3):420-7

Barrat Dt et al. Coller Jk, Hallinan R, Byrne A, White Jm, Foster Djr, Somogyi A (2012) Abcb1 Haplotype And Oprm1 118a>G Genotype Interaction In Methadone Maintenance Treatment. *Pharmacogenetics, Pharmacogenomics And Personalized Medicine* 2010;(5): 53-612

Bart Morlio. *Pharmacotherapy Of Low Back Pain: Targeting Nociceptive And Neuorpathic Pain Components*, *Current Medical Rsearch And Opinion* 2011; (27): No 1. 11-33

Befort K, Filliol D, Decaillot Fm, Gaveriaux-Ruff C, Hoehe Mr, Kieffer Bl. A Single Nucleotide Polymorphic Mutation In The Human Mu-Opioid Receptor Severely Impairs Receptor Signaling. *In J Biol Chem* 2001;(6): 3130-3137.

Belfer I Et al. Pain Modality And Sex Specific Effects Of Comt Genetic Functional Variants,

Pain 2013;(154): 1368-1376

Belfer I, Dai F, Kehlet H, Finelli P, Qin L, Bittner R, Aasvang Ek. Association Of Functional Variations In Comt And Gch1 Genes With Postherniotomy Pain And Related Impairment, Pain 2015;(156): 271-78

Bentley JB, Borel JD, Nenand RE, Gillespie TJ, Age and fentanilo pharmacokinetics, Anesth Analg 1982; 61: 968-71

Bhasker CR, McKinnon W, Stone A, Lo AC, Kubota T, Ishizaki T, Miners JO. Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferases 2B7 (UGT2B7) at amino acid 268: ethnic Diversity of alleles and potencial clinical significance. Pharmacogenetics 2000; 10: 679-85

Bianchi M, Fornasari D, Antonini R. The Pharmacogenetics Of Morphine-Induced Analgesia: A Case Report. J Pain Symptom Manage 2008;(36):E10-2.

Bond C, Laforge Ks, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, Gong J, Schluger J, Strong Ja, Leal Sm, Tischfield Ja, Kreek Mj, Yu L (1998). Single-Nucleotide Polymorphism In The Human Mu Opioid Receptor Gene Alters Beta-Endorphin Binding And Activity: Possible Implications For Opiate Addiction. Proc Natl Acad Sci U S A (95) 9608-9613.

Bonica Jj, Eution And Current Status Of Pain Programs, J Pain Symptom Manage. 1990; 5(6): 368-74

Boston R Integrating Clinical Pharmacokinetics, Pharmacogenetics And Quantitative Cytochrome P450 Polymorphic Gene Drug-Drug Interactions (Ddis). Pain Physician 2015;(18): E439-E446

Branford R, Droney J, Ross Jr. Opioid Genetics: The Key To Personalized Pain Control? Clin Genet 2012; (82). 301-310.

Bratus A, Aeschlimann A, Russo G, Sprott H Candidate Gene Approach In Genetic Epidemiological Studies Of Osteoarthritis-Related Pain, Pain 2014; (155): 217-221

Brevik H, Collet 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

Bruehl S Et al Associations Between Kcrje(Girk2) Gene Polymorphisms And Pain-Related Phenotypes, Pain. 2013;154 (12)

Bruehl S Et al. Personalized Medicine And Opioid Analgesic Prescribing Form Chronic Pai: Opportunities And Challenges, J Pain 2013; 14(2):103-113

Buchheit T, Van De Ven T, Shaw A Epigenetics And The Transition From Acute To Chronic Pain, Pain Med. 2012;13(11):1474-1490

Buynak R, Shapiro Dy, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, Lange B, Lange C, Etropoliski M. Efficacy And Safety Of Tapentadol Extended Release For The Management Of Chronic Low Back Pain: Results Of A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placeboand Active-Controlled Phase Iii Study. Expert Opin Pharmacother. 2010;11, 1787-1804.

C Pérez, C. Margarit, R. Gálvez, Revision De Pregabalina En El Tratamiento Del Dolor Neuropatico Periférico Y Central Y Su Lugar En El Tratamiento Del Dc, Clinical Medicine Reviews In Therapeutics 2011:3 325-346

C. Álamo, F. López Muñoz. Farmacología de los analgésicos opioides: Características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Manual práctico sobre utilización de opiáceos potentes en el tratamiento del dolor crónico. Ed. SED. 7-59. 2004

Calvo Muñoz I, Gomez Conesas A, Sanchez Meca J, Prevalence Of Low Back Pain In Children And Adolescents: A Meta Analysis, BMC Pediatr. 2013;26:13:14

Campa D, Gioia A, Tomei A, Poli P, Barale R. Association Of Abcb1/Mdr1 And Oprm1 Gene Polymorphisms With Morphine Pain Relief. Clinical Pharmacology And Therapeutics. 2008; 83: 559-66

Cascorbi I. P-glycoprotein: tissue distribution, substrates, and functional consequences of genetic variations. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;(201):261-83.

Chan JS, Chiu TT, Wong YH. Activation of type II adenylyl cyclase by the cloned mu opioide receptor: coupling to multiple G proteins, *J. Neurochem* 1995; 65: 2682-9

Chaparro Le, Furlan Ad, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk Dc Opioids Compared To Placebo Or Other Treatments For Chronic Low-Back Pain, *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, Aug27;8: Cd004959

Chianta M, Guevara M, *Pharmacogenetics And Pain Management: An Opportunity To Advance Personalized Patient Care, Medical Laboratory Observer* 2014

Chou Wy, Wang Ch, Liu Ph, Liu Cc, Tseng Cc, Jawan B (2006). Human Opioid Receptor A118g Polymorphism Affects Intravenous Patient-Controlled Analgesia Morphine Consumption After Total Abdominal Hysterectomy. *Anesthesiology.* 105, 334-337.

Christopher M Williams Et al. Efficacy Of Paracetamol For Acute Low-Back Pain: A Double-Blind, Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2014;384: 1586-96

Clark Ae, Adamian M, Taylo Jy, An Overview Of Epigenetics In Nursing, *Nurs Clin North Am.* 2013 December; 48 (4)

Clark Jw, Bindra D (1956). Individual Differences In Pain Thresholds. *Can J Psychol.* 10, 69-76.

Claudio-Campos K, Duconge J, Cadilla Ci, Ruaño G, *Pharmacogenetics Of Drug-Metabolizing Enzymes In Us Hispanics, Drug Metabol Personal Ther.*20151; 30 (2): 87-105

Coffman BL, Rios GR, King CD, Tephly TR. Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation. *Drug Metab Dispos.* 1997;25(1):1-4.

Cohen Sp, Chen Y, Neufeld Nj Sacroiliac Joint Pain: A Comprehensive Review Of Epidemiology, Diagnosis And Treatment. *Expert Rev Neurother* 2013;9:101-16

Coulbault L, Beaussier M, Verstuyft C, Weickmans H, Dubert L, Trégouet D, Descot C, Parc Y, Lienhart A, Jaillon P, Becquemont L. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(4):316-24.

Crews Kr Et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines For Cytochrome P4502d6 Genotype And Codeine Therapy: 2014 Update, *Nature* 2014, 95; 4:376-381

Crist Rc, Berrettini Wh, *Pharmacogenetics Of Oprm1, Pharmacol Biochem Beha.* 2014 August; 0: 25-33

Crofford LJ. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2015;126:167-83.

De Andrés J, Pérez-Cajaraville J, Lopez-Alarcón MD, López-Millán JM, Margarit C, Rodrigo-Royo MD, Franco-Gay ML, Abejón D, Ruiz MA, López-Gomez V, Pérez M. Cultural adaptation and validation of the painDETECT scale into Spanish. *Clin J Pain.* 2012;28(3):243-53.

De Capraris A, Cinnella G, Marolla A, Salatto P, Da Lima S, Vetuschi P, Consoletti L, Gesualdo L, Dambrosio M. Micro opioid receptor A118G polymorphism and post-operative pain: opioids' effects on heterozygous patients. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(4):993-1004.

De Moulin Et al. Pharmacological Management Of Chronic Neuropathic Pain: Revised Consensus Statement From The Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*2014;19(6):328-335

De Vos CC, Dijkstra C, Lenders MW, Holsheimer J. Spinal cord stimulation with hybrid lead relieves pain in low back and legs. *Neuromodulation.* 2012;15(2):118-23; discussion 123.

Defeo, K, Sykora K, Eley S, Vincent D, How Does Pharmacogenetic Testing Alter The Treatment Course And Patient Response For Chronic-Pain Patients In Comparison With The Current "Trial-And-Error" Standard Of Care, *Journal Of The American Association Of Nurse Practitioners* 26(2014) 530-536

- Dennis NA, Need AC, LaBar Ks, Waters-Meteneier S, Cirulli ET, Kragel J, Goldstein DB, Cabeza R. COMT val 108/158 met genotype affects neural but not cognitive processing in healthy individuals. *Cereb Cortex* 2010; 20: 672-83
- Descalzi G, Daigo Ikegami, Ushijima Toshikazu, Nestler EJ, Zachariou V, Narita M. Epigenetic mechanisms of chronic pain. *Trends in Neurosciences* 2015; 38: 237-246
- Devo Ra, Von Korff M, Duhrkoo, *Opioids For Low Back Pain, Bmj.* 2015;5: 350:G6380
- Dhawan BN, Cesselin F, Raghubir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghese PS, Hamon M. International Union of Pharmacology XII. Classification of opioide receptors. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 567-92
- Di Chiara G, Acquas E, Tanda G, Cadoni C. Drugs of abuse: biochemical surrogates of specific aspects of natural reward?. *Biochem Soc Symp.* 1993: 59: 65-81
- Diatchenko L, Slade Gd, Nackley Ag, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, Goldman D, Xu K, Shabalina Sa, Shagin D, Max Mb, Makarov Ss, Maixner W (2005). Genetic Basis For Individual Variations In Pain Perception And The Development Of A Chronic Pain Conditions, *Human Mol Genet* 20051;14 (1): 135-43
- Diatchenko, L, Naclely Ag, Slade Gd, Bhalang K, Belfer I, Max Mb, Golman D, Maixner W, Catechol-O-Methyltransferase Gene Polymorphisms Are Associated With Multiple Pain-Evoking Stimuli, *Pain* 2006; 125: 216-224
- Dickenson AH. Mechanisms of the analgesic actions of opiats and opioids. *Br Med Bull.* 1991; 47: 690-702
- Dieffenbach, C.W. Lowe, T.M.J. And Dveksler, G.S (1995). *General Concepts For Pcr Primer Design.* In: Dieffenbach, C.W, And Dveksler, G.S (Eds.) *Pcr Primer: A Laboratory Manual.* New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Ny, Usa, Pp. 133–155.
- Dominic Ch, Blyth Fm, Nicholas Mk, *Unpacking The Burden: Understanding The Relationships Between Chronic Pain And Comorbidity In The General Population.* *Pain.* 2012;153(2):293-304
- Droney J, Riley J, Ross J, *Opioid Genetics In The Context Of Opioid Switching, Supportive Palliative Care,* March 2012; 6, 1
- Droney J, Riley J, Ross Jr. *Eving Knowledge Of Opioid Genetics In Cancer Pain,* *Clinical Oncology* 2011;23: 418-428
- Dunn KM, Croft PR. Repeat assessment improves the prediction of prognosis in patients with low back pain in primary care. *Pain.* 2006;126(1-3):10-5.
- Dunn KM, Croft PR. Repeat assessment improves the prediction of prognosis in patients with low back pain in primary care. *Pain.* 2006;126(1-3):10-5.
- Edlund MJ, Austen MA, Sullivan MD, Martin BC, Williams JS, Fortney JC, Hudson TJ. Patterns of opioid use for chronic noncancer pain in the Veterans Health Administration from 2009 to 2011. *Pain.* 2014 Nov;155(11):2337-43.
- Eichelbaum M, Altman Rb, Ratain M, Klein Te Et al *New Feature: Pathways And Important Genes From Pharmgkb, Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(6):403
- Erspamer V, Melchiorri P, Falconieri-Erspamer G, Negri L, Corsi R, Severini C, Barra D, Simmaco M, Kreil G. Deltorphins: a family of naturally occurring peptides with high affinity and selectivity for delta opioide binding sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 5188-92
- Eugene Hsu, Sunberi Murphy, David Chang, Stgeven P Cohen, *Expert Opinion On Emerging Drugs: Chronic Low Back Pain,* *Exper Opin. Emerging Drugs* 2014;20 (1)
- Feng Y Et al. *Current Research On Opioid Receptor Function,* *Curr Drug Targets.* 2012; 13(2):230-246
- Ficha Técnica De Palexia® Retard
- Fields HI, Margoliseb, *Understanding Opioid Rewards,* *Trends In Neuroscience* 2015, Tins-

Filligim Rb, Kaplan L, Staud R, Ness Tj, Glover Tl, Campbell Cm, Mogil Js, Wallace Mr (2005). The A118g Single Nucleotide Polymorphism Of The Mu-Opioid Receptor Gene (Oprm1) Is Associated With Pressure Pain Sensitivity In Humans. In *J Pain*. United States, Pp. 159-167.

Finan PH, Zautra AJ, Davis MC, Lemery-Chalfant K, Covault J, Tennen H. Genetic influences on the dynamics of pain and affect in fibromialgia. *Health Psychol* 2010; 29: 134-42

Fine Pg, Maha G, Mcpherson MI. Long Acting Opioids And Short-Acting Opioids: Appropriate Use In Chronic Pain Management. *Pain Med* 2009; 10 (Suppl. 2):S79-88

Finnerup Nb, Attal N, Haroutounian S Et al. Pharmacotherapy For Neuropathic Pain In Adults: A Systematic Review And Meta-Analysis, *Lancet Neurol* 2015; 14(14): 7025-34

Flajsig I, Castells y Cuch E, Mayosky AA, Rodriguez R, Calbet JM, Saura E, Fontanillas C, Granados J, Miralles A, Benito M, Rabasa JM, Sbraga F, Rullan C, Octavio de Toledo MC. Surgical treatment of left ventricular free wall rupture after myocardial infarction: case series. *Croat Med J*. 2002;43(6):643-8.

Flórez J. *Farmacología humana 5ª Edición*, Masson SA, 2008, Barcelona ISBN 9788445818619

Florez J. *Fármacos Analgésicos Opioides*. En: Flórez J, Armijo Ja, Mediavilla A (Eds). *Farmacología Humana 6ªEd*. Barcelona: Masson; 2014 P. 429 445

Flügel M, Lange R, Okamoto A, Steup A, Rauschkolb C, Ashworth J. A Pooled Analysis Of Discontinuations In Phase 3 Studies Of Tapentadol Prolonged Release. Poster Presented At The 2010 Annual Scientific Meeting Of The British Pain Society (Bps); 2010 13-16; Manchester, England.

Foster NE, Campbell P, Bishop A, Dunn KM, Main CJ, Thomas E. Conceptual overlap of psychological constructs in low back pain. *Pain*. 2013;154(9):1783-91.

Fowler CJ, Fraser GL. Mu, delta, kappa –opioid receptors and their subtypes. A critical review with emphasis on radioligand binding experiments. *Neurochem Int*. 1994; 24: 401-26

Franck Ls, Bruce E. Putting Pain Assessment Into Practice: Why Is It So Painful? *Pain Res Manag*. 2009;14, 13-20.

Franklin G. Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 83: 1277-1284

Freyenhagen R, Baron R, The Evaluation Of Neuropathic Components In Low Back Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(3):185-90

Freyenhagen R, Baron R, The Evaluation Of Neuropathic Components In Low Back Pain. *Curr Pain Headache Rep*. Jun 2009;13(3):185-90

Fujii T, Ota M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Yamamoto N, Hashikura M, Tatsumi M, Higuchi T, Kunugi H. Association between the functional polymorphism (C3435T) of the gene encoding P-glycoprotein (ABCB1) and major depressive disorder in the Japanese population. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 555-9

Garzón J, Rodríguez-Díaz M, López-Fando A, García-España A, Sánchez-Blázquez P. Glycosylated phosphatidylinositol-3-OH kinase-like protein long regulates opioid receptor function in mouse brain. *Neuropharmacology*. 2002;42(6):813-28.

Garzón J, Rodríguez-Muñoz M, Sánchez-Blázquez P. Do pharmacological approaches that prevent opioid tolerance target different elements in the same regulatory machinery? *Curr Drug Abuse Rev*. 2008;1(2):222-38.

Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull*. 2007;133(4):581-624.

Gatti A, Sabato Af, Occhioni R, Et al. Controlled-Release Oxycodone And Pregabalin In The Treatment Of Neuropathic Pain: Results Of A Multicenter Italian Study. *Eur Neurol* 2009; 61:129-37

Gimble J, Hale M, Linn R Et al. Lidocaine Patch 5% In Patients With Acute/ Subacute And Chronic Low Back Pain: Impact On Pain Intensity, Pain Relief, And Pain Interference With Quality Of Life. 22nd Annual Meeting Of The American Pain Society. Chicago, Il. 2003

Goldstein A, Tachibana S, Lowney LI, Hunkapiller M, Hood L. Dynorphin-(1-13) an extraordinarily potente opioide peptide. *Proc Natl Acad Sci USA*.1976; 76: 6666-70

Gong Li, Stamer Um, Tzvetkov Mv, Altman Rb, Klein Te, Pharmgkb Summary: Tramadol Pathway, *Pharmacogenet Genomics* 2014; 24 (7): 374-380

Gonzalez-Hernandez Brenda Et al. Bases Moleculares Del Tratamiento Del Dolor Con Fármacos Opioides, *Revista De Especialidades Medico-Quirurgicas* 9 N 2, 2004, 6-11

Grevel J, Sadeé W. An opiate binding site in the rat brain is highly selective for 4,5-epxymorphinans. *Science* 1983; 221: 1198-201

Gurrola Samuel Banda, Esteban Jovani Torres Guevara, Hector Javier Chavez Ramirez. *Farmacogenética y Farmacogenómica: hacia una medicina personalizada*. *Rev Fac Med UNAM* 2010; 53: 11-54

Guzman J, Esmail R, Karjalainen K Malmivaara A, Irvin E, Bombardier C *Multidisciplinary Bio-Psycho-Social Rehabilitation For Chronic Low-Back Pain*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 Jul18;(2): Cd000963

Haga Sb, Mills R, Moaddeb J, *Pharmacogenetic Information For Patients On Drug Labels, Pharmacogenomics And Personalized Medicine* 2014;7 297-305

Hammers A, Asselin MC, Hinz R, Kitchen I, Brooks DJ, Duncan JS, Koepp MJ. Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain*. 2007;130(Pt 4):1009-16.

Hartvigsen J, Natvig B, Ferreira M, *Is It All A Pain On The Back?*, *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(5):613-23

Hayashida M, Nagashima M, Satoh Y, Katoh R, Tagami M, Ide S, Kasai S, Nishizawa D, Ogai Y, Hasegawa J, Komatsu H, Sora I, Fukuda K, Koga H, Hanaoka K, Ikeda K (2008). Analgesic Requirements After Major Abdominal Surgery Are Associated With Oprm1 Gene Polymorphism Genotype And Haplotype. *Pharmacogenomics*. 9, 1605-1616.

Hays RD, Martin SA, Sesti AM, Spritzer KL. Psychometric properties of the Medical Outcomes Study Sleep measure. *Sleep Med*. 2005;6(1):41-4.

Herdmana M, Badiab X, Berraa S. *El Euroquol-5d: Una Alternativa Sencilla Para La Medicion De La Calidad De Vida Relacionada Con La Salud En Atencion Primaria, Aten Primaria* 2001;28 (6):425-429

Hermann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale. A Review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997; 42: 17-41

Hernández Jj, Moreno C. *Dolor Neuropático*. En: Hernández Jj, Moreno C (Eds). *Medicina Del Dolor*. Ediciones Rosaristas; 2005 P. 261 292.

Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, Johné A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(7):3473-8.

Holdcroft A, Power I (2003). *Management Of Pain*. *Bmj*. 326, 635-639.

Holliday KI Et al. Do Genetic Predictors Of Pain Sensitivity Associate With Persistent Widespread Pain? *Mol Pain*. 2009;23;5:56

Holthe M, Rakvag TN, Klepstad P, Idle JR, Kaasa S, Krokan HE, Skorpen F. Sequence

•  
variations in the UDP-glucuronosyltransferases 2B7 (UGT2B7) gene: identification of 10 novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) and análisis of their relevance to morphine gluuronidation in cancer patients. *Pharmacogenomics J* 2003; 3: 17-26

Holzaer P, *Pharmacology Of Opioids And Their Effects On Gastrointestinal Function Am J Gastroenterol Suppl* 2014; 2:9-16

Holzer P, Farzi A. *Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. Adv Exp Med Biol.* 2014;817:195-219.

Horvath G. *Endomorphin 1 and endomorphin 2 pharmacology of the selective endogenous mu-opioid receptor agonists. Pharmacol Ther* 200; 88: 437-63

Huang P, Chen C, Xu W, Yoon SI, Unterwald EM, Pintar JE, Wang Y, Chong PL, Liu-Chen LY. *Brain region-specific N-glycosylation and lipid rafts association of the rat mu opioid receptor. Biochem Biophys Res Commun.* 2008;365(1):82-8.

Hughes J, Simth TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. *Identification of two related pentapeptides from the brain with potente opiate agonista activity. Nature.* 1975 18;258: 577-580

Hutchinson K, Moreland Am, De Cwac, Weinman J, Horne R (2007). *Exploring Beliefs And Practice Of Opioid Prescribing For Persistent Non-Cancer Pain By General Practitioners. Eur J Pain.* 11, 93-98.

Iasp Subcommite On Taxonomy. *Classification Of Chronic Pain; Pain* 1986;Suppl 3:216-221

Ibrahimi-Kaçuri D Et al. *Low Back Pain And Obesity, Med Arch* 2015;69(2): 114-116

In Cheol Hwang Et al. *Oprm1 A118g Gene Variant And Postoperative Opioid Requirement, A Systematic Review And Meta-Analysis. Anesthesiology* 2014;121:825-34

Innis, M.A. And Gelfand, D.H (1990). *Optimization Of Pcrs. In: Innis, M.A. Gelfand, D.H. Sninsky, J.J. And White, T.J (Eds.) Pcr Protocols: A Guide To Methods And Applications. New York: Academic Press, Pp. 3–12.*

Innis, M.A. And Gelfand, D.H (1994). *Optimization Of Pcrs. In: Innis, M.A. Gelfand, D.H. Sninsky, J.J. And White, T.J (Eds.) Pcr Protocols: A Guide To Methods And Applications. London: Crc Press, Pp. 5–11.*

Innis, M.A. Myambo, K.B. Gelfand, D.H. And Brow, M.A (1988). *Dna Sequencing With Thermus Aquaticus Dna Polymerase And Direct Sequencing Of Polymerase Chain Reaction-Amplified Dna. Proceedings Of The National Academy Of Science Usa* 85, 9436-9440.

Innocenti F, Liu W, Fackenthal D, Ramirez J, Chen P, Wu X, Zhang W, Mirkov S, Das S, Cook E, Ratain Mj, *SnP Discovery And Functional Assesment Of Variation In The Udp-Glucuronosyltransferase 2b7 (Ugt2b7 ) Gene, Pharmacogenet Genomics,* 2009; 18(8):683-97

Isayama T, Goodman SR, Zagon IS. *Spectrin isoforms in the mammalian retina. J Neurosci.* 991;11(11):3531-8.

Isayama T, McLaughlin PJ, Zagon IS. *Endogenous opioids regulate cell proliferation in the retina of developing rat. Brain Res.* 1991;544(1):79-85.

Isayama T, Zagon IS. *Localization of preproenkephalin A mRNA in the neonatal rat retina. Brain Res Bull.* 1991;27(6):805-8.

Isaza C Et al. *La Farmacogenética En Medicina, Colombia Medica,* 40, 3, 2009

Ishikawa T, Onishi Y, Hirano H, Oosumi K, Nagakura M, Tarui S. *Pharmacogenomics of drug transporters: a new approach to functional análisis of the genetic polymorphisms of ABCB1 (P-glycoprotein /MDR1). Biol Pharm Bull* 2004; 27: 939-48

Jacobson GM, Law CJ, Johnston H, Chaddock M, Kluger M, Raymon TM, Cursons, Sleigh JW, *The utility of Single nucleotide DNA variations as predictors of Postoperative Pain. J Anesth Clin Res* 2014; 5: 4-9

Jannetto J, Pain management in the 21st Century: utilization of pharmacogenomics and therapeutic drug monitoring. *Expert Opin Drug Metabolism and Toxicology* 2011; 7: 256-9

Javeria A Hashmi, Marwan N Baliki Lejian Huang, Elle L Parks, Mona L Chanda, Thomas Schnitzer And A Vania Apkarian, Lidocaine Patch (5%) Is No More Potent Than Placebo In Treating Chronic Back Pain Whentested In A Randomised Double Blind Placebo Controlled Brain Imaging Study, *Molecular Pain* 2012, 8:29

Jimenez N, Galinkin J, Personalizing Pediatric Pain Medication: Using Population -Specific Pharmacogenetics, Genomics, And Other -Omics Approaches To Predict Response, *Anesth Analg* 2015;121:183-7

Jingami H , Nakanishi S, Imura H, Numa S. Tissue distribution of Messenger RNAs coding for opioide peptide precursors and related RNA. *Eur J Biochem* 1984; 142: 441-7

Joanne Wy Chung, Yingchun Zeng, Mphil, And Thomas Ks Wong, Drug Therapy For The Treatment Of Chronic Nonspecific Low Back Pain: Systematic Review And Meta-Analysis *Pain Physician*: 2013; 16:E685-E704

Joanne Wy Chung, Yingchun Zeng, Mphil, And Thomas Ks Wong, Drug Therapy For The Treatment Of Chronic Nonspecific Low Back Pain: Systematic Review And Meta-Analysis *Pain Physician*: November December 2013; 16:E685-E704

Kadiev E, Patel V, Rad P, Thankachan L, Tram A, Weinlein M, Woodfin K, Raffa Rb, Nagar S (2008). Role Of Pharmacogenetics In Variable Response To Drugs: Focus On Opioids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 4, 77-91.

Kalso E, Opioids In Chronic Non Cancer Pain: Systematic Review Of Efficacy And Safety. *Pain.* 2004;112(3):372-80.

Kalso E, Simpson Kh, Slappendel R Et al. Predicting Long-Term Response To Strong Opioids In Patients With Low Back Pain: Findings From A Randomized Controlled Trial Of Transdermal Fentanyl And Morphine. *Bmc Med* 2007;5:39

Kalso E, The Vicious Circle In Chronic Pain Management: Balancing Efficacy And Adverse Effects, *Curr Med Res Opin.* 2011;27(10) 2069-71

Kalso E, Simpson Kh, Lappenderl R, Dejonckheere J, Richarz U, Predicting Long-Term Response To Strong Opioids In Patients With Low Back Pain: Findings From A Randomized, Controlled Trial Of Transdermal Fentanyl And Morphine, *Bmc Med.* 2007 Dec 21;5:39.

Kambur O, Mannisto Pt (2010). Catechol-O-Methyltransferase And Pain. *Int Rev Neurobiol.* 95. 227-279.

Kandel E, Schwartz J, Jessell T. La Percepción Del Dolor. En: Kandel E, Schwartz J, Jessell T Editores. *Principios De Neurociencia.* Madrid: Mcgrawhill /Interamericana. 2003 P.472-491

Kapur Bm, Lala P, Shaw J, Pharmacogenetics Of Chronic Pain Management, *Clinical Biochemistry* 47 (2014)1169-1187

Kay MM, Hughes J, Zagon I, Lin FB. Brain membrane protein band 3 performs the same functions as erythrocyte band 3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(7):2778-82.

Keita Ito, Creemers L, Mechanisms Of Intervertebral Disk Degeneration/Injury And Pain: A Review, *Global Spine J*2013;145-152

Kirsh Kl, Exploring Rates Of Abnormal Pharmacogenetic Findings In A Pain Practice, *Journal Of Pain And Palliative Care Pharmacotherapy.* 2014;28:28-32

Klepstad P, Dale O, Skorpen F, Borchgrevink P. C, Kaasa S. Genetic Variability And Clinical Efficacy Of Morphine. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2005; 49: 902-908

Klepstad P, Rakvag Tt, Kaasa S, Holthe M, Dale O, Borchgrevink Pc, Baar C, Vikan T, Krokan He, Skorpen F. The 118 A > G Polymorphism In The Human Mu-Opioid Receptor Gene Increase Morphine Requirements In Patients With Pain Caused By Malignant Disease. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48, 1232-1239.

Klotz U, McHorse TS, Wilkinson GR, Schenker S. The effect of cirrosis on the disposition and elimination of meperidine in man. *Clin Pharmacol Ter* 1974; 16: 667-75

Koivisto K, Et al. Efficacy Of Zoledronic Acid For Chronic Low Bac Pain Associated With Modic Changes In Magnetic Resonance Imaging, *Bmc Musculoskeletal Disorders* 2014, 15:64

Koivisto K, Et al. Efficacy Of Zoledronic Acid For Chronic Low Bac Pain Associated With Modic Changes In Magnetic Resonance Imaging, *Bmc Musculoskeletal Disorders* 2014, 15:64

Kolesnikov Y, Levin A, Gabovits B, Voiko E, Veske A. Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesth Analg* 2011; 112: 448-453

Koob GF. Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann Y Acad Sci* v199228;654: 171-91

Kroenke K, Krebs Ee, Bair Mj: *Pharmacotherapy Of Chronic Pain: A Synthesis Of Recommendations From Systematic Reviews*. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:(3):206-219

Kroslak T, Laforge Ks, Gianotti Rj, Ho A, Nielsen Da, Kreek Mj The Single Nucleotide Polymorphism A118g Alters Functional Properties Of The Human Mu Opioid Receptor. *Neurochem*. 2007;103(1):77-87.

Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences and Management. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 141737: 1-6

Kurita GP, Sjogren P, Ekholm O , Kaasa S, Loge JH, Poviloniene I, Klepstad P. Prevalence and predictors of cognitive dysfunction in opioide-treated patients with cancer: a multinacional study. *J. Clin Oncol* 2011. 29: 225-230

Landau R, Schwimmn D. Genotyping without fenotyping: does it really matter). *Anesthesia and Analgesia* 2013;116: 8-10

Langley Et al. The Prevalence, Correlates And Treatment Of Pain In Spain, *Journal Of Medical Economics* 2011, 367-380

Langley P Et al. The Association Of Pain With Labor Force Participation, Absenteeism And Presenteeism In Spain, *Journal Of Medical Economics* 2011

Langley P, Müller-Schwefe G, Nicolaou A, Liedgens H, Pergolizzi J, Varrassi G. The impact of pain on labor force participation, absenteeism and presenteeism in the European Union. *J Med Econ*. 2010;13(4):662-72.

Langley P, Müller-Schwefe G, Nicolaou A, Liedgens H, Pergolizzi J, Varrassi G. The societal impact of pain in the European Union: health-related quality of life and healthcare resource utilization. *J Med Econ*. 2010;13(3):571-81.

Lasen D, Damkeir P, Brosen K, The Pharmacogenetics Of Tramadol, *Clin Pharmacokinet*, Doi10,1007

Laugsand EA, Fladvad T, Skorpen F, Kaasa S, Fayers P, Clinical and genetic factors associated with nausea and vomiting in cancer patients receiving opioids, *Eur J Cancer* 2011; 47:1682-91

Laugsand EA, Fladvad T, Skorpen F, Maltoni M, Kaasa S, Fayers P, Klepstad P. Clinical and genetic factors associated with nausea and vomiting in cancer patients receiving opioids. *Eur J Cancer*. 2011;47(11):1682-91.

Lazarus LH, Bryant SD, Salvadori S, Attila M, Sargent Jones L. Opioid infidelity: a novel opioide peptides with dual high affinity for delta and mu receptors. *Trends Neurosci* 1996; 19: 31-5

Lee J, Gupta S, Price C, Barnowski Ap; British Pain Society, Low Back And Radicular Pain: A Pathway For Care Developed By The British Pain Society, *Br J Anaesth* 2013; 111 (1): 112-20

Lee Jw, Aminkeng F, Bhavsar Ap, Shaw K, Carleton Bc, Hayden Mr, Ross Cjd, The Emerging Era Of Pharmacogenetics: Current Successes, Future Potential, And Challenges, *Clin Genet*

Leite Vf, Et al. Anti-Nerve Growth Factor In The Treatment Of Low Back Pain And Radiculopathy: A Systematic Review And A Meta-Analysis, *Pain Physician* 2014;17: E45-E60.

Lemeunier N, Leboeuf Y De C, Gagey O, The Natural Course Of Low Back Pain: A Systematical Critical Approach, *Chiropr Man Therap The* 2012;20(1):33.

LeResche L, Saunders K, Dublin S, Thielke S, Merrill JO, Shortreed SM, Campbell C, Von Korff MR. Sex and Age Differences in Global Pain Status Among Patients Using Opioids Long Term for Chronic Noncancer Pain. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24(8):629-35.

Levin Os, Moseikin Ia The Use Of Lidocaine-Coated Plates (Satis) In The Treatment Of Back Pain. *Zh Nevrol Psikhiatr Im Ss Korsakova* 2009;109:44-50

Lewis Cm, Genetic Asociation Studies: Design, Anlysis And Interpretation, Briefings In Bioinformatics, 2002 3 2:145-153

Lewis ME, Pert A, Pert CB, Herkenham M. Opiate receptor localization in rat cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1983; 216: 339-58

Li CH, Chung D. Isolation and structure o fan untriakontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1976; 73:1145-8

Ligget TM. Stochastic models for large interacting Systems and related correlation inequalities. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 16413-9

Linares Oa, Daly D, Daly Linares A, Stefanovski D, Boston Rc, Personalized Oxycodone Dosing: Using Pharmacogenetic Testing And Clinical Pharmacokinetics To Reduce Toxicity Risk And Increase Effectiveness, *Pain Medicine* 2014; 15(5):791-806

Linares Oa, Fudin J, Dalylinares A, Boston Rc, Individualized Hydrocodone Therapy Based On Phenotype, *Pharmacogenetics And Pharmacokinetic Dosisng, The Clinical Journal Of Pain*, 2015

Longo, M.C. Berninger, M.S. And Hartley, J.L (1990). Use Of Uracil Dna Glycosylase To Control Carry-Over Contamination In Polymerase Chain Reaction. *Gene* 93, 125– 128.

Lötsch J, Geisslinger G, Pharmacogenetics Of New Analgesics, *British Journal Of Pharmacology* 2011, 2011 163(3):447-60

Lötsch J, Geisslinger G, Tegeder I. Genetic Modulation Of The Pharmacological Treatment Of Pain. *Pharmacology And Therapeutics*. 2009; 124:168-184

Lotsch J, Geisslinger G. Current Evidence For A Modulation Of Nociception By Human Genetic Polymorphisms. *Pain*. 2007; 132: 18-22

Lotsch J, Hentig N, Freynhagen R, Griessinger N, Zimmermann M, Et al. Cross-Sectional Analysis Of The Influence Of Currently Known Pharmacogenetic Modulators On Opioid Therapy In Outpatient Pain Centers. *Pharmacogenetics And Genomics*. 2009; 19: 429-36

Lotsch J, Pruss H, Veh R, Doehring A. A Kcnj6 (Kir3.2, Girk2) Gene Polymorphism Modulates Opioid Effects On Analgesia And Addiction But No On Pupil Size. *Pharmacogenomics And Genomics*. 2010; 20: 291-297

Lötsch J, Prüss H, Veh RW, Doehring A. A KCNJ6 ( Kir3.2 GIRK2 ) gene polymorphism modulates opioide effects on analgesia and addiction but not on pupil size. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 291-7

Lotsch J, Skarke C, Liefhold J, Geisslinger G (2004). Genetic Predictors Of The Clinical Response To Opioid Analgesics: Clinical Utility And Future Perspectives. *Clin Pharmacokinet*. 43, 983-1013.

Madadi P, Sistonen J, Silverman G, Gladdy R, Ross Cj, Carleton Bc, Carvalho Jc, Hayden Mr, Koren G, Life-Threatening Adverse Events Following Therapeutic Opioid Administration In Adults: Is Pharmacogenetic Analysis Useful?, *Pain Res Manag* 18 13 / 2013

Malentacchi F Et al. Is Laboratory Medicine Ready For The Era Of Personalized Medicine? A Survey Addressed To Laboratory Directors Of Hospitals/Academic Schools Of Medicine In Europe, *Clin Chem Lab Med* 2015;53(7):981-988.

Manglik A, Kruse AC, Kobilka TS, Thian FS, Mathiesen JM, Sunahara RK, Pardo L, Weis WI, Kobilka BK, Granier S. Crystal structure of the  $\mu$ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist. *Nature*. 2012;485(7398):321-6.

Manworren Rcb, Pharmacogenetic Testing For Analgesic Adverse Effects: Pediatric Case Series, *The Clinical Journal Of Pain* 2015.

Marcos A, Pastor A, Casanova A, Et al. *Manual Práctico Del Dolor*.

Maruo Y, Iwai M, Mori A, Sato H, Takeuchi Y. Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferases and drug metabolism. *Curr Drug Metab* 2005; 6: 91-9

Mayer SI, Dexheimer V, Nishida E, Kitajima S, Thiel G. Expression of the transcriptional repressor ATF3 in gonadotrophs is regulated by Egr-1, CREB, and ATF2 after gonadotropin-releasing hormone receptor stimulation. *Endocrinology*. 2008;149(12):6311-25.

Mc Nicol Ed, Midbari A, Eisenberg E. Opioids For Neuropathic Pain, *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ;8: Cd006146

Mcmahon Fj, Insel, Tr, *Pharmacogenomics And Personalized Medicine In Neuropsychiatry*, *Neuron* 2012; 74(5):773-776

Mehlotra RK, Bockarie Mj, Zimmerman PA. Prevalence of UGT 1A9 and UGT2B7 nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in West African, Papua New Guinean and North American populations. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 1-8

Meineke I, Freudenthaler S, Hofmann U, Schaeffeler E, Mikus G, Schwab M, Prange HW, Gleiter CH, Brockmüller J. Pharmacokinetic modelling of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in plasma and cerebrospinal fluid of neurosurgical patients after short term infusion of morphine. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 592-603

Meloto Cb, Et al. Comt Gene Locus: New Functional Variants, *Pain* 2015; 10:22

Mencías Hurtado AB, Rodríguez Hernández JL. Transtornos del sueño en el paciente con dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2012;19:332-334

Menon S, Lea RA, Roy B, Hanna M, WeeS, Haupt LM, Griffiths LR. The human  $\mu$ -opioid receptor gene polymorphism (A118G) is associated with head pain severity in a clinical cohort of female migraine with aura patients. *J Headache Pain* 2012; 13: 513-9

Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain*. 2001;93(3):247-57.

Mills R, Voora D, Peyser B, Haga Sb, *Delivering Pharmacogenetic Testing In A Primary Care Setting*, *Pharmacogenomics And Personalized Medicine* 2013;6 105-112

Minamino N, Kangawa K, Fukuda A, Masuo H, Igarashi M. A new opioid octapeptide related to dynorphin from porcine hypothalamus. *Biochem Biophys Res Commun* 1980;95: 1475-81

Miro J, Paredes S, Rullm, Queral R, Miralles R, Nieto R, Huguet A, Baos J, *Pain In Older Adults: A Prevalence Study In A Mediterranean Region Of Catalonia*, *Eur J Pain* 2007;11 (1):83-92

Mirtz TA, Greene L, Is obesity a risk factor for low back pain? An example of using the evidence to answer a clinical question. *Chiropr Osteopat* 2005; 13: 2

Montero Matamala A, Samper Bernal D, Vidal Fuentes J, Rodríguez Dinten, Jiménez Cosmes

J. Estudio para evaluar el perfil del paciente que acude en primera visita a Unidades de Dolor de centros hospitalarios españoles ( estudio PANDHORA). *Rev Soc Esp Dolor* 2011; 18: 219-227

Moore R, Wiffen P, Derry S, Mcquay H. *Gabapentina Para El Dolor Neuropatico Cronico Y La Fibromialgia En Adultos (Revision Cochrane Traducida)*. *Cochrane Database Of Systematic Reviews* 2011 Issue 3. Art No: Cd007938. Doi: 101002/14651858. Cd00793

Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioide adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Research and Therapy* 2005; 7: 28-33

Mori A, Maruo Y, Iwai M, Sato H, Takeuchi Y. UDP-glucuronosyltransferase 1A4 polymorphisms in a Japanese population and kinetics of clozapine glucuronidation. *Drug Metab Dispos.* 2005;33(5):672-5.

Morlion B. Chronic low back pain: pharmacological, interventional and surgical strategies. *Nat Rev Neurol.* 013;9(8):462-73.

Morlion B. The relevance of neuropathic components in chronic back pain. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(10):2067-8.

Morlion B., Clemens KE, Dunlop W. Quality of life and Healthcare resource in patients receiving opioids for chronic pain: a review of the place of oxycodone/naloxone. *Clin Drug Investig* 2015; 35: 1-11

Moulin D Et al. *Pharmacological Management Of Chronic Neuropathic Pain: Revised Consensus Statement From The Canadian Pain Society, Pain Res Manag* 2014 Nov-;19 (6):328-35

Müller-Schwefe G, Freytag A, Höer A, Schiffhorst G, Becker A, Casser HR, Glaeske G, Thoma R, Treede RD. Healthcare utilization of back pain patients: results of a claims data analysis. *J Med Econ.* 2011;14(6):816-23.

Müller-Schwefe GH. Common understanding the basis of successful pain Management. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 2083-5

Muñoz Gomez J, en *Avances Reumatología, Catedra de Dolor Grünenthal, Salamanca* 2003. FUNDACIÓN GRUNENTHAL Depósito Legal: M-4267-2003

Mura E, Govoni S, Racchi M, Carossa V, Nadia G, Allegri M, Van Schaik R H, Consequences Of The 118a>G Polymorphism In The Oprm1 Gene: Translation From Bench To Bedside?, *Journal Of Pain Research* 2013;6 331-353

National Institute For Health And Clinical Excellence (Nice). *Low Back Pain: Early Management Of Persistent Non-Specific Low Back Pain.* 2009.

Newton, C.R. And Graham, A (1994). *Pcr.* Bios Scientific Publishers, Limited, Oxford.

Niederhauser, C. Höfelein, C. Wegmüller, B. Lüthy, J. And Candrian, U. Reliability Of Pcr Decontamination Systems. *Pcr Methods And Applications* 1994; 4, 117–123.

Nielsen CK, Simms JA, Pierson HB, Li R, Saini SK, Ananthan S, Bartlett SE. A novel delta opioid receptor antagonist, SoRI-9409, produces a selective and long-lasting decrease in ethanol consumption in heavy-drinking rats. *Biol Psychiatry.* 2008;64(11):974-81.

Nielsen Cs, Stubhaug A, Price Dd, Vassend O, Czajkowski N, Harris Jr, Individual Differences In Pain Sensitiity: Genetic And Environmental Contributions, *Pain* 2008; 136:21-29

Nijs Jo, Et al. *Low Back Pain: Guidelines For The Clinical Classification Of Predominant Neuropathic, Nociceptive, Or Central Sensitization Pain, Pain Physician* 2015;18:E333-E346

Nishizawa D, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Et al. Association Between Kcnj6 (Girk2) Gene Polymorphisms And Postoperative Analgesic Requirements After Major Abdominal Surgery. *Plos One.* 2009

Noble M, Treadwell Jr, Tregear Sj, Et al. Long Term Opioid Management For Chronic Noncancer Pain. *Cochrane Database Syst Rv* 2010: Cd006605

Nock B, Giordano AL, Cicero TJ, O'Connor LH. Affinity of drugs and peptides for U-69,593-sensitive and insensitive kappa opiate binding sites the U-69.693 insensitive site appears to be the beta endorphin-specific Epsilon receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254: 412-9

Noda M, Furutani Y, Takahashi H, Toyosato M, Hirose T, Inayama S, Nakanishi S, Numa S. Cloning and sequence analysis of cDNA for bovine adrenal preproenkephalin. *Nature* 1982; 295: 202-6

Norh RA, Williams JT, Surprenant A, Christie MJ. Mu and delta receptors belong to a family of receptors that are coupled to potassium channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 19: 239-44

Ochroch EA, Vachani A, Gottschalk A, Kanetsky PA. Natural variation in the mu-opioid gene OPRM1 predicts increased pain on third day after thoracotomy. *Clin J Pain* 2012; 28: 747-54

Oertel Bg, Doehring A, Roskam B, Kettner M, Hackmann N, Ferreiros N, Schimdt P H, Lötsch J. Genetic-Epigenetic Interaction Modulates Mu-Opioid Receptor Regulation, *Human Molecular Genetics* 2012, 21;21: 4751-4760

Ogawa, T. And Okazaki, T. Discontinuous Dna Replication. *Annual Review Of Biochemistry* 1980;49, 421-457.

Ohnishi T, Saito K, Maeda S, Matsumoto K, Sakuda M, Inoki R. Intracerebroventricular treatment of mice with pertussis toxin induces hyperalgesia and enhances 3H-nitrendipine binding to synaptic membranes: similarity with morphine tolerance. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1990;341(1-2):123-7.

Olson GA, Olson RD, Kastin AJ. Endogenous opiates: 1996. *Peptides* 1997; 18: 1651-88

Ortega Ve, Meyers Da, *Pharmacogenetics: Implications Of Race And Ethnicity On Defining Genetic Profiles For Personalized Medicine*, *J Allergy Clin Immunol*, 133, Number 1

Oswald LM, Macul M, Choi L, Yang X, Wand GS. Catechol-O-methyltransferase polymorphism alters hypothalamic pituitary adrenal axis responses to naloxone: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 2004; 55:102-5

Overview Of Genetic Analysis Of Human Opioids Receptors, *Methods Mol Bio.* 2015;1230:3-12.

Owen D. Williamson Et al. Antidepressants In The Treatment For Chronic Low Back Pain: Questioning The Validity Of Meta-Analyses, *Pain Practice* 2013, 14. Ossie 2. 2014 E33-41

Paasternak Gw, Ying-Xian Pan, Mu (2013). Mu Opioids And Their Receptors: Evolution Of A Concept, *Pharmacol Rev* 65: 1257-1317

Pappagallo M, Breuer B, Lin Hm Et al. A Pilot Trial Of Intravenous Pamidronate For Chronic Low Back Pain. *Pain* 2014;1:108-17

Park HJ, Shinn HK, Ryu SH, Lee HS, Park CS, Kang JH. Genetic polymorphisms in the ABCB1 gene and the effects of fentanyl in Koreans. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 71: 667-75

Pasternak G, *Opiate Pharmacology And Relief Of Pain*, *Journal Of Clinical Oncology.* 2014(1); 32; 16; 1655-1661

Pasternak G, *Opioids And Their Receptors: Are We There Yet?*, *Neuropharmacology.* 2014; 76(0 0):198-203

Pasternak Gw, *Preclinical Pharmacology And Opioid Combinations*, *Pain Med.* 2012 March 1;13 (S1): S4-S11

Pathan H, Williams J, *Basic Opioid Pharmacology: An Update*, *British Journal Of Pain* 2012; 6 (1):11-16

Peiró Am, Margarit C, Giménez P, Horga J. *Pharmacogenetic Testing: Of Limited Utility For*

Predicting Analgesic Response To Morphine. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:E8-E11.

Peiro Ana M, Polimorfismo Genéticos Y Respuesta A Opioides, *Actualiad En Farmacología Y Terapeutica*, 86 2, Junio 2010, 86-94

Pérez, C. Margarit, R. Gálvez, *Revision De Pregabalina En El Tratamiento Del Dolor Neuropático Periférico Y Central Y Su Lugar En El Tratamiento Del Dc*, *Clinical Medicine Reviews In Therapeutics* 2011;3 325-346

Pergolizzi Et al *The Development Of Chronic Pain: Physiological Change Necessitates A Multidisciplinary Approach To Treatment*, *Curr Med Res Opin*, 2013; 29 (9):1127-35. Doi 1185/03007995.2013.8100615

Perret D. Luo Zd, *Targeting targe-Gated Calcium Channels For Neuropathic Pain Management*. *Neurotherapeutics*. Oct 2009; 6(4): 679-92

Pimentel Dc Et al. *Anti-Tumor Necrosis Factor Antagonists In The Treatment Of Low Back Pain And Radiculopathy: A Systematic Review And Meta-Analysis*, *Pain Physician* 2014; 17: E27-E44

Puig MM, Pol O. *Peripheral effects of opioids in a model of chronic intestinal inflammation in mice*. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 122:1216-22

R. Lauche, P. Klose, L. Radbruch, P. Welsch, W. Häuser, *Opioids In Chronic Noncancer Pain- Are Opioids Different? A Systematic Review And Meta-Analysis Of Efficacy, Tolerability And Safety In Randomized Head -To -Head Comarison Of Opioids Of At Least 4 Weeks Duration*, *Der Schmerz* 1. 2015

Rakvag T, Klepsad P, Baar C, Kvam T, Dale O, Et al. *The Val158met Polymorphism Of The Human Catechol-O-Methyltransferase (Comt) Gene Influence Morphine Requirements In Cáncer Pain Patients*. *Pain*. 2005; 116: 73-78

Ream Al-Hasani, Michael R Bruchas, *Molecular Mechanisms Of Opioid Receptor-Dependent Signaling And Behavior* *Anesthesiology* 2011 December; 115(6): 1363-1381

Reinecke Gh M, Weber C, Lange K, Simon M, Stein C, Sorgatz H. *Analgesic Efficacy Of Opioids In Chronic Pain: Recent Meta-Analyses*, *British Journal Of Pharmacology* 2015;172:324-333

Reinecke H, Weber C, Lange K, Simon M, Stein C, Sorgatz H. *Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: recent meta-analyses*. *Br J Pharmacol*. 2015 ;172(2):324-33.

Reyes-Gibby C, Shete S, Rakvag T, Et al. *Exploring Joint Effects Of Genes And The Clinical Efficacy Of Morphine For Cáncer Pain: Oprm1 And Comt Gene*. *Pain*. 2007; 130: 25-30

Reynolds BD, Puck MH, Robinson A. *Genetic counseling: an appraisal*. *Clinical Genetics* 2008;5: 177-187

Riedy M, Wanq JY, Miller AP, Bucler A, Hall J, Guida M. *Genomic organization of the UGT2b gene cluster on human chromosome 4q13*. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 251-60

Robaina Padrón FJ. *[Lumbar post-laminectomy syndrome I. Pain management using interventionist techniques]*. *Neurocirugia (Astur)*. 2007;18(6):468-77.

Rodríguez Mj. *Sistematización En La Administración De Opioides*. En: Rodríguez López Mj. Editor. *Manual Práctico Sobre Utilización De Opiáceos Potentes En El Tratamiento Del Dc*. Sed Editorial 2003. P. 61-77

Roelofs Pd, Deyo Ra, Koes Bw, Et al. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs For Low Back Pain*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: Cd000396

Rolfs, A. Schuller, I. Finckh, U. And Weber-Rolfs, I (1992). *Substances Affecting Pcr: Inhibition And Enhancement*, 51-58. In: *Pcr: Clinical Diagnostics And Research*, Springer.

Roques BP. *Novel approaches to targeting neuropeptide Systems*. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 475-83

Ross Jr, Riley J, Taegetmeyer A, Et al. Genetic Variation And Response To Morphine In Cancer Patients: Catechol-O-Methyltransferase And Multidrug Resistance-1 Gene Polymorphisms Are Associated With Central Side Effects. *Cancer* 2008; 112: 1390-403

Ross Jr, Rutter D, Welsh K, Joel Sp, Et al. Clinical Response To Morphine In Cancer Patients And Genetic Variation In Candidate Genes. *Pharmacogenomics J* 2005;5: 324-36

Ross Jr, Rutter D, Welsh K, Joel Sp, Goller K, Wells Au, Du Bois R, Riley J (2005). *Clinical Response To Morphine In Cancer Patients And Genetic Variation In Candidate Genes. Pharmacogenomics J.* 5, 324-336.

Roth, A. Mauch, H. And Göbel, U (1997). *Nucleic Acid Amplification Techniques – Recommendations For Employing Molecular Methods In Diagnostic Routine Microbiology*

Roux Bt, Cottrell Gs, G Protein-Coupled Receptors: What A Difference A Partner Makes. *Int J Mol Sci* 2014, 15, 1112-1142

Roux, K.H. Optimization And Troubleshooting In Pcr. *Pcr Methods And Applications* 1995; 4, 185-194.

Rucinski M, Albertin G, Spinazzi R, Ziolkowska A, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Cerebellin in the rat adrenal gland: gene expression and effects of CER and [des-Ser1]CER on the secretion and growth of cultured adrenocortical cells. *Int J Mol Med.* 2005;15(3):411-5.

Rychlick R, Kiencke P, Kresimon J, Health Services Research on HRQ and Pharmacoeconomics of low back pain Patients treated with Oxycodon/Naloxon or other step III opioids. *Gesundheitsökonomie and Qualitätsmanagement* 2011;16: 10-19

Sadhasivam Et al. Opioid Induced Respiratory Depression: Abcb1 Transporter Pharmacogenetics, *The Pharmacogenomics Journal* (2015) 15, 119-126

Saeki umi Et al. Single Nucleotide Polymorphisms And Ahplotype Frequencies Of Ugt2b4 And Ugt2b7 In A Japanese Population,

Saito K, Morihya H , Sawaguchi T, Hayakawa T, Nakahara S, Goto A, Arimur Y, Imai K, Kurosawa N, Owada E, Miyamoto A. Haplotype análisis of UDP-glucuronosyltransferases 2B7 (UGT2B7) gene polymorphisms in healthy Japanese subjects. *Clin Biochem;* 39: 303-8

Saitoh A, Yoshikawa Y, Onodera K, Kamei J. Role of delta-opioid receptor subtypes in anxiety-related behaviors in the elevated plus-maze in rats. *Psychopharmacology* 2005; 182: 327-34

Saldaña Mt, Navarro A, Pérez C, Masramón X, Rejas J, A Cost-Consequences Analysis Of The Effect Of Pregabalin In The Treatment Of Painful Radiculopathy Under Medical Practice Conditions In Primary Care Settings. *Pain Pract.* 2010 -;10(1):31-41.

Saldaña Mt, Navarro A, Pérez C, Masramón X, Rejas J, A Cost-Consequences Analysis Of The Effect Of Pregabalin In The Treatment Of Painful Radiculopathy Under Medical Practice Conditions In Primary Care Settings. *Pain Pract.* 2010 -;10(1):31-41.

Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 19-24

Samer Cf, Lorenzini, Ki, Rollason V, Daali Y, Desmenles Ja, Applications Of Cyp450 Testing In The Clinical Setting *Mol Diagn Ther* 2013;17:165-184

Samyays DS, Henderson G. Opioid elevation of intracellular free calcium: possible mechanism and physiological relevance. *Cell Signal* 200; 18: 151-61

Sanchez-Blazquez P, Gómez-Serranillos P, Garzón J. Agonist deterine the pattern of G-protein acgivation in mu-opioid receptor meditated supraespal analgesia. *Brain Res Bull* 2001; 54: 229-35

Sastre Ja, Varela G, Lopez M, Muriel C, Gonzalez-Sarmiento R. Influence Of Uridine Diphosphate-Glucronyltransferase 2b7(Ugt2b7) Variants On Postoperative Buprenorphine Analgesia, *Pain Practice* 2015, 15, Issue 1:22-30

- Satoh M, Minami M. *Molecular pharmacology of the opioid receptors. Pharmacol Ther* 1995; 68: 343-64
- Savigny P, Kuntze S, Watson P Et al. *Low Back Pain: Early Management Of Persistent Non-Specific Low Back Pain. London: National Collaborating Centre For Primary Care And Royal College Of General Practitioners. 2009*
- Savigny P, Kuntze S, Watson P Et al. *Low Back Pain: Early Management Of Persistent Non-Specific Low Back Pain. London: National Collaborating Centre For Primary Care And Royal College Of General Practitioners. 2009*
- Sawyer MB, Innocenti F, Das S, Cheng C, Ramirez J, Pantle-Fisher FH, Wright C, Badner J, Pei D, Boyett JM, Cook EJr, Ratain MJ. *A pharmacogenetic study of uridine diphosphate-glucuronosyltransferases 2B7 in patients receiving morphine. Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 566-74
- Schmidt Co, Schweikert B, Wenig Cm, Et al. *Modelling The Prevalence And Cost Of Back Pain With Neuropathic Components In The General Population. Eur J Pain* 2009; 13:1030-5
- Schopflocher D, Taenzer P, Jovey R. *The Prevalence Of Chronic Pain In Canada. Pain Res Manag* 2011;16:445-50
- Schroder W, Tzschentke Tm, Terlinden R, De Vry J, Jahnel U, Christoph T, Tallarida Rj (2011). *Synergistic Interaction Between The Two Mechanisms Of Action Of Tapentadol In Analgesia. In J Pharmacol Exp Ther). United States, Pp. 312-320.*
- Schwartz S, Etropolski M, Shapiro Dy, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, Rauschkolb C (2011). *Safety And Efficacy Of Tapentadol Er In Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Results Of A Randomized-Withdrawal, Placebo-Controlled Trial. Curr Med Res Opin. 27, 151-162.*
- Seripa D Et al. *Role Of Cyp2d6 Polymorphiss In The Outcome Of Postoperative Pain Treatment, Pain Medicine* 2015 [in press]
- Shraim M, Mallen CD, Dunn KM. *GP consultations for medically unexplained physical symptoms in parents and their children: a systematic review. Br J Gen Pract. 2013;63(610):e318-25.*
- Shraim M, Mallen CD, Dunn KM. *GP consultations for medically unexplained physical symptoms in parents and their children: a systematic review. Br J Gen Pract. 2013;63(610):e318-25.*
- Sia AT, Lim Y, Lim EC, Goh RW, Law HY, Landau R, Teo YY, Tan EC. *A118G single nucleotide polymorphism of intravenous morphine consumption alter intrathecal morphine for postcesarean analgesia. Obstetric Anaesthesia Digest* 2009; 29: 26-27
- Sikorski AF, Terlecki G, Zagon IS, Goodman SR. *Synapsin I-mediated interaction of brain spectrin with synaptic vesicles. J Cell Biol. 1991;114(2):313-8.*
- Sim Sc, Altam Rb, Magnus Ingelmn-Sundberg, *Databases In The Area O F Pharmacogenetics, Human Mutation, 2011, 32, 5, 526-531*
- Simth Hs, *Variations In Opioid Respsiveness, Pain Physician* 2007; 11:237-248
- Skljarevski V, Deaiah D, Liu-Seifert H Et al. *Efficacy And Safety Of Duloxetine In Patients With Chronic Low Back Pain. Spine* 2010a;35:E578-E585
- Skljarevski V, Zhang S, Desaiah D, Et al. *Duloxetine Versus Placebo In Patients With Crhronic Low Back Pain: A 12 Week, Fixed Dose, Randomized, Double-Blind Trial. J Pain. 2010b;11: 1282-1290*
- Smith FL, Dombrowski DS, Dewey WL. *Involvement of intracellular calcium in morphine tolerante in mice. Pharmacol biochem Behav* 1999; 62: 381-8
- Snaith RP. *The Hospital Anxiety and Depression Scale. Health Qual Life Outcomes* 2003; 1:1-29

Sng BI, Schug SA. The Role Of Opioids In Managing Chronic Non-Cancer Pain. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:960-6

Snyder Ben, *Revisiting Old Friends: Update On Opioid Pharmacology, Australian Prescriber*, 37: Number 2, 2014

Soares Weiser K, Sola I, Aromataris E, Tornero J, Perez C, Margarit C, Kleijnen J, *Epidemiology Of Chronic Non Malignant Pain In Spain, Kleijnen Systematic Reviews Ltd, York* 2010 UK

Sobczack M, Salaga M, Storr M, Fichna J, *Physiology, Signaling And Pharmacology Of Opioid Receptors And Their Ligands In The Gastrointestinal Tract: Current Concepts And Future Perspectives, J Gastroenterol* (2014)49:24-45

Sobczak M, Mokrowiecka A, Cygankiewicz AI, Zarkrzewski PK, Salaga M, Storr M, Kordek R, Malecka-Panas E, Krajewska WM, Fichna J. Anti-inflammatory and antinociceptive action of an orally available nociceptin receptor agonist SCH 221510 in a mouse model of inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 348: 401-9

Somogyi AA, Barrat DT, Collier JK. *Pharmacogenetics Of Opioids. Clinical Pharmacology And Therapeutics*. 2007; 81: 429-44

Somogyi AA, Collier JK, Barrat DT. *Pharmacogenetics Of Opioids, Translation*. 2015. 97 2:125-127

Spampinato SF, Obermeier B, Coteleur A, Love A, Takeshita Y, Sano Y, Kanda T, Ransohoff RM. Sphingosine 1 Phosphate at the Blood Brain Barrier: Can the Modulation of S1P Receptor 1 Influence the Response of Endothelial Cells and Astrocytes to Inflammatory Stimuli? *PLoS One*. 2015;10(7):e0133392.

Stamer U, Bayerer B, Stuber F. *Genetics And Variability In Opioid Response. European Journal Of Pain*. 2005; 9: 101-104

Stella Cecchetti Et al. *Efficacy And Safety Of Pamidronate In Modic Type 1 Changes: Study Protocol For A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial, Trials*. 2014, 15:117

Strassburg CP, Kneip S, Topp J, Obermayer-Straub P, Barut A, Tukey RH, Manns MP. Polymorphic gene regulation and interindividual variation of UDP-glucuronosyltransferase activity in human small intestine. *J Biol Chem*. 2000;275(46):36164-71.

Takeda S, Kitajima Y, Ishii Y, Nishimura Y, Mackenzie PI, Oguri K, Yamada H. Inhibition of UDP-glucuronosyltransferase 2b7-catalyzed morphine glucuronidation by ketoconazole: dual mechanisms involving a novel noncompetitive mode. *Drug Metab Dispos* 2006;34: 1277-82

Tammimäki A, Männistö P. Catechol-O-Methyltransferase Gene Polymorphism And Chronic Human Pain: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22:673-91

Tanowitz M, von Zastrow M. A novel endocytic recycling signal that distinguishes the membrane trafficking of naturally occurring opioid receptors. *J Biol Chem*. 2003;278(46):45978-86.

Thomas JS, France CR, Sha D, Vander Wielen, Moenter S, Swank K, *The Effect Of Chronic Low Back Pain On Trunk Muscle Activations In Target Reaching Movements With Various Loads, Spine*, 2007 Dec 15;32(26)

Ticki PK, Schuler G, Francis D, Bohr A, Gordin V, Jarzembowski T, Ruiz-Velasco V, Mets B (2006). A Genetic Association Study Of The Functional A118G Polymorphism Of The Human Mu-Opioid Receptor Gene In Patients With Acute And Chronic Pain. *Anesth Analg*. 103, 1011-1017.

Timmerman H, Wilder-Smith O, van Weel C, Wolff A, Vissers K. Detecting the neuropathic pain component in the clinical setting: a study protocol for validation of screening instruments for the presence of a neuropathic pain component. *BMC Neurol*. 2014;14:94.

Torrance N, Elliott AM, Lee AJ, Smith BH (2010). Severe Chronic Pain Is Associated With

- Increased 10 Year Mortality. A Cohort Record Linkage Study. *Eur J Pain*. 14, 380-386.
- Tremblay J, Hamet P. Genetics Of Pain, Opioids, And Opioid Responsiveness. *Metabolism*. 2010;59 Suppl 1, S5-8.
- Trescot Am, Faynboym S, A Review Of The Role Of Genetic Testing In Pain Medicine, *Pain Physician* 2014; 17:425-445
- Trescot AM. A review of the role of genetic testing in pain medicine. *Pain Physician* 2014; 17: 425-45
- Tseng LF. Evidence of Epsilon-opioid receptor mediated beta-endorphin induced analgesia. *Trends Pharmacol Sci*. 2001 ;221: 623-30
- Tucker Gt. *Variability In Human Drug Response*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1999
- Tzschentke Tm, Christoph T, Kogel B, Schiene K, Hennies Hh, Englberger W, Haurand M, Jahnel U, Cremers Ti, Friderichs E, De Vry J (2007) (-)-(1r,2r)-3-(3-Dimethylamino-1-Ethyl-2-Methyl-Propyl)-Phenol Hydrochloride (Tapentadol Hcl): A Novel Mu-Opioid Receptor Agonist/Norepinephrine Reuptake Inhibitor With Broad-Spectrum Analgesic Properties. In *J Pharmacol Exp Ther*. United States, Pp. 265-276.
- Tzschentke Tm, Christoph T, Kogel By (2014). The Mu-Opioid Receptor Agonist/Noradrenaline Reuptake Inhibition (Mor-Nri) Concept In Analgesia: The Case Of Tapentadol. *Cns Drugs*. 28, 319-329.
- Uhl, R Et al. Management Of Chronic Musculoskeletal Pain, *J Am Acad Orthop Surg* 2014;22:101-110
- Vadakkan KI, Jla YH, Zhuo M. A behavioral modelo f neuropathic pain induce by ligation of the common perineal nerve in mice. *The Journal of pain* 2005; 6: 747-756
- Vallejo R Et al. Pharmacology Of Opioids In The Treatment Of Chronic Pain Syndromes, *Pain Physican* 2011; 14:E343-E360
- Van Der Windt Da, Dunn Km, Low Back Pain Research-Future Directions, *Best Practice And Research Clincial Rheumatology* 27 (2013)699-708
- Varrassi G, Conference Scene: Symposium On The Societal Impact Of Pain (Sip)2011: European Commissioner John Dalli Calls For A Better Understanding Of Pain In Europe, *Pain Manag* 2011:1(5):405-8
- Venkatasubramanian R, Fukuda T, Niu J, Mizuno T, Chidambaran V, Vinks A, Sadhasivam S, *Pharmacogenetics*, 2014; 15(10):1297-1309
- Ventafridda V Tamburini M Caraceni A, De Conno F, Naldi F, A Validation Study Of The Who Method For Cancer Pain Relief *Cancer*. 1987; 15;59(4):850-6.
- Vicente-Herrero T, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García L, López Gonzalez AA, Terradillos García A, Aguilar Jimenez E, Torres Alberic JI. Las Enfermedades de la Columna Vertebral y su relación con el trabajo en España, *Seguridad y Medio Ambiente* 2012, 126, 2º trimestre: 34-47
- Vidal Ma, Torres LM. Gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático del diabético. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2002; 9: 16-28
- Villarejo-Díaz M, Murillo-Zaragoza JR, Alvarado-Hernández H. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educación e investigación clínica* 2000; 1: 106-137
- Vlaskovska M, Schramm M, Nylander I, Kasakov L, You ZB, Herrera-Marschitz M, Terenius L. Opioid effects on  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  uptake and glutamate release in rat cerebral cortex in primary culture. *J Neurochem*. 1997;68(2):517-24.
- Von Korff MR, Stewart WF, Yan X, Boscarino JA, Maeng DD, Mardekian J, Sanchez RJ. Patterns of health care utilization for low back pain. *J Pain Res*. 2015;12;8:523-35.
- Vos Et al. A Prospective Cohort Study Of Low Back Pain, *Lancet* 2012 Dec 15;380(9859):2163-

Vos T, Flaxman AD, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163-96.

Vuillumier Ph, Stamer Um, Landau R, Pharmacogenomic Considerations In Opioid Analgesia, *Pharmacogenomics And Personalized Medicine* 2012;5 73-87

Waldhoer M, Bartlett Se, Whistler JI. Opioid Receptors. *Annu Rev Biochem*. 2004;73, 953-990.

Walsh SL, June HL, Schuh KJ, Preston KL, Bigelow GE, Stitzer ML. Effects of buprenorphine and methadone in methadone maintained subjects. *Psychopharmacology* 1995; 119: 268-76

Walter C, Lotsch J, Meta-analysis of the relevance of the OPRM1118A>G genetic variante for pain treatment. *Pain* 2009;146: 270-275

Ward SJ, Portoghese PS, Takemori AE. Improved assays for the assessment of kappa- and delta- properies of opioid ligands. *Eur J Pharmacol* 1982; 85: 163-70

Welch SP, Olson KG. Salmon calcitonin-induced modulation of free intracellular calcium. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991;39(3):641-8.

Wild Je, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, Mccann B, Lange B, Steup A, Haufel T, Etropolski Ms, Rauschkolb C, Lange R (2010). Long-Term Safety And Tolerability Of Tapentadol Extended Release For The Management Of Chronic Low Back Pain Or Osteoarthritis Pain. *Pain Pract*. 10, 416-427.

Williams CM, Haines TP. An exploration of emergency department presentations related to high heel footwear in Victoria, Australia, 2006-2010. *J Foot Ankle Res*. 2014;7(1):4.

Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioide depende. *Phsiol Rev* 2001; 81: 299-343

Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular anda synaptic adaptations mediting opioide dependence. *Physiol Rev* 2001; 81: 299-343

Williams MR, Gewandter JS, McDermott MP, McKeown A, Smith SM, Pawlowski JR, Poli JJ, Rothstein D, Bu over S, Farrar JT, Gilron I, Katz NP, Rowbotham MC, Turk DC, Dworkin RH. Reporting of intention-to-treat analyses in recent analgesic clinical trials: ACTTION systematic review and recommendations. *Pain*. 2014;155(12):2714-9.

Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, Duane K, Hincapie-Castillo J, Leonard P, Valaer C. Considerations For The Appropriate Use Of Skeletal Muscle Relaxants For The Management Of Acute Low Back Pain. *P T*. 2014 39(6):427-35

Wolf Sk, Glaser Ja, Low Back Pain In Runner Sports, *South Med J*, 2004;97(9):847-5

Wu Wd, Wang Y, Fang Ym, Zhou Hy (2009). Polymorphism Of The Micro-Opioid Receptor Gene (Oprm1 118a>G) Affects Fentanyl-Induced Analgesia During Anesthesia And Recovery. *Mol Diagn Ther*. 13, 331-337.

Wüster M, Schulz R, Herz A. Specifity of opioids towards the mu-delta and Epsilon-opiates receptors. *Neurosci Lett* 1979;15: 193-8

Xiang X, Jiang Y, Ni Y, Fan M, Shen F, Wang X, Han J, Cui C. Catechol-O-methyltransferase polymorphisms do not play a significant role in pain perception in male Chinese Han population. *Physiol Genomics*. 2012;44(5):318-28.

Xie W, Yeuh MF, Radomska-Pandya A, Saini SP, Negishi Y, Bottroff BS, Cabrera GY, Tukey RH, Evans RM. Control of steroid, heme, and carcinogen metabolism by nuclear pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(7):4150-5.

Yoshiaki Takashina, Takafumi Naito, Yasuaki Mino, Tatsuya Yagi, Kazunori Ohnishi, Junichi Kawakami, Impact Of Cyp3a5 And Abcb1gene Polymorphisms On Fentanyl Pharmacokinetics And Clinical Responses In Cancer Patients Undergoing Conversion To A Transdermal

Zadina JE, Kastin AJ. A rapid filtration method for receptor binding: characterization with mu and delta-opioid receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 1984; 21: 947-52

Zagon A, Bacon SJ. Evidence of a Monosynaptic Pathway Between Cells of the Ventromedial Medulla and the Motoneuron Pool of the Thoracic Spinal Cord in Rat: Electron Microscopic Analysis of Synaptic Contacts. *Eur J Neurosci.* 1991 ;3(1):55-65.

Zagon IS, Gibo DM, McLaughlin PJ. Zeta (zeta), a growth-related opiate receptor in developing rat cerebellum: identification and characterization. *Brain Res.* 1991;551(1-2):28-35.

Zagon IS, McLaughlin PJ. Identification of opioid peptides regulating proliferation of neurons and glia in the developing nervous system. *Brain Res.* 1991;542(2):318-23.

Zhang F, Tong J, Hu J, Zhang H, Ouyang W, Huang D, Tang Q, Liao Q. COMT gene haplotypes are closely associated with postoperative fentanyl dose in patients. *Anesth Analg.* 2015;120(4):933-40.

Zhang W, Chang Yz, Kan Qc, Zhang Lr, Lu H, Chu Qj, Wang Zy, Li Zs, Zhang J (2010). Association Of Human Micro-Opioid Receptor Gene Polymorphism A118g With Fentanyl Analgesia Consumption In Chinese Gynaecological Patients. *Anaesthesia.* 65, 130-135.

Zhang W, Yuan Jj, Kan Qc, Zhang Lr, Chang Yz, Wang Zy (2011). Study Of The Oprm1 A118g Genetic Polymorphism Associated With Postoperative Nausea And Vomiting Induced By Fentanyl Intravenous Analgesia. *Minerva Anesthesiol.* 77, 33-39.

Zhang WM, Wong TM. Suppression of cAMP by phosphoinositol/Ca<sup>2+</sup> pathway in the cardiac kappa-opioid receptor. *Am J Physiol* 1998; 274: C82-7

Zhang Y, Wang D, Johnson AD, Papp AC, Sadee W. Allelic expression imbalance of human mu opiate receptor (OPRM1) caused by variante A118G. *J Biol Chem* 2005; 280: 32618-24

Zhen-Yu Ren, Et al. The Impact Of Genetic Variation On Sensitivity To Opioid Analgesics In Patients With Postoperative Pain: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Pain Physician* 2015;18:131-152

Zhou SF, Di YM, Chan E, Du YM, Chow VD, Xue CC, Lai X, Wang JC, Li CG, Tian M, Duan W. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab.* 2008;9(8):738-84.

Zubieta Jk, Heitzeg Mm, Smith Yr, Bueller Ja, Xu K, Xu Y, Koeppe Ra, Stohler Cs, Goldman D (2003). Comt Val158met Genotype Affects Mu-Opioid Neurotransmitter Responses To A Pain Stressor. *In Science*). United States, Pp. 1240-1243.



