



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

INSTITUTO DE BIOINGENIERÍA

TESIS DOCTORAL

**Farmacogenética aplicada a un sistema de registro de
eventos adversos en pacientes tratados con opioides a largo
plazo para el dolor crónico**

Tesis presentada por:
Beatriz Planelles García

Directora de la tesis:
Dra. Ana María Peiró Peiró

Alicante, 2017



AUTORIZACIÓN DE LA DIRECTORA DE TESIS

Dra. ANA MARÍA PEIRÓ PEIRÓ, Profesora Asociada del Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica de la Facultad de Medicina, y Profesora del Programa de Doctorado de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante),

HACE CONSTAR:

Que da su conformidad a la lectura de la Tesis Doctoral presentada por BEATRIZ PLANELLES GARCÍA, titulada "Farmacogenética aplicada a un sistema de registro de eventos adversos en pacientes tratados con opioides a largo plazo para el dolor crónico", considerando que cumple con los requisitos necesarios para ser presentada como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante).

Alicante, 17 de julio de 2017

Fdo.: Dra. Ana María Peiró Peiró
Directora de la tesis
Instituto de Bioingeniería
Universidad Miguel Hernández de Elche



CONFORMIDAD DEL DIRECTOR DEL INSTITUTO DE BIOINGENIERÍA

Dr. EUGENIO VILANOVA GISBERT, Catedrático de Toxicología y Director del Instituto de Bioingeniería,

HACE CONSTAR:

Que da su conformidad a la lectura de la Tesis Doctoral presentada por BEATRIZ PLANELLES GARCÍA, titulada "Farmacogenética aplicada a un sistema de registro de eventos adversos en pacientes tratados con opioides a largo plazo para el dolor crónico", que se desarrolló dentro del Programa de Doctorado en Bioingeniería de este Instituto de Investigación bajo la dirección de la Profesora Ana María Peiró Peiró.

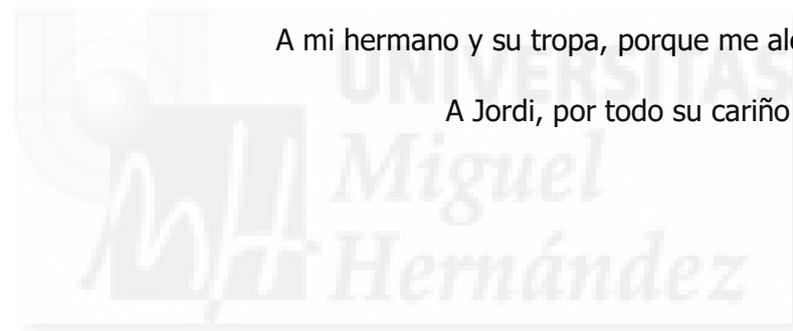
Lo que firma a instancias de la interesada en Elche, el 17 de julio de 2017

Eugenio Vilanova Gisbert
Catedrático de Toxicología
Director del Instituto de Bioingeniería

A mis padres, por creer en mí y darme su apoyo incondicional

A mi hermano y su tropa, porque me alegran cada día

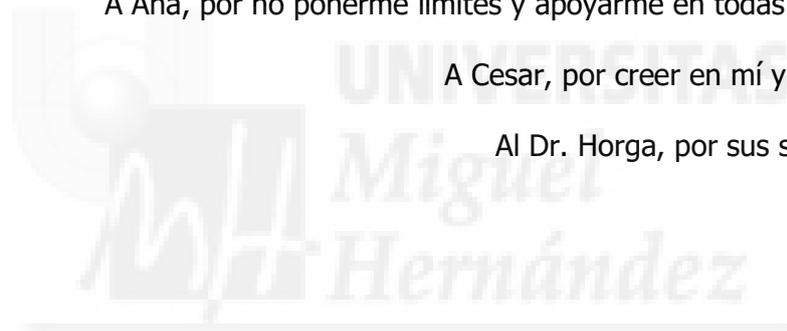
A Jordi, por todo su cariño y su paciencia



A Ana, por no ponerme límites y apoyarme en todas mis decisiones

A Cesar, por creer en mí y darme fuerzas

Al Dr. Horga, por sus sabios consejos



AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ana M. Peiró por la confianza que depositó en mí para desarrollar este proyecto y por enseñarme que un Doctor debe estar formado no solo en habilidades, sino también en valores. Trabajar a su lado durante cuatro años para hacer realidad esta Tesis Doctoral ha supuesto uno de los mayores retos de mi vida.

Al Dr. César Margarit, por su esfuerzo, su cariño y su dedicación incansable durante estos años.

A la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), por acogerme con tanto cariño y por su inconmensurable ayuda. Gracias a Yolanda, Luís, Andrea, Montse y Fernanda por contagiarme de vuestro saber hacer.

A la Unidad de Farmacología Clínica del HGUA, por poner todos vuestros recursos a mi disposición desde que llegué al Hospital. Gracias al Dr. Zapater, Marian, Ana, Susana, Mayte y, especialmente, al Dr. Horga, por ayudarnos a darle forma a este proyecto y compartir conmigo sus conocimientos.

A mis compañeros de la Unidad de Investigación del HGUA. A Raquel, porque el primer día que llegué me cogió de la mano y siempre he contado con su apoyo. A Pura, por contagiarme cada día de su entusiasmo a nivel laboral y personal. A Olga, Reyes y Annalu por las palabras de ánimo y por las risas que hemos compartido. Todas vosotras no sois solo compañeras, os habéis convertido en amigas.

A los alumnos de la Universidad Miguel Hernández que he tutorizado, Laura, Carmen, Santiago, Vicente, Javier y Carolina, porque todos han aportado su granito de arena en este proyecto. Y gracias a María del Mar, por su valiosa ayuda metodológica.

Al Centro de Investigación Operativa de la UMH, a la Dra. Lola Esteban y al Dr. Domingo Morales, por ofrecerme sus conocimientos y su ayuda durante el análisis estadístico. Sin ellos, esta parte del camino se hubiera hecho más dura.

Al Dr. Adrián Llerena y su equipo del Centro de Investigación Clínica del Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz, por acogerme y ofrecerme todos los medios personales y materiales necesarios para que mi estancia fuera extraordinariamente productiva.

A mis padres, que me regalan un amor sin límites todos los días y porque estamos juntos en esto.

A Pablo, Elena, Martina, Laura y Javier, que son parte de mí.

A mis amigos que me siguen queriendo aunque lleve una larga temporada desaparecida porque "a la tesis le queda el último empujón". Gracias a Violeta, Lucía, Leticia, Alejandra, Belén, Mari y Nieves por conseguir que recupere la confianza en mí misma cada vez que pierdo el norte.

A Jordi, por darle sentido a mi vida.

Gracias a todos por acompañarme en este camino.



FINANCIACIÓN

Durante la realización de la presente Tesis Doctoral, a la doctoranda se le ha otorgado una Beca de la Fundación Española de Dolor del cuarto trimestre de 2015, con código: BF4-15-04, por el proyecto "Subestudio Farmacogenético del estudio VigiDol", gracias a la cual se ha podido desarrollar parte del estudio farmacogenético de esta Tesis.

La Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Alicante y la doctoranda quieren agradecer a la Sociedad Española del Dolor y a su presidente, el Dr. Juan Antonio Micó, el apoyo otorgado para materializar nuestros proyectos de investigación.





TESIS DOCTORAL
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
INSTITUTO BIOINGENIERÍA

Farmacogenética aplicada a un sistema de registro
de eventos adversos en pacientes tratados
con opioides a largo plazo para el dolor crónico

Presentada por Dña. Beatriz Planelles García
para optar al Grado de Doctora
por la Universidad Miguel Hernández de Elche

Tesis Doctoral dirigida por:
Dra. Ana M. Peiró Peiró

ÍNDICE

| | |
|-----------------|----|
| AGRADECIMIENTOS | 11 |
| FINANCIACIÓN | 13 |
| ABREVIATURAS | 21 |
| RESUMEN | 23 |
| SUMMARY | 25 |

1. INTRODUCCIÓN **27**

1.1. DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO **29**

| | |
|----------------------------------------------------|----|
| 1.1.1. TIPOS DE DOLOR | 30 |
| 1.1.2. PREVALENCIA | 31 |
| 1.1.3. TRATAMIENTO | 35 |
| 1.1.3.1. Analgésicos simples | 39 |
| 1.1.3.2. Opioides | 39 |
| (a) Opioides menores | 43 |
| (b) Opioides mayores | 43 |
| 1.1.3.3. Perfil de seguridad de los opioides | 45 |
| 1.1.3.4. Interacciones farmacológicas con opioides | 48 |
| 1.1.4. COMORBILIDAD ASOCIADA | 49 |

1.2. FARMACOVIGILANCIA **51**

| | |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| 1.2.1. ATRIBUCIÓN DE CAUSALIDAD | 52 |
| 1.2.2. MÉTODOS DE ATRIBUCIÓN DE CAUSALIDAD | 53 |
| 1.2.2.1. Algoritmo del Servicio Español de Farmacovigilancia (SEFV) | 53 |
| 1.2.2.2. Algoritmo de Naranjo y colaboradores | 54 |

1.3. FARMACOGENÉTICA **55**

| | |
|----------------------------------------------------------------|----|
| 1.3.1. VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN LA RESPUESTA ANALGÉSICA | 55 |
| 1.3.2. ASPECTOS GENÉTICOS DE LA RESPUESTA ANALGÉSICA | 56 |
| 1.3.3. GEN <i>OPRM1</i> | 59 |
| 1.3.4. GEN <i>COMT</i> | 63 |

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS **67**

2.1. HIPÓTESIS **69**

2.2. OBJETIVOS **69**

| | |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL | 69 |
| 2.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS | 69 |
| 3. MATERIAL Y METODOS | 71 |
| <hr/> | |
| 3.1. SISTEMA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS | 73 |
| 3.1.1. DISEÑO | 73 |
| 3.1.2. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN | 74 |
| 3.1.3. VARIABLES RECOGIDAS | 74 |
| 3.1.3.1. Variables recogidas del cuestionario | 74 |
| (a) Variables descriptivas | 78 |
| (b) Variables de efectividad | 78 |
| (c) Variables de seguridad | 80 |
| 3.1.3.2. Variables farmacológicas | 80 |
| 3.1.3.3. Variables recogidas de las sospechas de RAM | 81 |
| (a) Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos | 81 |
| (b) Algoritmo de causalidad de Naranjo | 82 |
| (c) Variables farmacológicas de las sospechas de RAM | 84 |
| 3.2. SUBESTUDIO FARMACOGENÉTICO | 87 |
| 3.2.1. DISEÑO | 87 |
| 3.2.2. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN | 87 |
| 3.2.3. VARIABLES RECOGIDAS | 88 |
| 3.2.3.1. Variables genéticas | 88 |
| (a) Recogida de la muestra biológica | 88 |
| (b) Extracción del ADN | 88 |
| (c) Genotipado para la detección de SNP | 88 |
| (d) Prevalencia de los SNP | 90 |
| (e) Equilibrio Hardy-Weinberg | 90 |
| 3.2.3.1. Variables de efectividad del tratamiento farmacológico | 91 |
| 3.2.3.2. Variables de seguridad del tratamiento farmacológico | 91 |
| 3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 93 |
| 3.3.1. SISTEMA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS | 93 |
| 3.3.2. SUBESTUDIO FARMACOGENÉTICO | 93 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.1. SISTEMA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS | 99 |
| 4.1.1. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN | 99 |
| 4.1.2. RESULTADOS DEL CUESTIONARIO | 100 |
| 4.1.2.1. Población control vs. caso | 100 |
| (a) Resultados descriptivos | 100 |
| (b) Resultados de efectividad | 100 |
| (c) Resultados de seguridad | 101 |
| (d) Resultados de las variables farmacológicas | 102 |
| 4.1.2.2. Población caso vs. seguimiento de los casos | 104 |
| (a) Resultados descriptivos | 104 |
| (b) Resultados de efectividad | 104 |
| (c) Resultados de seguridad | 104 |
| (d) Resultados de las variables farmacológicas | 105 |
| 4.1.2.3. Población control vs. caso vs. seguimiento de los casos | 107 |
| 4.1.2.4. Población control vs. seguimiento de los controles | 109 |
| 4.1.3. RESULTADOS DE LAS SOSPECHAS DE RAM | 111 |
| 4.1.3.1. Sospechas de RAM notificadas | 111 |
| 4.1.3.2. Algoritmo de causalidad de Naranjo | 111 |
| 4.1.3.3. Análisis de variables farmacológicas | 111 |
| (a) Interacciones farmacológicas | 114 |
| (b) Fármacos asociados a las sospechas de RAM | 115 |
| 4.2. SUBESTUDIO FARMACOGENÉTICO | 118 |
| 4.2.1. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN | 118 |
| 4.2.2. RESULTADOS DEL CUESTIONARIO | 120 |
| (a) Resultados descriptivos | 120 |
| (b) Resultados de efectividad | 120 |
| (c) Resultados de seguridad | 120 |
| (d) Resultados de las variables farmacológicas | 121 |
| 4.2.3. DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA Y ALÉLICA DE LOS SNP | 123 |
| 4.2.3.1. Control vs. caso | 123 |
| (a) SNP A118G del gen <i>OPRM1</i> | 123 |
| (b) SNP G472A del gen <i>COMT</i> | 125 |
| 4.2.3.2. Control vs. caso con sospechas de RAM con SOC sistema nervioso. | 126 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.1.3. INFLUENCIA GENÉTICA EN VARIABLES DE EFECTIVIDAD ANALGÉSICA | 128 |
| 4.2.4. INFLUENCIA GENÉTICA EN VARIABLES DE SEGURIDAD | 132 |
| 4.2.4.1. SNP A118G del gen <i>OPRM1</i> | 132 |
| 4.2.4.2. SNP G472A del gen <i>COMT</i> | 139 |
| 5. DISCUSIÓN | 143 |
| 5.1. SISTEMA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS | 145 |
| 5.1.1. RELEVANCIA DE LOS ESTUDIOS DE GÉNERO EN DCNO | 147 |
| 5.1.2. RELEVANCIA DEL PERFIL DE SEGURIDAD EN LOS ESTUDIOS DE DCNO | 148 |
| 5.2. SUBESTUDIO FARMACOGENÉTICO | 151 |
| 5.2.1. INFLUENCIA DEL GENOTIPO <i>OPRM1</i> | 152 |
| 5.2.2. INFLUENCIA DEL GENOTIPO <i>COMT</i> | 155 |
| 5.3. LIMITACIONES | 158 |
| 5.3.1. SISTEMA DE REGISTRO DE EA | 158 |
| 5.3.2. SUBESTUDIO FARMACOGENÉTICO | 158 |
| 5.4. LÍNEAS FUTURAS | 159 |
| 6. CONCLUSIONES | 161 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 165 |
| ANEXOS | 181 |
| ANEXO 1. Dictamen favorable CEIC HGUA Proyecto VigiDol. | 183 |
| ANEXO 2. Dictamen favorable CEIC HGUA Proyecto VigiDol-Gen. | 185 |
| ANEXO 3. Resolución clasificación del estudio VigiDol por la AEMPS. | 186 |

ABREVIATURAS

| | |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| AEMPS | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios |
| AINE | Antiinflamatorio no esteroideo |
| ATC | Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química de la Organización Mundial de la Salud |
| CC.AA. | Comunidades Autónomas |
| CEIC | Comité Ético de Investigación Clínica |
| CIMA | Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS |
| cm | Centímetro |
| <i>COMT</i> | Gen que codifica la catecol-O-metiltransferasa |
| CYP2D6 | Citocromo P450 2D6 |
| CYP3A4 | Citocromo P450 3A4 |
| DC | Dolor Crónico |
| DCNO | Dolor Crónico No Oncológico |
| EA | Evento Adverso |
| EE.UU. | Estados Unidos |
| EPA-OD | Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes a seguimiento prospectivo |
| EPA-SP | Estudio Posautorización de Seguimiento Prospectivo |
| EVA | Escala Visual Analógica |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| FISABIO | Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la <i>Comunitat Valenciana</i> |
| FT | Ficha Técnica de CIMA AEMPS |
| h | Horas |
| HGUA | Hospital General Universitario de Alicante |
| HTA | Hipertensión arterial |
| IASP | <i>International Association for the Study of Pain</i> |
| IC | Intervalo de Confianza |
| ICH | <i>International Conference on Harmonisation</i> |
| ISABIAL | Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante |
| Kg | Kilogramo |

| | |
|--------------|--------------------------------------------------------------------|
| L | Litro |
| mcg | Microgramos |
| mg | Miligramos |
| mL | Mililitro |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| <i>OPRM1</i> | Gen que codifica el receptor opioide Mu |
| OR | Odds Ratio |
| ej. | ejemplo |
| PCR | Reacción en cadena de la polimerasa |
| <i>PGt</i> | Farmacogenética (<i>Pharmacogenetics</i>) |
| <i>PGx</i> | Farmacogenómica (<i>Pharmacogenomics</i>) |
| po | vía oral |
| QoL | Calidad de vida |
| R | R estudio |
| RAM | Reacción Adversa Medicamentosa |
| RD | Real Decreto |
| SED | Sociedad Española del Dolor |
| SEFV-H | Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano |
| SNC | Sistema Nervioso Central |
| SNP | <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> |
| UDO | Unidad del Dolor |
| UMH | Universidad Miguel Hernández |
| vs. | Versus |

RESUMEN

Introducción El uso de los opioides es una práctica común en el tratamiento del dolor crónico de origen no oncológico (DCNO) intenso, donde la variabilidad interindividual en la respuesta analgésica es elevada y los eventos adversos (EA) suponen la primera causa de abandono. El objetivo del presente estudio es analizar si la implantación de un sistema de registro de EA, que incluya marcadores farmacogenéticos, permitiría mejorar el perfil de seguridad del tratamiento con opioides a largo plazo del DCNO y optimizar la detección de sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).

Métodos Se diseñó un sistema de registro de EA para que los pacientes ambulatorios que acudían a la Unidad del Dolor (UDO), del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), pudieran comunicar a su médico los EA que presentaban relacionados con la terapéutica de su DCNO. Además, se registraron las sospechas de RAM notificadas, así como variables demográficas (edad, género, frecuentación sanitaria), de efectividad (intensidad y alivio del dolor, calidad de vida) y farmacológicas (dosis diaria equivalente de morfina [DDEM], polifarmacia [≥ 5 fármacos prescritos relacionados con dolor]). Los pacientes se dividieron en dos grupos, según si habían presentado sospecha de RAM (caso) o no (control), realizándose un seguimiento de ambos grupos. En el subestudio farmacogenético se analizó la asociación entre el SNP A118G del gen *OPRM1* y el SNP G472A del gen *COMT* con variables de seguridad y efectividad relacionadas con el tratamiento opioide a largo plazo. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del HGUA y se analizó con el paquete estadístico R 3.2.0.

Resultados Un total de 753 pacientes (70% ♀; 66 ± 12 años; 603 controles y 150 casos) fueron seguidos durante el periodo de 24 meses de estudio. De los 603 controles, se realizó el seguimiento de 166. De los 150 casos, 129 realizaron una visita de seguimiento tras la RAM. Los 753 pacientes comunicaron un total de 4283 EA, siendo notificadas 168 sospecha RAM (26% desórdenes del sistema nervioso, 16% psiquiátricos, 12% gastrointestinales). Se triplicó la notificación de RAM respecto a los 24 meses previos al estudio. Se detectaron 13 nuevas sospechas de RAM no descritas en las Fichas Técnicas. En los casos, existió un mayor número de EA por paciente (8 ± 6 vs. 5 ± 4 EA/paciente, $p < 0.001$), más cambios de medicamentos por dolor (52% vs 21%, $p < 0,01$) y visitas no planificadas al departamento de urgencias (50% vs. 18% $p < 0,01$) que en los controles. En el seguimiento de los casos, estas variables disminuyeron a valores

similares a los controles. Además, los casos presentaron un porcentaje mayor de mujeres (77 vs. 63%, $p < 0.001$), un dolor más intenso (EVA 67 ± 26 vs. 59 ± 30 mm, $p = 0.028$), mayor DDEM (139 ± 130 vs. 106 ± 99 mg/día, $p < 0.005$) y polifarmacia (65% vs. 34%, $p < 0.001$). El seguimiento de los controles mostró que el número de EA/paciente fue significativamente menor comparado con la visita inicial (5 ± 4 vs. 4 ± 3 EA/paciente, $p = 0.038$), aumentando la calidad de vida de estos pacientes (41 ± 25 vs. 45 ± 23 mm; p -valor= 0.042). El genotipo *OPRM1* influyó en el número total de EA y, en concreto el 118-AA mostró un porcentaje significativamente mayor de EA depresión, insomnio, disminución del deseo sexual, estreñimiento y cefalea. En cambio, el genotipo *COMT* 472-GA mostró un mayor número de EA somnolencia.

Conclusión El sistema de registro de EA implantado en la UDO ha mostrado ser efectivo y sensible para mejorar el perfil de seguridad del tratamiento del DCNO a largo plazo con opioides y optimizar la detección de RAM, donde la inclusión de marcadores farmacogenéticos permitirían explicar parte de la variabilidad interindividual en la presencia de determinados EA.



SUMMARY

Introduction The use of opioid treatment is a common practice for the management of chronic non-cancer pain (CNCP), where the interindividual variability in the analgesic response is high and the adverse events (AEs) are the first cause of neglect. The objective is to analyse whether the implantation of an AEs recording system, including pharmacogenetic markers, would improve the safety profile of long-term opioid treatment and optimize the detection of suspected Adverse Drug Reactions (ADRs).

Methods An AEs recording system was designed so that outpatients who came to the Pain Unit in the General University Hospital of Alicante (HGUA) could communicate their doctor the AEs they presented related to the treatment. In addition, the reported suspected AEs, as well as demographic variables (age, gender, medical attendance), effectiveness (intensity and pain relief, quality of life) and pharmacological data (morphine equivalent daily dose [MEDD] prescribed, polypharmacy ≥ 5 prescribed drugs related to pain) were recorded. Patients were divided into two groups, according to if they had suspected ADR (case) or not (control), and both groups were followed up. In the pharmacogenetics substudy the relationship between the A118G SNP of the *OPRM1* gene and the G472A SNP of the *COMT* gene was analysed combined with safety and effectiveness variables related to the long-term opioid treatment. The study was approved by the accredited Ethics Committee of the HGUA and analysed with the statistical package R 3.2.0.

Results A total of 753 patients (70% ♀, 66 ± 12 years, 603 controls, 150 cases) were followed during the 24-month study period. That reported a total of 4283 AEs, with 168 suspected ADRs (26% nervous system disorders, 16% psychiatric, 12% gastrointestinal). The ADR notification tripled in relation to the 24 months prior to the study. 13 new suspected ADRs were not described in the literature available. In cases, there was a greater number of AEs per patient (8 ± 6 vs. 5 ± 4 AEs / patient, $p < 0.001$), and medication changes due to pain (52% vs 21%, $p < 0.01$) as well as unplanned visits to the emergency services (50% vs. 18% $p < 0.01$) than controls. In the follow-up of cases, these variables decreased to values similar to the controls. Cases presented a higher percentage of women (77 vs. 63%, $p < 0.001$), more intense pain (EVA 67 ± 26 vs. 59 ± 30 mm, $p = 0.028$), higher MEDD (139 ± 130 vs. 106 ± 99 mg/día, $p < 0.005$) and polypharmacy (65% vs. 34%, $p < 0.001$). The follow-up of controls showed that the

number of AE / patient was significantly lower compared to their initial visits (5 ± 4 vs. 4 ± 3 EA / patient, $p = 0.038$), increasing the quality of life of these patients (41 ± 25 vs. 45 ± 23 mm, p -value = 0.042). The *OPRM1* genotype showed an influence in the number of AEs, in particular 118-AA showed a significantly higher percentage of AEs such as depression, insomnia, decreased sex drive, constipation and headache. In contrast, genotype *COMT* 472-GA showed a greater number of AEs as drowsiness.

Conclusion The EAs recording system implemented in the Pain Unit of the HGUA has been shown to be effective and sensitive to improve both the safety profile of long-term treatment with opioid in CNCP and the optimization of the detection of ADRs, where the inclusion of pharmacogenetic markers would explain part of the interindividual variability in the presence of certain AEs.





1.INTRODUCCIÓN



El objetivo del tratamiento del dolor es lograr su control adecuado en el menor tiempo posible, con un tratamiento efectivo y seguro. Sin embargo, la respuesta a los tratamientos analgésicos se caracteriza por tener una amplia variabilidad interindividual, que dificulta predecir y establecer el equilibrio entre la efectividad de los fármacos y la aparición de eventos adversos (EA) que siguen siendo la primera causa de su abandono (Woodcock, 2009).

Esta tesis doctoral pretende estudiar si la implantación de un sistema de registro sistemático de EA en la Unidad del Dolor (UDO) del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), para pacientes con dolor crónico de origen no oncológico (DCNO) en tratamiento con opioides a largo plazo, junto con el uso de marcadores genéticos, permitirá mejorar el perfil de seguridad de los pacientes.

1.1. DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

El dolor es, según la definición de la *International Association for the Study of Pain* (IASP), “una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o que se describe en términos de dicha lesión” (Pain, 2017). Esta definición, que es la más universalmente aceptada, integrando tanto la faceta objetiva del dolor, relacionada con aspectos fisiológicos, como la subjetiva, es decir la carga emocional y psicológica que cada individuo asigna al dolor.

El dolor suele afectar a todas las personas a lo largo de su vida, por lo que tiene una prevalencia mayor que otras enfermedades como pueden ser los procesos oncológicos, la enfermedad coronaria isquémica o la diabetes mellitus. Tradicionalmente, se establece un período entre tres y seis meses como punto de corte entre los estados de dolor agudo y crónico, que es aquel que permanece la mayor parte de veces, ya desvinculado de la causa que lo generó (Muller-Schwefe, 2011).

A pesar de disponer de mejores tratamientos, con menos 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 et al., 2004). El DC puede ser causado por un proceso patológico crónico en estructuras somáticas o viscerales, o por la disfunción prolongada en parte del sistema nervioso periférico, del sistema nervioso central o de ambos. Por otro lado, y en contraste con el dolor agudo, puede a su vez ser provocado por factores ambientales o psicológicos. Debido a los cambios fisiopatológicos que se producen en situaciones de

dolor crónico, es frecuente que, con la evolución de la enfermedad, la intensidad del dolor aumente y con ello el requerimiento de analgesia por parte del paciente (Goicoechea, 2016).

1.1.1. Tipos de dolor

Desde el año 1994, la IASP ha establecido una clasificación del dolor que ha sido actualizada en 2012. Este sistema de clasificación y codificación tiene en cuenta la región afectada, el sistema corporal implicado, el patrón temporal del dolor, la intensidad del mismo y, por último, la causa (Merskey, 2007).

Atendiendo a la duración del dolor, podemos diferenciar dolor agudo y crónico. El DC es aquel que persiste pasados 3 o 6 meses desde el momento de la agresión tisular. Entre las características del dolor crónico podemos destacar: la persistencia temporal más allá de la reparación tisular, ser secundario a cambios fisiopatológicos que se producen en el sistema nociceptivo y, a diferencia del dolor agudo, el DC constituye una enfermedad en sí mismo.

Atendiendo a la fisiopatología, el dolor puede ser nociceptivo (somático o visceral) o neuropático (iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso). El dolor nociceptivo se asocia a una lesión tisular producida por cirugía, traumatismo, inflamación o tumor. Aparece por la estimulación de los nociceptores, que pueden responder a estímulos nocivos directa o indirectamente por las sustancias liberadas en el tejido lesionado y algunos cambios metabólicos que se producen en caso de lesiones. Este tipo de dolor puede ser clasificado a su vez como somático, debido a la lesión de los tejidos (piel, músculo o hueso), o visceral, debido a una lesión o compresión de las vísceras (Christo and Mazloomdoost, 2008).

El dolor somático se produce por lesión nociva en huesos, tejidos blandos, tendones, músculos, etc. Se describe como un dolor constante o sordo y a veces punzante. Suele ser localizado. El dolor visceral se produce por la lesión de diferentes órganos o por la infiltración tumoral, compresión, distorsión o distensión de las vísceras pélvicas, abdominales o torácicas. Se suele describir como una sensación de presión interna o retortijones. Suele ser un dolor impreciso, vago y difuso, y puede asociarse a náuseas, vómitos y sudoración. Puede ser referido a localizaciones superficiales que están alejadas del órgano afectado.

El dolor neuropático aparece cuando las estructuras afectadas son del sistema nervioso. La participación local de un nervio periférico desencadena una secuencia de procesos que contribuyen a la cronicidad del dolor. Hay un aumento de la activación de los nociceptores periféricos en las vías aferentes, alteración de mecanismos centrales y una alteración del estímulo nociceptivo a nivel central que lleva a la amplificación y la persistencia de los estímulos sensoriales. Se asocia a cambios sensitivos tanto a nivel periférico como central y responde mal a los tratamientos (entre otros a los opioides) (Barutell, 2008).

Atendiendo a la etiología, podemos diferenciar entre dolor oncológico y no oncológico (DCNO, que incluye todo tipo de dolor que no es secundario a un proceso oncológico o a su tratamiento). En función del sistema que se vea afectado, podemos encontrar diversos tipos de dolor, siendo el más común el que afecta al sistema nervioso y al sistema musculoesquelético.

Por último, el dolor también se clasifica atendiendo a su intensidad. Para ello se utiliza la Escala Visual Analógica (EVA) que el evaluador transforma en una escala numérica que va de 0 a 10. En función de la puntuación obtenida, hablaríamos de dolor leve si es menor o igual a 4, moderado si es mayor de 4 y menor o igual de 7, o intenso si el dolor supera los 7 puntos.

El DCNO puede incluir dolor nociceptivo y neuropático que puede verse afectado por factores psicológicos y/o socio-ambientales (Turk and Okifuji, 2001). La localización típica del DCNO incluye la parte superior e inferior de la espalda, la cabeza y el cuello, y las articulaciones. A menudo se ha observado que es más común en grupos de edad avanzada, grupos con ingresos menores y entre las mujeres (Langley, 2011).

1.1.2. Prevalencia

Diferentes estudios llevados a cabo de distintos países han demostrado que la prevalencia del DC es bastante diferente, habiéndose atribuido estas discrepancias a aspectos relacionados con las definiciones utilizadas para medir el DC y con las poblaciones analizadas en cada estudio, o con la metodología usada para obtener la información.

En una revisión sobre la calidad de los estudios sobre prevalencia de DCNO realizada en Europa en 2011, se destacó la falta de estudios que aborden el problema, así como la calidad limitada de los que existen, lo que lleva a que los resultados sean inconsistentes

y no permitan evaluar correctamente el impacto del dolor en el paciente y la sociedad (Reid et al., 2011).

En el estudio *Survey of Chronic Pain in Europe* (Breivik et al., 2006) sobre la prevalencia del DC en 15 países de Europa e Israel, se entrevistaron a 46.394 pacientes, donde la prevalencia de DC durante más de 6 meses en pacientes adultos osciló entre el 12% y el 30%, siendo la más alta en Noruega (30%), Polonia (27%) e Italia (26%), y la más baja en España (12%), Irlanda (13%) y el Reino Unido (13%), con una media de duración en nuestro país de 9 años. Dicho estudio calculó que el DC es más frecuente en mujeres que en hombres (aproximadamente 1,5:1, respectivamente), siendo la causa más frecuente la articular (47% artrosis/artritis), seguida de la lesión traumática (17%) y de la hernia/deterioro discal (9%).

En España, en los últimos 15 años se han realizado distintos estudios sobre prevalencia de DCNO, observando en una revisión realizada a nivel nacional, semejante a la realizada en Europa, que todos los estudios publicados señalan la necesidad de conocer mejor la epidemiología del dolor para orientar de manera adecuada la toma de decisiones sanitarias (Failde et al., 2013).

En el estudio *A Nationwide Study of Chronic Pain Prevalence in the General Spanish Population* llevado a cabo en 2015 para evaluar la prevalencia, características y el impacto general del DCNO en la población española, concluyeron que el 16.6% de la población sufre DC y, de estos sujetos, más del 50% tenía limitaciones para realizar sus actividades diarias debido al dolor. El 30% del total sentía ansiedad y el 47.2% indicó que el dolor estaba afectando a su vida familiar y laboral. Un 20% de la población indicó que había sufrido dolor en el último mes, con una elevada prevalencia de mujeres y de sujetos mayores de 5 años (Duenas et al., 2015). El Estudio *National Health and Wellness Survey* (Langley et al., 2010) calculó que el 17% de la población adulta española sufre dolor, lo que en cifras absolutas representaría unos seis millones de personas, sufriendolo el 7% de ellos a diario.

Otro estudio de prevalencia de DC en España, el cual forma parte del estudio internacional *CHANGE PAIN* para mejorar el manejo del dolor, en el que se incluyeron 8.695 pacientes y participaron 893 médicos de diferentes especialidades, se estimó que la mayor parte de pacientes eran mujeres (57%) y hasta un 53% eran mayores de 65 años. La duración del dolor era de un año o mayor en un 65% de los pacientes, y el tratamiento farmacológico para el dolor consistía en la combinación de varios fármacos en el 51% de los pacientes frente a la monoterapia (33%). Los pacientes evaluaron el

nivel medio de dolor para sus actividades diarias en la última semana siendo cercano a los 6 puntos (en una Escala Visual Analógica [EVA] de 0-10 puntos), que resultó muy similar al que consideraron tolerable. Prácticamente la mitad experimentaron un nivel de dolor inferior al que consideraban tolerable. Sin embargo, a pesar de este acuerdo general, aproximadamente una quinta parte de los pacientes no se encontraban dentro de estos límites, y un 30% refirió dolor intenso (Figura 1) (Perez et al., 2013b).

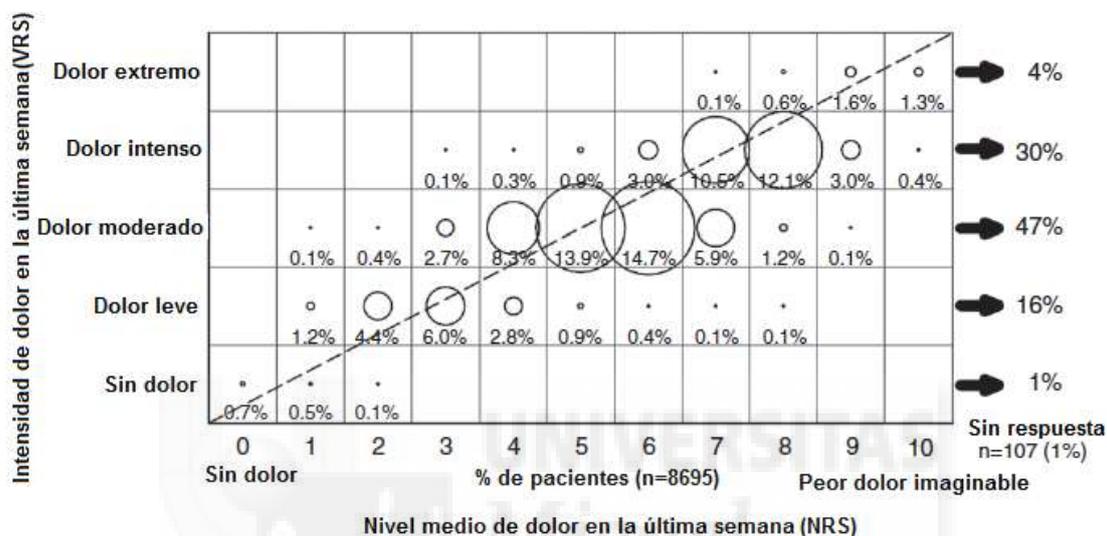


Figura 1. Nivel de dolor en la última semana [NRS: escala numérica de “sin dolor” (0) a “peor dolor imaginable” (10); VRS: escala verbal de 5 puntos] en un estudio de prevalencia del dolor en España (Perez et al., 2013b).

En el estudio *National Health of Wellness Survey*, llevado a cabo en 2010, se entrevistaron un total de 53.524 personas en Europa, siendo significativo el porcentaje de mujeres que presentaron dolor en el último mes frente a los hombres (60,7% vs. 39,4%) (Langley et al., 2010).

En el estudio *A Nationwide Study of Chronic Pain Prevalence in the General Spanish Population* concluyeron que el 16.6% de la población sufre DC con una elevada prevalencia de mujeres (75%) cuya media de edad fue de 57±15 años. La duración aproximada del dolor era de 10 años y un 43% comunicó un nivel de dolor moderado frente al 35% que indicó dolor severo, a pesar de que un 70% de esta población tomaba medicación para el alivio del dolor (Figura 2) (Duenas et al., 2015).

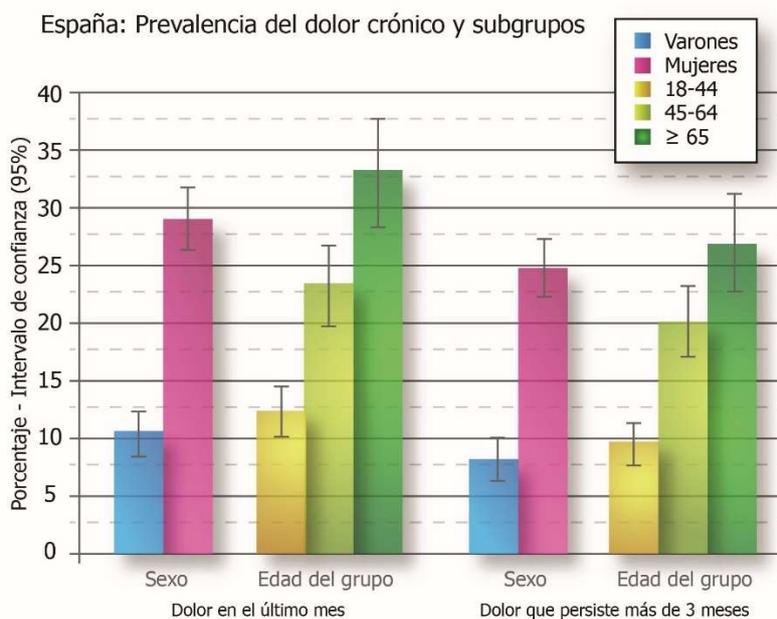


Figura 2. Prevalencia del DC en España en 2015 por sexo y grupos de edad (Duenas et al., 2015).

Las diferencias en prevalencia del DC pueden ser atribuidas a que el dolor puede aparecer inicialmente debido a una enfermedad o a una lesión (p.ej. diabetes mellitus, trastornos vasculares o infección por virus herpes zoster), pero persistir por otros problemas intercurrentes o tratamiento inadecuado que inducen señales de dolor anormales y persistentes (Muller-Schwefe, 2011) (Figura 3).

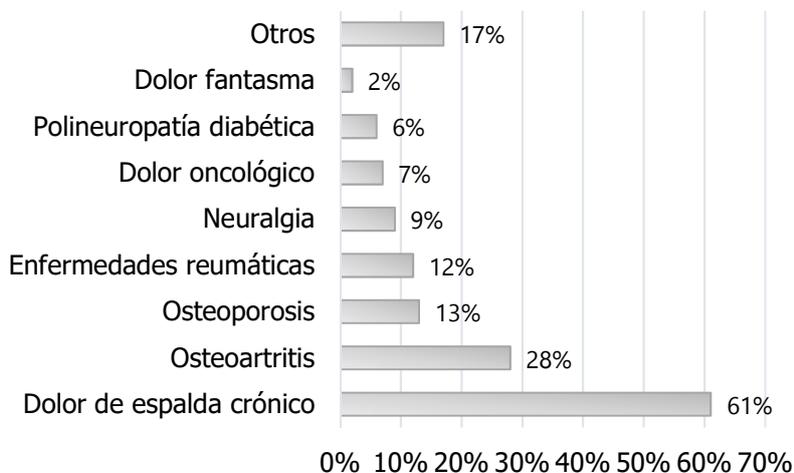


Figura 3. Causas principales de DCNO. Porcentaje de pacientes sobre total (n= 6435) (Muller-Schwefe, 2011).

También se ha observado que existen diferencias en la frecuencia de aparición de diferentes EA entre hombres y mujeres. En un estudio realizado a partir de diversos ensayos clínicos en pacientes con lumbalgia crónica, se observó en mujeres una mayor presencia de náuseas (52% vs. 31%) y prurito (42% vs. 12%) y menos cefalea (10% vs. 27%) (Salzman et al., 1999). También, y posiblemente relacionado con el incremento de uso de fármacos opioides, existen más casos de abuso en mujeres en Estados Unidos (EE.UU.) (Celaya Lecea, 2014).

1.1.3. Tratamiento

En 1986, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un protocolo de tratamiento llamado "escalera analgésica" para el dolor oncológico. 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 y está 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, se utilizaría el siguiente, y así sucesivamente. Clásicamente, esta escalera se representa con tres peldaños. En el primer escalón estarían los analgésicos simples para tratar el dolor leve a moderado. A este grupo pertenecen el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El segundo escalón incluye los opioides menores como el tramadol y la codeína para tratar el dolor moderado a intenso; y el tercer escalón serviría para tratar el dolor intenso mediante opioides mayores, como la morfina o el fentanilo, entre otros (Ventafridda et al., 1987).

La escalera analgésica es de utilidad en el manejo de pacientes con DCNO, en los que se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones: prescribir opioides potentes sólo en aquellos pacientes que no responden o en los que no son aconsejables otros tratamientos analgésicos; realizar una evaluación exhaustiva del paciente antes del comienzo de la terapia, incluyendo el uso de herramientas específicas para valorar el riesgo de adicción: iniciar la prescripción con la dosis mínima y aumentar la dosis de forma progresiva, monitorizando al paciente para evaluar la efectividad, los posibles efectos adversos y los posibles usos abusivos de los opioides; evitar, salvo en situaciones justificadas, el uso conjunto de benzodiazepinas y opioides, sobre todo en ancianos; suspender el tratamiento de forma gradual en pacientes cuyo dolor no ha respondido en un periodo adecuado a diferentes opioides; pactar un plan individualizado de tratamiento con el paciente, buscando el equilibrio entre el alivio del dolor, la mejoría funcional y los

posibles EA; y, por último, educar a los pacientes y a sus familiares sobre los riesgos del uso crónico de opioides.

La Figura 4 muestra las proporciones de uso de los diferentes fármacos para el DCNO en España, así como las combinaciones, según la intensidad del dolor, siguiendo la clasificación de la escalera de la OMS.

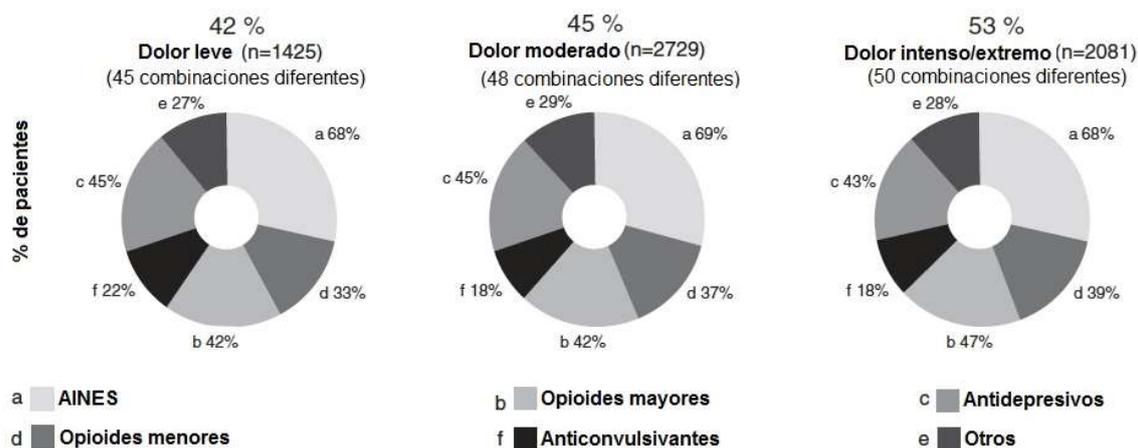


Figura 4. Consumo de analgésicos según la intensidad de dolor (Perez et al., 2013a).

La OMS considera que el consumo de analgésicos opioides en un país es un indicador adecuado de la forma en que se trata el dolor. En España, durante mucho tiempo, este parámetro ha mostrado valores no demasiado favorables. Sin embargo, en las últimas décadas, los datos han mejorado debido, entre otros factores, a la mayor sensibilización de los profesionales sanitarios frente al problema del dolor, la creación de unidades especializadas en el tratamiento del dolor y la eliminación de ciertas trabas administrativas que complicaban su prescripción (Sanitarios., 2006).

En 2014 se realizó un estudio en el que se revisaron las guías de prescripción para DCNO desde 2004 hasta 2013 y se observó un creciente interés por la prevención de los EA y el mal uso potencial de los analgésicos. Por último, se destacó la necesidad de evidencia científica robusta en el tratamiento opioide a largo plazo, así como de guías terapéuticas orientadas a poblaciones concretas.

En 2006, un metaanálisis de 41 ensayos clínicos aleatorios y doble ciego que evaluaron la eficacia de los opioides a largo plazo para el tratamiento de DCNO provocado por osteoartritis, neuropatía dolorosa diabética, dolor lumbar y artritis reumatoide, concluyó que los opioides suponían una pequeña mejora en la intensidad del dolor y funcionalidad en comparación con placebo (Furlan et al., 2006).

En 2011, una revisión de la evidencia de la eficacia de los tratamientos para el DCNO mostró que, de todas las modalidades de tratamiento revisadas, la más favorable consiguió una reducción del dolor promedio del 30% que no siempre iba acompañada de una mejora en la funcionalidad (Turk et al., 2011).

Aunque los opioides son analgésicos potentes, no todos los pacientes responden de igual forma, presumiblemente en gran parte debido a factores genéticos, presentando variaciones en la potencia analgésica así como en la aparición de EA. Actualmente, no existe un patrón para predecir el fármaco óptimo para un paciente específico. La elección es empírica, y es posible que haya que probar varios fármacos antes de encontrar la más apropiada (Pasternak, 2014).

Todos los opioides producen tolerancia con la administración crónica, y muchos pacientes requieren una escalada de dosis para acomodar su disminución en la sensibilidad hacia los fármacos. Es importante diferenciar adicción, de tolerancia y mal uso. No se puede simplemente asumir que la solicitud de dosis crecientes de fármaco representa un comportamiento de búsqueda de drogas. Una vez que se controla el dolor, los pacientes altamente tolerantes pueden mantenerse con una dosis fija de opioides durante largos períodos de tiempo, lo que sugiere que la tolerancia no es un proceso continuamente progresivo (Foley, 1996). La tolerancia al tratamiento con opioides no se desarrolla al mismo ritmo, y los EA se vuelven cada vez más problemáticos con la escalada de dosis a medida que disminuye el índice terapéutico. En esta situación, muchos médicos cambiarán al paciente a un opioide diferente, un enfoque denominado rotación opioide. Se trata de una estrategia que consiste en cambiar de opioide o de vía de administración cuando con la opioide inicial no se consigue una analgesia adecuada o ésta se ve limitada por la aparición de EA problemáticos (Cherny et al., 2001, Fine and Portenoy, 2009).

La rotación opioide se basa en la observación de que la respuesta individual puede variar de un opioide a otro, tanto para la analgesia como para los EA, y la mayoría de guías la consideran como una opción adecuada, a pesar de que la evidencia de su efectividad es muy limitada, especialmente en DCNO (Kahan et al., 2011).

Los analgésicos denominados adyuvantes se han utilizado para describir a los fármacos que se comercializan para indicaciones distintas del dolor, pero que son potencialmente útiles como analgésicos cuando se añaden a la terapia para el DC. En los últimos años, algunos de estos fármacos han adquirido indicaciones aprobadas para el dolor, como p.

ej. la pregabalina, la cual pertenece al grupo terapéutico de los antiepilépticos, según la clasificación ATC (Anatómico Terapéutica Química).

En todos los niveles de la escalera analgésica de la OMS, los fármacos adyuvantes pueden ser utilizados para mejorar la analgesia y minimizar los EA (como antieméticos, laxantes, o psicótropos). Dichos fármacos incluyen antidepresivos, antiepilépticos, anestésicos locales, relajantes musculares, toxina botulínica tipo A y una serie de nuevas moléculas que están siendo evaluadas en ensayos clínicos (inhibidores de alfa-TNF, inhibidores de factor de crecimiento neuronal, bifosfonatos, antagonistas vaniloideos, alfa-2 agonistas, entre otros) (Morlion, 2011) (Tabla 1).

Tabla 1. Medicación analgésica concomitante en el tratamiento del dolor.

| FÁRMACOS | INDICACIONES |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, imipramina | |
| Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN): duloxetina, venlafaxina | - Dolor neuropático (tricíclicos, duloxetina) |
| Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram | - Dolor asociado a depresión o ansiedad |
| Otros: Trazodona | |
| Anticonvulsivantes carbamazepina, gabapentina, pregabalina | - Dolor neuropático |
| Anestésicos locales lidocaína, capsaicina | - Dolor neuropático - Dolor musculoesquelético (capsaicina) |
| Antagonistas de N-metil-D-aspartico Ketamina | - Disminución de dosis de opioides - Dolor neuropático refractario |
| Corticoides dexametasona, metilprednisolona, otros | - Astenia, anorexia, compresión medular, metástasis óseas, aumento de presión intracraneal, obstrucción intestinal |
| Relajantes musculares ciclobenzapirina, metocarbamol, baclofeno | - Dolor musculoesquelético - Espasmos musculares |
| Benzodiazepinas | - Ansiedad asociada al dolor |
| Bifosfonatos pamidronato, ácido zoledrónico | - Útiles en caso de metástasis óseas |
| Radioisótopos estroncio-89, lexidronam, samario-153 | - Útiles en caso de metástasis óseas |

1.1.3.1. Analgésicos simples

El paracetamol es un fármaco con acción analgésica y antipirética, pero sin acción antiinflamatoria con recomendación de uso en DC lumbar (Savigny et al., 2009), pero no en el agudo según las guías americanas e inglesas (Gewandter et al., 2014).

Los AINE se dividen en dos grupos: los clásicos y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Se han relacionado con toxicidad digestiva (dispepsia, úlcera duodenal) y hemorragias subepiteliales, hipertensión arterial (HTA), toxicidad renal, edema periférico, fallo renal agudo, toxicidad cardiovascular (Amer et al., 2010) y eventos cardiovasculares incluyendo isquemia miocárdica (Roelofs et al., 2008), entre otros. Aunque los inhibidores de la COX-2 han mostrado un perfil de tolerabilidad gastrointestinal mejor que los AINE clásicos, algunos de ellos producen un aumento del riesgo cardiovascular. A pesar de la mayoría de los inhibidores selectivos de la COX-2 no poseen utilidad clínica dado su bajo poder analgésico, están recomendados como primer abordaje del DC (Chung et al., 2013). Es importante evaluar el beneficio/riesgo en pacientes que vayan a recibir un tratamiento con AINE y que presenten factores de riesgo como diabetes mellitus, disfunción renal y edad avanzada, entre otros.

1.1.3.2. Opioides

Los opioides son fármacos que ejercen su acción a través de la fijación a receptores específicos, que se encuentran en el sistema nervioso así como en otros tejidos, y que fueron identificados a principios de los años setenta (Simon et al., 1973). Existen cuatro receptores opioides en el ser humano: mu (MOR), delta (DOR) y kappa (KOR), que median los principales efectos farmacológicos de los opioides (Evans et al., 1992, Kieffer, 1995, Chen et al., 1993). Los receptores opioides pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. Además de haberse clonado los tres receptores principales, también lo ha sido un cuarto receptor con elevada homología con ellos. Se trata del receptor ORL1 (*opioid receptor-like*), inicialmente denominado "huérfano". Este receptor también se encuentra asociado a proteína G, y su ligando endógeno conocido es la nociceptina FQ/orfanina (Mogil and Pasternak, 2001).

Los opioides se clasifican según su acción y los efectos sobre el tipo de receptor donde se fijan en: agonistas puros (este grupo incluye a la mayoría de los fármacos opioides del tipo de la morfina, como el fentanilo; todos tienen una gran afinidad por los receptores mu, y generalmente una afinidad más baja por los delta y kappa); agonistas

parciales (son fármacos opioides cuya actividad intrínseca es inferior a la máxima, además, si el producto se administra en presencia de un agonista puro y consigue desplazarlo, reducirá la acción de éste y originará un cierto antagonismo, por ej. buprenorfina); agonistas-antagonistas (representados por pentazocina, butorfanol y nalbufina, combinan una actividad agonista sobre los receptores kappa a la vez que se comportan como antagonista o agonista parcial sobre los receptores mu); y antagonistas (provocan un efecto muy escaso cuando se administran solos, pero bloquean los efectos de los opioides, por ej. naloxona) (Goicoechea, 2016).

La respuesta inmediata de una neurona a la acción aguda de un opioide se caracteriza generalmente por: una reducción de la actividad bioeléctrica espontánea y de su sensibilidad a diversos estímulos, así como por una disminución en la liberación del neurotransmisor (Flórez, 2014).

Todos los receptores de opioides inhiben la actividad de la adenilciclasa. Los receptores *mu* son selectivos para la morfina (Pasternak, 2014) y estimulan la activación de corrientes de potasio produciendo hiperpolarización de la membrana, inhibiendo la actividad de las neuronas postsinápticas, mientras que todos ellos (*mu*, *kappa* y *delta*) producen la supresión de las corrientes de calcio en las terminales nerviosas presinápticas, lo que produce un bloqueo en la descarga de neurotransmisores (sustancia P, glutamato) y, por consiguiente, bloqueando la transmisión y modulación del dolor en diversas vías neuronales (Flórez, 2014).

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: 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 formada por sólo cuatro aminoácidos y con una alta selectividad por receptores μ que además están presentes en tejidos inflamados.

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.

Los agentes opioides exógenos actúan sobre los mismos receptores que utilizan los endógenos, imitando sus funciones fisiológicas. 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 (Flórez, 2014).

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, las encefalinas (Hughes et al., 1975) (Figura 5).

| Receptores | Péptidos Opioides | Endógenos | Localización |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mu (MOP) | β -Endorfina Met-Enkefalina | Morfina DAMGO Fentanilo | Cerebro (Sustancia gris periacueductal, bulbo olfatorio, corteza cerebral, nucleus accumbens y amígdala) Cordón Espinal (Sustancia gelatinosa) Neuronas sensoriales Tracto gastrointestinal |
| Kappa (KOP) | Dinorfinas | U50.488 | Cerebro (Hipotálamo, Sustancia gris periacueductal y Claustrum) Cordón Espinal (Sustancia gelatinosa) Neuronas sensoriales |
| Delta (DOP) | β -Endorfina Met-Enkefalina Neu-Enkefalina | Deltorfinas I,II, III DADLE | Cerebro (Bulbo olfatorio, corteza cerebral, nucleus accumbens y putamen) Neuronas sensoriales |
| ORL-1 | N/OFQ (Nociceptin) | Ro64-6198 | Cerebro (Zona límbica) Cordón Espinal Células del sistema inmune |
| Abreviaturas DAMGO: [D-Ala ² , N-Me-Phe ⁴ , Gly-ol ⁵]-Enkefalina, DADLE: [D-Ala ² , D-Leu ⁵]-Enkefalina. | | | |

Figura 5. Agonistas y localización de los receptores opioides (Vendrell and Yudowski, 2016).

La distribución de los receptores opioides en el sistema nervioso central (SNC) es muy amplia, compleja e irregular, no teniendo relación la densidad de los mismos en una zona determinada con su potencia analgésica cuando son activados. 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 opioides y están asociados a diversos efectos colaterales como depresión respiratoria, estreñimiento y desarrollo de tolerancia y dependencia. La diversidad de respuestas clínicas al tratamiento con fármacos opioides sugiere la existencia de subtipos de receptores MOR. Se conocen diversos sitios alternos de transcripción en los 14 exones que codifican para el gen que codifica para el *OPRM*, los cuales generan 15 subtipos de receptores Mu que

se denominan desde MOR-1 A hasta MOR-1 N, de éstos solamente los comprendidos entre MOR-1 A y MOR-1 F son funcionales. La distribución de los subtipos no es homogénea en el SNC, encontrándose una mayor densidad de MOR-1 H en el cuerpo estriado, MOR-1 I en el hipotálamo y MOR-1 J en el tálamo (González-Barios, 2004).

Cuando la exposición al opioide se prolonga en el tiempo, se genera una modificación sustancial en el tráfico de señales intracelulares que culmina en la modificación de la actividad nuclear y de la expresión de genes. Estos fenómenos pueden ser los responsables de la aparición de la tolerancia y la dependencia. Tras la exposición a opioides, aparece una disminución de la sensibilidad al efecto del fármaco, identificándose dos componentes de esta subsensibilidad que difieren en sus características y temporalidad. Uno decae rápidamente tras la desaparición del opioide y es dependiente del fármaco que induce la tolerancia, mientras que el otro se prolonga durante más tiempo tras la desaparición del fármaco y se asocia con cambios más duraderos en las propiedades de las neuronas sensibles a opioides. Probablemente, el primer componente es resultado del desacoplamiento e internalización del receptor (Taylor and Fleming, 2001). 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 (Sim et al., 1996, Zadina et al., 1993). Estas modificaciones, producidas a nivel celular por el efecto mantenido de los opioides, acaban originando un incremento en la excitabilidad de las neuronas.

La tolerancia puede ser descrita como la adaptación frente al continuo o repetido efecto de un fármaco. Los opioides desarrollan tolerancia a muchos de sus efectos con relativa rapidez, no significando que el opioide haya dejado de ser eficaz, sino que ha perdido potencia. En términos estrictos se expresa como el desplazamiento de la curva dosis-efecto a la derecha, y en términos prácticos se expresa como un acortamiento de la duración de acción de una dosis determinada, o como disminución de la intensidad de la respuesta para esa dosis, lo que obliga a incrementar la frecuencia de administración o la dosis. La velocidad con la que se desarrolla la tolerancia no es homogénea sino que varía según el efecto que se considere. En general se desarrolla más fácilmente a la analgesia, depresión respiratoria, euforia, sedación, hipotensión, náuseas y vómitos, y es más difícil para la miosis y mucho más para la acción gastrointestinal. La rapidez con que aparece tolerancia es tanto mayor cuanto más intensamente actúa el opioide.

Aún no está bien esclarecido cuál o cuáles son los mecanismos por los que se produce la tolerancia opioide, habiéndose sugerido la implicación de un gran número de factores químicos y biológicos. Estos factores, son de naturaleza farmacodinámica, y su conocimiento ha permitido que se establezcan varias teorías para explicar este fenómeno: una de ellas sugiere la activación compensatoria de procesos que se oponen a la acción del fármaco, y otra alude a cambios en el receptor o en su funcionalidad (Flórez and Faura, 2002, Cox, 2001).

(a) Opioides menores

El tramadol es un agonista puro sobre los receptores opioides mu, kappa y delta, con mayor afinidad por los receptores mu. Otro mecanismo que contribuye a su efecto analgésico es la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina (NA), así como la intensificación de la liberación de serotonina. Así pues, es un fármaco de acción dual, indicado en el dolor nociceptivo y neuropático. Está indicado para el dolor leve-moderado (segundo escalón de la OMS) a una dosis de 50-100 miligramos (mg) cada 6 horas (h) por vía oral, con dosis máxima de 400 mg (Gong et al., 2014).

La codeína es un alcaloide que se encuentra de forma natural en el opio. Su efecto agonista mu es muy similar al de la morfina. Sin embargo, se caracteriza por tener menor potencial analgésico, menor techo antiálgico, menor acción depresora del SNC y ninguna capacidad de inducir farmacodependencia. Se metaboliza en el hígado y uno de sus metabolitos es la morfina, responsable de ciertos efectos de la codeína. A diferencia del tramadol, presenta menor incidencia de náuseas, vértigos e inestabilidad, pero mayor estreñimiento. La vía de administración es oral (Goicoechea, 2016).

(b) Opioides mayores

A continuación, se describe la acción analgésica de los opioides mayores más prescritos en la Unidad del Dolor del HGUA, y que más EA y sospechas de RAM han producido en la población incluida en el presente estudio.

(b1) Morfina

Es el opioide de referencia, siendo recomendado en muchas guías como opioide de primera elección. 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. La vía oral es la más utilizada, en liberación inmediata o modificada. Aunque la morfina se elimina fundamentalmente por vía hepática (glucuronidación), 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 (Goicoechea, 2016).

(b2) Oxycodona

En el escalón analgésico se posiciona dentro del concepto de dolor moderado-severo. Es un derivado semisintético del alcaloide natural tebaína, agonista de los receptores mu, kappa y delta. La vía oral, con buena disponibilidad (mejor que la morfina), es la más utilizada. Se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 2D6 (los metabolizadores lentos pueden conseguir escaso efecto analgésico) a dos metabolitos: noroxicodona y oximorfona. Las presentaciones son en vía oral, liberación inmediata y prolongada; y presentación vía oral con liberación prolongada de oxycodona y naloxona para prevenir estados de estreñimiento ligados al uso de opioides (Flórez, 2014). Los EA son superponibles a los de los demás opioides. Estudios recientes mencionan que la mayoría de efectos indeseables son digestivos y neurológicos, como sensación de inestabilidad. Sin embargo, la impresión clínica es que oxycodona 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.

El motivo por el cual se explica que la combinación de oxycodona y naloxona, aprobado para su uso en España en 2010, reduzca los EA gastrointestinales se debe a que la naloxona, antagonista de los receptores opioides no selectivo, presenta una baja biodisponibilidad por vía oral (<3%) al presentar importante metabolismo de primer paso hepático, por lo que actuaría a nivel local en el intestino sobre el receptor opioide kappa impidiendo la actividad de la oxycodona a este nivel, mientras que la oxycodona actuaría como agonista a nivel del SNC, consiguiendo la analgesia (Hooman Khademi et al., 2016, Ueberall and Mueller-Schwefe, 2016).

(b3) Fentanilo

Es un derivado sintético de la fenilpiperidina, agonista de los receptores mu. El fentanilo y sus derivados están relacionados con la meperidina. Es muy liposoluble, a diferencia de la morfina, lo que condiciona su enorme potencia y menor duración de acción. Se

metaboliza principalmente en el hígado a través de la isoenzima CYP3A4. Aproximadamente el 70% del fentanilo se excreta en la orina, principalmente como metabolitos.

Vías de administración: transdérmica, endovenosa y transmucosa. La formulación en parche, está indicado en el DCNO relativamente estable, y su posicionamiento en la escalera analgésica de la OMS es el dolor severo. El parche se aplica cada tres días. 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 buen cumplimiento por parte de los pacientes.

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, aunque un 4% de los pacientes presentan reacciones tóxicas cutáneas. Las náuseas son frecuentes pero transitorias (23%). En un 10% de los casos aparece boca seca, astenia, sudoración y somnolencia (Manchikanti et al., 2017).

(b4) Tapentadol

Tapentadol es el principio activo más reciente de que disponemos, aprobado para su comercialización en el año 2010, presenta un doble mecanismo de acción, al ser agonista del receptor μ -opioide e inhibidor de la recaptación de NA. Este último efecto permite que la NA se acumule en el espacio sináptico de la médula espinal y se una a receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos, que son también receptores acoplados a proteína G, y cuya activación también inhibe la sinapsis. Esta activación simultánea de receptores μ opioide y $\alpha 2$ -adrenérgicos genera un efecto ahorrador de opioides, describiéndose un mayor control del dolor y menos efectos adversos (Schröder et al., 2011, Torres Morera, 2011, Tzschentke et al., 2014). Sus metabolitos se excretan casi exclusivamente por vía renal, estando contraindicado en insuficiencia renal y hepática graves (Goicoechea, 2016).

1.1.3.3. Perfil de seguridad de los opioides

Los principales EA de los opioides están relacionados con sus efectos farmacológicos y son, por tanto, dependientes de la dosis. Un EA es cualquier suceso indeseable experimentado por un paciente, independientemente de que se sospeche o no del medicamento administrado (2015). Sigue existiendo controversia en el uso de tratamiento opioide a largo plazo para el DCNO debido a cuestiones relacionadas con la

efectividad a largo plazo y la seguridad, particularmente por el riesgo de tolerancia, dependencia o abuso. Según una revisión de ensayos clínicos controlados aleatorizados realizada en 2010, se concluyó una evidencia débil sobre que los pacientes con DCNO y tratamiento opioide de al menos 6 meses de duración, experimenten un alivio significativo del dolor. Muchos pacientes discontinuaron el tratamiento opioide debido a EA o alivio insuficiente. La mayor parte de EA eran los frecuentes en la FT de los fármacos (náuseas y cefalea) y las sospechas de RAM fueron prácticamente inexistentes. Además, no mejoró la calidad de vida ni funcionalidad de los pacientes (Noble et al., 2010).

Entre los EA más frecuentes se incluyen: eventos gastrointestinales (náuseas 21%, vómitos 10%, estreñimiento 15%) (Camilleri et al., 2017), del sistema nervioso (mareos 14%, confusión 14%) o dermatológicos (prurito 13%). Las personas de edad avanzada son más proclives a presentar estreñimiento (hasta en un 30%), náuseas y mareos que los individuos más jóvenes. Otros EA incluyen sedación, tolerancia, dependencia, depresión respiratoria y adicción (Xu and Johnson, 2013, Hanlon et al., 2005). Y menos conocidos, pero no por ello menos importantes son las alteraciones hormonales.

A continuación, se detallan los EA más frecuentes de este grupo de fármacos:

- Gastrointestinales: Las náuseas y vómitos son los más frecuentes (30-50%), pero generalmente se crea una rápida tolerancia. Estos malestares se producen por la estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema (Reisine, 1996). También es frecuente el estreñimiento (15%) que se debe a la acción directa sobre los receptores opioides de la pared intestinal, que provocan un aumento del tono muscular gastrointestinal, disminución de la peristalsis intestinal y del vaciamiento gástrico (Annemans, 2011).
- Sistema nervioso: Se produce rápida tolerancia a la sedación y somnolencia, pero se debe tener especial cuidado en ancianos y pacientes que toman otros fármacos que potencien estos efectos. Otros EA relacionados con el sistema nervioso central son la somnolencia, mareos, cefalea, trastornos cognitivos, alucinaciones, delirios, mioclonías e hiperalgesia. Se ha de matizar que los opioides no generan una alteración cognitiva persistente (Xu and Johnson, 2013). Los efectos secundarios excitadores, como alodinia, hiperalgesia, mioclonía y convulsiones, puede ocurrir en tratamientos crónicos a dosis altas.
- Renales: La retención urinaria es producida por un aumento del tono del esfínter vesical junto a una inhibición de la respuesta refleja a la micción.

- Dermatológicos: El prurito puede producirse por la liberación de histamina, pudiendo deberse a la intolerancia a los excipientes. La sudoración también suele ser un EA común.
- Sistema reproductor: Se ha visto que los opioides reducen significativamente los niveles plasmáticos de testosterona en personas que usan heroína, metadona y opioides para el DC (Brennan, 2013, Deyo et al., 2013, Aloisi et al., 2011, Wisniewski et al., 2007). Se ha observado también una disminución de la libido y amenorrea en pacientes tratados con opioides para el DC (Abs et al., 2000, Finch et al., 2000).
- Otros: La depresión respiratoria, aunque poco frecuente (menos del 1%). A nivel cardiovascular, los opioides, producen vasodilatación por actividad directa y por la liberación de histamina. Además, administrados a dosis elevadas, son capaces de causar cierta depresión miocárdica (Mather and Smith, 2001). Cansancio y pérdida de apetito también suelen estar entre los EA más frecuentes tras la prescripción de opioides.

En la revisión narrativa de la "prevalencia, tratamientos del dolor e impacto del dolor" realizada por Reid *et al.* en 2011 se concluyó que los pacientes con dolor usaban regularmente recursos sanitarios, aunque una parte elevada parecía no ser tratada de ninguna manera (Breivik et al., 2006, McDermott et al., 2006, Tolle et al., 2006a, Tolle et al., 2006b, van Seventer et al., 2006). Se observó que era común el control inadecuado del dolor junto con la insatisfacción con los tratamientos para el dolor, que incluían predominantemente los AINE como base. Para el dolor neuropático crónico, el cumplimiento del tratamiento era alto, a pesar de la ineficacia percibida por el paciente (Reid et al., 2011).

Se estima que aproximadamente un 0.5% de las visitas a urgencias en hospitales y atención primaria son debidas a una sospecha de RAM, sin embargo, únicamente un 1% de dichas RAM son notificadas a los centros de farmacovigilancia (Budnitz et al., 2006). La información sobre los principios activos está disponible para los clínicos que prescriben fármacos opioides en las fichas técnicas (FT) de los fármacos y en la literatura basada en ensayos clínicos, los cuales rara vez reflejan la realidad de la práctica clínica diaria y la variabilidad interindividual (Narumol et al., 2015, Jarernsripornkul et al., 2003). Además, los datos sobre EA en pacientes tratados con opioides a largo plazo continúan

siendo escasos (Caraceni et al., 2012b, Clark et al., 2004, Tassinari et al., 2008), sobre todo si hablamos concretamente de DCNO (Currow et al., 2016, Xu and Johnson, 2013, Marschall et al., 2016). Además, el manejo farmacológico del dolor requiere una combinación de fármacos que suelen ser prescritos a altas dosis (Puerro, 2004). Este perfil farmacológico de los pacientes con DCNO es usualmente obviado o simplificado en los ensayos clínicos (Starck et al., 2001, Hooman Khademi et al., 2016). En la actualidad, las notificaciones espontáneas de sospechas de RAM constituyen el componente más importante de la farmacovigilancia (Herxheimer A, 2010). Sin embargo, la infra-notificación supone una barrera para conocer la incidencia real de EA (Einarson, 1993, Herr et al., 2010). En este contexto, los pacientes pueden jugar un papel importante reportando EA a los clínicos en sus visitas a atención primaria o especializada, así como notificando sospechas de RAM a través de la plataforma dispuesta para tal fin por el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H) para los ciudadanos (van Grootheest and de Jong-van den Berg, 2004, Hazell et al., 2013, Muller-Schwefe, 2011).

1.1.3.4. Interacciones farmacológicas con opioides

Los antidepresivos y antiepilépticos o anticonvulsivantes son fármacos activos sobre el SNC que por derecho propio ocupan un lugar destacado en el tratamiento del dolor, particularmente en el DC de tipo neuropático, aunque no exclusivamente.

Cabe diferenciar entre los fármacos antidepresivos y anticonvulsivantes con acción analgésica y aquellos sin acción analgésica directa. Los antidepresivos tricíclicos tienen acción analgésica demostrada, particularmente la amitriptilina y su metabolito nortriptilina.

La mayoría de los fármacos activos sobre el SNC, como los antidepresivos tricíclicos, aumentan la magnitud y la dimensión de todos los efectos de los opioides; además, estos antidepresivos inducirán, a dosis medias o altas, sedación, somnolencia, retención urinaria e hipotensión ortostática.

Los antiepilépticos están incluidos en la mayoría de las guías de dolor neuropático como primera línea de tratamiento al mismo nivel que los antidepresivos (Moulin et al., 2014). Son fármacos que han demostrado eficacia en monoterapia y algunos en terapia combinada, presentando evidencia científica la pregabalina y la 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.

Los EA más representativos de estos dos anticonvulsivantes son la sedación y la somnolencia y, en algunos casos, la pregabalina se asocia con edemas. En general, tanto la pregabalina como la gabapentina son fármacos bien tolerados y con poca capacidad de producir interacciones medicamentosas con otros analgésicos o psicofármacos en general. Teniendo en cuenta, que la polifarmacia en el DCNO es una práctica frecuente, es una ventaja farmacológica nada desdeñable (Goicoechea, 2016). Como ya hemos comentado, en el tratamiento del DCNO, la asociación de fármacos es habitual, y la combinación de analgésicos opioides con antidepresivos y anticonvulsivantes no escapa a esta práctica. También es frecuente la combinación con otros fármacos analgésicos. Según un estudio en el que se comparaba la mortalidad en pacientes con DCNO, moderado a severo, tratados a largo plazo con opioides o fármacos antidepresivos y anticonvulsivantes, se asoció un incremento del riesgo de la mortalidad por cualquier causa en los pacientes con tratados con opioides a largo plazo (Ray et al., 2016).

1.1.4. Comorbilidad asociada

El DCNO suele estar acompañado por diversas comorbilidades que se retroalimentan entre sí, como pueden ser la ansiedad, la depresión o el insomnio (Gálvez et al., 2006). En pacientes con DC se ha observado una elevada prevalencia de ansiedad y depresión que llega a presentarse en un 50-60% de los casos resaltando la interacción del dolor con la esfera psicológica, y poniendo de manifiesto la importancia de abordar al paciente con dolor de una manera interdisciplinar (Gálvez et al., 2006, Uguz et al., 2010). Además, ha de sumarse a este hecho, que los pacientes no responden de igual modo al tratamiento analgésico, y esto se manifiesta en una variabilidad de la efectividad y seguridad. Además, existe un gradiente de género (teniendo las mujeres un consumo de analgésicos superior al de los hombres) y de edad (las personas de mayor edad tienden al mayor consumo) (Sánchez, 2011).

Varios estudios demuestran que el dolor repercute en las actividades cotidianas, la actividad laboral y el número de días de trabajo perdidos por los enfermos de DCNO en

Europa (Breivik et al., 2006, Demyttenaere et al., 2006, McDermott et al., 2006, Reid et al., 2011). Para aquellos con cualquier DC general, el dolor afectó a la calidad de vida y se asoció significativamente con ansiedad y depresión (Ohayon and Schatzberg, 2003, Ohayon, 2003, Ohayon, 2005, McDermott et al., 2006, Gureje et al., 1998, Tolle et al., 2006b, Tolle et al., 2006a, van Seventer et al., 2006). Recientemente en España, se ha observado que alrededor del 30% de los individuos con DC se sienten bastante o muy tristes y que el 29% se hallaron ansiosos a causa del dolor (Duenas et al., 2015). Teniendo en cuenta estas consideraciones, la evidencia de la relación entre ansiedad-depresión y dolor, se justifica la necesidad de que los trastornos mentales sean evaluados en los pacientes con DC.



1.2. FARMACOVIGILANCIA

En España, la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano se encuentra regulada según Real Decreto (RD) 577/2013, de 26 de julio. Con este Real Decreto se actualiza y adapta al progreso técnico la regulación hasta ahora vigente en esta materia, recogida en el RD 1344/2007, de 11 de octubre. Entre las novedades que introduce la nueva normativa, destacan: la ampliación de la definición de reacción adversa; la incorporación de nuevas medidas para mejorar la transparencia y la comunicación sobre la seguridad de los medicamentos; la participación de los ciudadanos en la notificación de sospechas de RAM; potenciar la vigilancia de los nuevos medicamentos y de aquellos en los que se identifique un potencial problema de seguridad que conlleve la necesidad de realizar estudios o medidas específicas para minimizar el riesgo; así como destacar la importancia de la notificación de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos (RAM) por parte de profesionales sanitarios y ciudadanos.

Según el citado RD de 2013, la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez autorizados. El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H) es una estructura, coordinada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que integra las actividades que las administraciones sanitarias realizan de manera permanente y continuada para recoger, elaborar y, en su caso, procesar la información sobre sospechas de RAM. Para realizar su función, el SEFV-H utiliza el Programa de Notificación Espontánea, método basado en la comunicación, recogida, registro y evaluación de notificaciones de sospechas de RAM y la Tarjeta Amarilla, que es el formulario para la notificación de sospechas de RAM, cuyo formato puede ser en papel o electrónico (Ministerio de Sanidad, 2013).

Así pues, cuando un profesional sanitario de la Unidad del Dolor del HGUA realiza una notificación de una sospecha de RAM a través de una tarjeta amarilla, el Centro Autonómico de Farmacovigilancia de la Comunidad Valencia será la Unidad responsable de gestionar dicha sospecha de RAM y elevarla al SEFV-H a través de la base de datos FEDRA. Las sospechas de RAM acumuladas en FEDRA serán valoradas y evaluada su relación causal, produciendo, si fuera necesario, cambios en la FT del fármaco. La información de farmacovigilancia española se incluye en la base de datos europea *EudraVigilance* (www.adrreports.eu) y en la base de datos internacional *Vigibase* (www.vigiaccess.org). Aproximadamente, el 90% de las notificaciones FEDRA en España

son remitidas directamente por los profesionales sanitarios, en forma de tarjetas amarillas; un 5% proceden del seguimiento sistemático de comunicaciones en revistas biomédicas y otro 5% a través de los laboratorios farmacéuticos, en forma de formularios normalizados.

Para el presente estudio se han solicitado datos de la base de datos FEDRA al Centro Autonómico de Farmacovigilancia de la Comunidad Valencia relativos a las sospechas de RAM notificadas a nivel nacional durante el mismo periodo de tiempo que nuestro estudio relacionadas con fármacos opioides. La petición de datos fue aceptada justificando que serían utilizados para una tesis doctoral y aceptando las correspondientes normas para la correcta interpretación y utilización de la información (Ministerio de Sanidad, 2013).

1.2.1. Atribución de causalidad

El proceso de atribución de causalidad tras la aparición de una RAM es muy complejo ya que son muchos los factores que intervienen en cada caso. Una sospecha de RAM se define, según la AEMPS, como cualquier suceso indeseable que ha sucedido con el paciente mientras estaba utilizando un medicamento y existe la sospecha de que es causado por el medicamento.

En primer lugar, la dificultad radica en la inespecificidad de los cuadros clínicos desarrollados por la toxicidad de determinados fármacos, indiferenciables de otros procesos patológicos, y variables en cuanto a gravedad, dosis-dependencia o períodos de latencia. Por otra parte, las características del paciente, del fármaco o el diagnóstico de otras patologías son información necesaria pero usualmente de difícil acceso o incompleta, lo que impide un análisis etiológico eficaz y complica la atribución de la causalidad a un solo agente.

En caso de las RAM provocadas por fármacos opioides, se suma la falta, como ya se ha comentado en el apartado anterior, de un protocolo de diagnóstico exclusivo, siendo este último por exclusión de otras causas.

En cualquier caso, es la observación y capacidad de asociación del evaluador, en función de la disponibilidad de datos, lo que permite establecer la fuerza de la asociación.

Con el objetivo de alcanzar un diagnóstico rápido y eficaz que evite la potencial gravedad de este tipo de reacciones, durante los últimos años se han desarrollado diversos

algoritmos cuyo objetivo es evaluar la relación entre la aparición de una RAM y el consumo de algún principio activo.

1.2.2. Métodos de atribución de causalidad

Desde 1976, clínicos, autoridades sanitarias y médicos de la industria farmacéutica, han diseñado numerosos métodos que de una manera estructurada ayudan a establecer la relación de causalidad entre la aparición de una reacción adversa y el fármaco administrado (Velasco and Garcia, 1994). Sin embargo, no podemos entender esta probabilidad como una relación matemática inequívoca, ya que no podemos establecer con certeza absoluta una relación causal entre el fármaco y la aparición del efecto adverso. De hecho, algunos autores consideran esta probabilidad una relación subjetiva no precisa, interpretándola como el grado de creencia del evaluador, es decir, de la incertidumbre de éste (2011.).

La mayoría de los métodos diseñados por clínicos emplean un algoritmo que puede definirse como "un método formalizado para procesar la información sobre un efecto adverso, de forma escalonada, con el fin de identificarlo como una reacción adversa y evaluar la posibilidad de que exista una relación verdadera entre el fármaco y el efecto adverso" (Velasco and Garcia, 1994).

1.2.2.1. Algoritmo del Servicio Español de Farmacovigilancia (SEFV)

Uno de los primeros métodos de imputación de causalidad de un acontecimiento adverso a un fármaco fue el diseñado por Karch y Lasagna en 1977 (Karch and Lasagna, 1977). Este método estructurado se caracteriza por requerir ciertas características para que el evento pueda ser considerado una reacción adversa (y no envenenamiento accidental o intento de suicidio); una vez clasificada como tal, la respuesta a 7 preguntas valora el grado de causalidad en 5 categorías: definitiva, probable, posible, condicional o sin relación. En la actualidad el SEFV-H emplea una adaptación de este método para la evaluación de cualquier reacción adversa registrada en su sistema de farmacovigilancia independientemente de su naturaleza.

Este algoritmo evalúa la posible relación fármaco-EA en función de una serie de factores: secuencia temporal, conocimiento previo, efecto de la retirada del fármaco sospechoso, efecto de la reexposición al fármaco sospechoso y exclusión de causas alternativas. El

algoritmo puntúa cada uno de estos factores en una escala de -3 a +3. La suma del total de puntuaciones obtenidas se clasifica en categorías de probabilidad.

1.2.2.2. Algoritmo de Naranjo y colaboradores

El algoritmo de Naranjo y colaboradores nació en 1981 debido a las limitaciones que el algoritmo de Karch y Lasagna presenta en su aplicación en la práctica clínica, y a la falta de reproducibilidad de resultados usando los métodos de evaluación de reacciones adversas a fármacos disponibles (Naranjo et al., 1981, Blanc et al., 1979, Karch et al., 1976). Al igual que en el método diseñado por Karch y Lasagna, se definió reacción adversa excluyendo fallos terapéuticos, envenenamiento intencionado o accidental y abuso de fármacos.

En este caso los autores clasificaron la probabilidad de que el fármaco fuera el causante de la reacción adversa como "definida", "probable", "posible" o "dudosa", mediante la evaluación de la secuencia temporal, patrón de respuesta, retirada, reexposición, causas alternativas, respuesta al placebo, niveles de fármaco en tejidos y fluidos corporales, relación dosis-respuesta, experiencia previa del paciente con el fármaco y confirmación con pruebas objetivas. Cada uno de estos factores se puntúa en una escala de -1 a +2, y la suma total corresponde a cada una de las categorías de probabilidad citadas.

Los resultados de validación mostraron una menor variación entre los resultados de los distintos evaluadores, es decir mejoraron la reproducibilidad en las evaluaciones. Por este motivo, el método utilizado para evaluar la causalidad de las sospechas de RAM notificadas es el algoritmo de Naranjo y colaboradores.

1.3. FARMACOGENÉTICA

1.3.1. Variabilidad interindividual en la respuesta analgésica

La variabilidad interindividual en la respuesta analgésica y los EA suponen la primera y segunda causa de la falta de cumplimiento y adherencia al tratamiento opioide en pacientes con DCNO (Soares et al., 2010). La presencia de EA puede definir el perfil de seguridad de un fármaco puesto que los EA pueden o bien agravar una situación clínica subyacente o bien producir manifestaciones clínicas que confundan en un diagnóstico y hacer que se añadan más medicamentos a un paciente que de base ya tiende a estar polimedicado. Mediante el análisis de causalidad entre el fármaco y el EA, se logra determinar si realmente ese EA es una sospecha de RAM. Por tanto, detectar los EA es esencial para prevenir estas situaciones (Carranza et al., 2007).

A todo lo anterior, ha de sumarse que los pacientes con DCNO no responden de igual modo al tratamiento analgésico, lo cual se manifiesta en una variabilidad de la efectividad y seguridad, influenciado por factores fisiológicos, ambientales y por el perfil genético (Tucker, 1999, Somogyi et al., 2015a). Siempre que se emplean fármacos 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 (Figura 6).

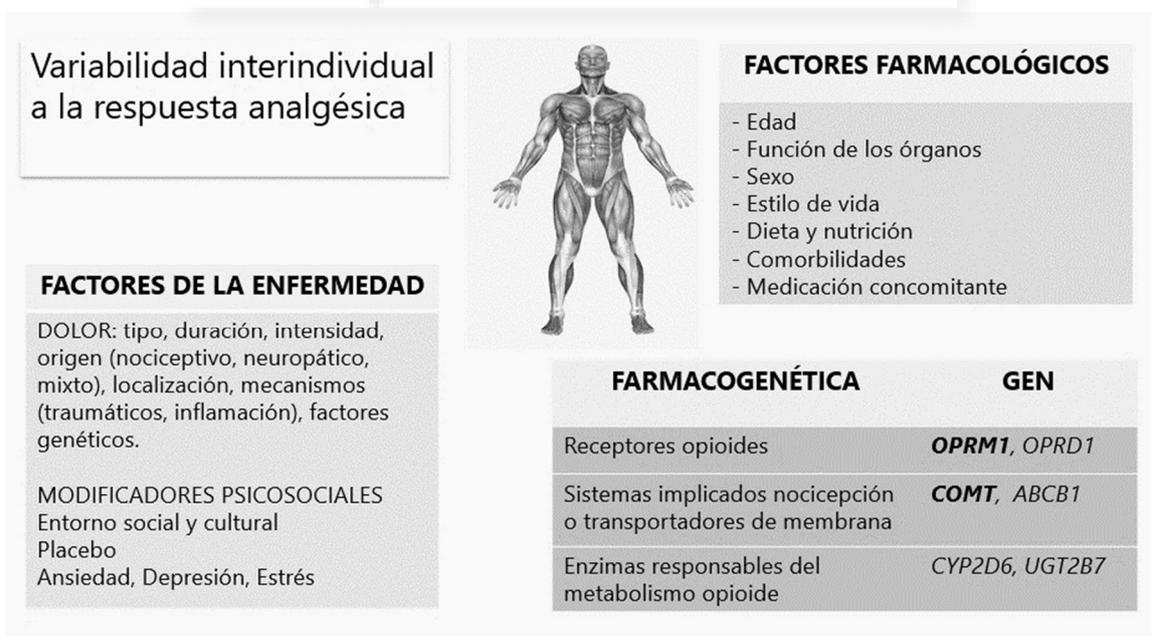


Figura 6. Factores que influyen en la PGt aplicada al dolor [adaptado de (Somogyi et al., 2015b)].

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 (Isaza et al., 2009). La variabilidad en la eficacia del fármaco 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 al metabolismo de eliminación del fármaco (Kapur et al., 2014).

1.3.2. Aspectos genéticos de la respuesta analgésica

Según la Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano, la Farmacogenómica (PGx) es la disciplina que se ocupa del estudio de las variaciones en características del ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN) para desarrollar nuevas vías de tratamiento. La Farmacogenética (PGt) es una rama de la PGx que se ocupa de explicar la variabilidad en la respuesta a los fármacos en relación con variaciones en la secuencia en el DNA de cada individuo (ICH, 2007, Lesko and Woodcock, 2004).

La PGt estudia el modo en que los efectos sinérgicos o antagónicos de las variaciones en la secuencia del ADN, presentes de forma simultánea (genotipo), podrían ser las responsables de que esta proporción de la población tenga un efecto analgésico diferente (fenotipo). Una particular dotación genética del individuo (polimorfismos heredados en bloque o haplotipo), modulada por factores fisiológicos, patológicos o ambientales (epigenética), podría explicar, en parte o totalmente, las variaciones en la acción del fármaco (farmacodinámicos) o la concentración alcanzada en su lugar de acción (farmacocinéticos) (Vuilleumier et al., 2012). Esta variabilidad se puede deber a modificaciones en los receptores de los fármacos, en los transportadores de membrana o en las enzimas encargadas de metabolizarlos (Bianchi et al., 2008, Argoff, 2010). Gran parte de estas diferencias genéticas se deben a polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) en la secuencia de un gen. Un SNP es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base (adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G) de una secuencia del genoma, que debe darse al menos en un 1% de la población para ser considerada como un SNP. Si no se llega al 1%, no se considera SNP y sí una mutación puntual. Los SNP que se localicen en una secuencia codificante pueden modificar o no la cadena de aminoácidos que producen y se denominan SNP no-sinónimos; en caso de no estar en una secuencia codificante son denominados SNP sinónimos.

Según el *International HapMap Project*, el genoma humano tiene alrededor de 3,8 millones de SNP (Thorisson et al., 2005). Una gran ventaja de estudiar los SNP, sobre los demás tipos de marcadores, es que, además de ser abundantes y estar muy uniformemente distribuidos por todo el genoma humano, existe la posibilidad de analizarlos mediante métodos automatizables a gran escala. La denominación de los SNP mayormente aceptada consiste en utilizar su referencia en la base de datos *dbSNP* del *National Center for Biotechnology Information* (rs number) (dbSNP, 2017). La mayor parte de los SNP no son responsables de enfermedades y, como se heredan, se usan en genética como marcadores. Son de gran utilidad en los estudios de asociación de genes de enfermedades y de la respuesta a fármacos.

La dotación genética de los individuos influye tanto en los factores farmacocinéticos, que determinan la concentración del fármaco en el lugar de acción, como en los factores farmacodinámicos y en la aparición de EA. Los efectos sinérgicos o antagónicos de los SNP que posee un individuo, son los responsables de que parte de la población responda de forma diferente a fármacos analgésicos, como los opioides (Armero et al., 2004).

Actualmente, la PGt se utiliza para explicar la variabilidad de la respuesta observada entre los participantes en los estudios clínicos, así como los eventos adversos inesperados; determinar la elegibilidad para participar en los estudios clínicos (pre-selección) con el fin de optimizar el diseño del estudio; desarrollar pruebas de diagnóstico vinculadas al fármaco para identificar pacientes con mayor o menor probabilidad de beneficiarse con el tratamiento, o que pueden tener riesgo de sufrir eventos adversos; comprender mejor el mecanismo de acción o el metabolismo de fármacos nuevos y existentes; y ofrecer un mejor entendimiento de los mecanismos de la enfermedad y de las dosis de modo individual (Hajj et al., 2013, Fricke-Galindo et al., 2015).

En la medicina del dolor, a día de hoy, la interpretación y traslación de los resultados de los test genéticos a la clínica sigue en discusión. Esto puede ser debido a la existencia de diferentes mecanismos implicados en la nocicepción, a la naturaleza multigénica del dolor o a la escasa estandarización de los test farmacogenéticos (Peiro et al., 2017, Peiró et al., 2010). Una fuente de conocimientos en el campo de la PGx y PGt es la consulta de *PharmGKB* [www.pharmgkb.org/], una página web que incluye información y proporciona descargas del tipo: variantes genéticas y sus relaciones con los fármacos y la enfermedad a través de revisiones de la literatura; genes importantes en PGt especificados en etiquetas de los medicamentos de la FDA; guías con niveles de

evidencia para dar respuestas a cuestiones importantes de la PGt; pautas de dosificación de fármacos basados en la PGx; proyectos de aplicación clínica para la PGx a través de colaboraciones (Whirl-Carrillo et al., 2012, Rohrer Vitek et al., 2015, Ehmann et al., 2015).

Existen dos aproximaciones experimentales para estudiar la implicación del genotipo en la respuesta al estímulo doloroso, los estudios de ligamiento y los estudios de asociación. En los estudios de ligamiento se analizan los patrones de herencia de cada uno de los genes seleccionados, mientras que, en los estudios de asociación, en los que nos centraremos en el presente trabajo, se comparan las frecuencias alélicas de los genes candidatos en poblaciones con diferentes fenotipos.

En el campo del dolor, los genes más estudiados son los genes que codifican receptores opioides (*OPRM1*, *OPRD1*, *OPRK1*), transportadores de membrana (*ABCB1*, *SLCO1A2*), moléculas implicadas en la transmisión del impulso doloroso (*COMT*, *GCH1*, *MC1R*, *DRD2*) y enzimas responsables del metabolismo de los opioides (*CYP2D6*, *UGT2B7*) (Branford et al., 2012). Los opioides alcanzan su lugar de acción cruzando la barrera hematoencefálica (BHE) y activando el receptor mu codificado por el gen *OPRM1*. El paso de la BHE está regulado por transportadores como la P-glicoproteína codificada por el gen *ABCB1*. El receptor inhibe la transmisión del dolor a través de una cascada de señalización intracelular que incluye la interacción con otros sistemas como el catecolaminérgico, donde la catecol-O-metiltransferasa, regulada por el gen *COMT*, desempeña un papel fundamental en su metabolismo. En esta tesis doctoral nos hemos centrado en el estudio del gen *OPRM1* y en el gen *COMT*.

1.3.3. Gen *OPRM1*

El gen *OPRM1*, localizado en el brazo largo del cromosoma 6, codifica el receptor opioide mu tipo 1, que es un receptor de membrana acoplado a proteína G. Este receptor constituye la principal diana de los opioides tanto endógenos como exógenos (Kadiev et al., 2008). La asociación funcional del SNP A118G con el dolor es biológicamente razonable porque afecta a la diana más importante de los opioides, el receptor opioide.

El dbSNP rs1799971 (A118G) en el gen del receptor opioide mu, ha constituido desde su descripción hasta el momento actual la variable farmacogenética que implica al receptor mu más estudiada en el campo del dolor (Bond et al., 1998, Wendel and Hoehe, 1998). Este SNP, no sinónimo, se localiza en el exón 1 del gen y consiste en la sustitución de una A por una G, lo que una vez transcrito se convierte en la sustitución del aminoácido asparagina (Asn) por ácido aspártico (Asp) en la posición 40 de la proteína (Asn40Asp) con la consiguiente pérdida de N-glicosilación en la región extracelular del receptor (Mura et al., 2013) (Figura 7 y 8).

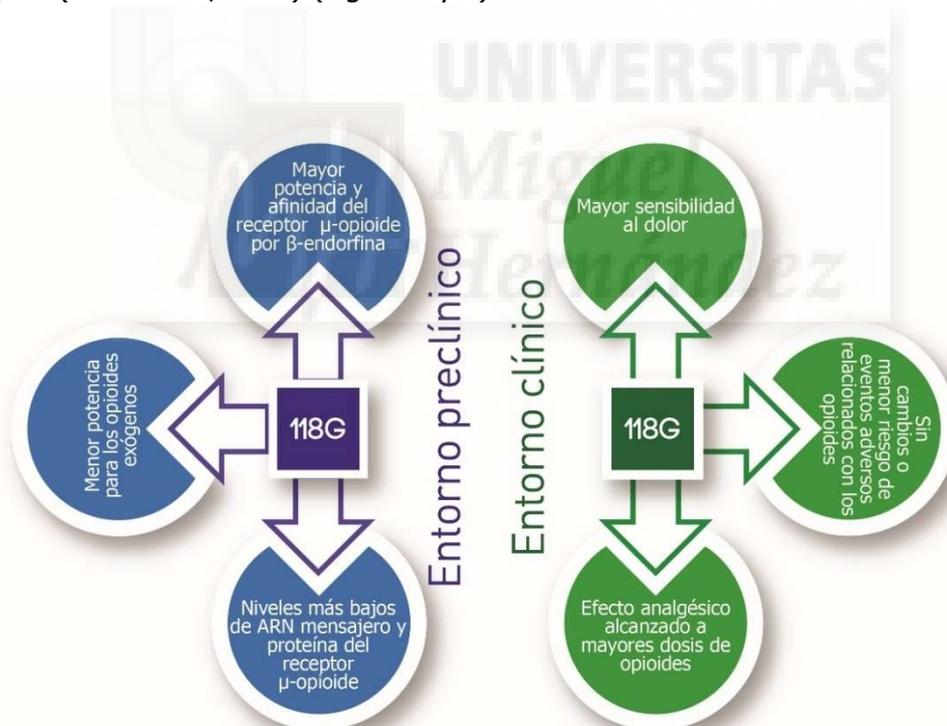
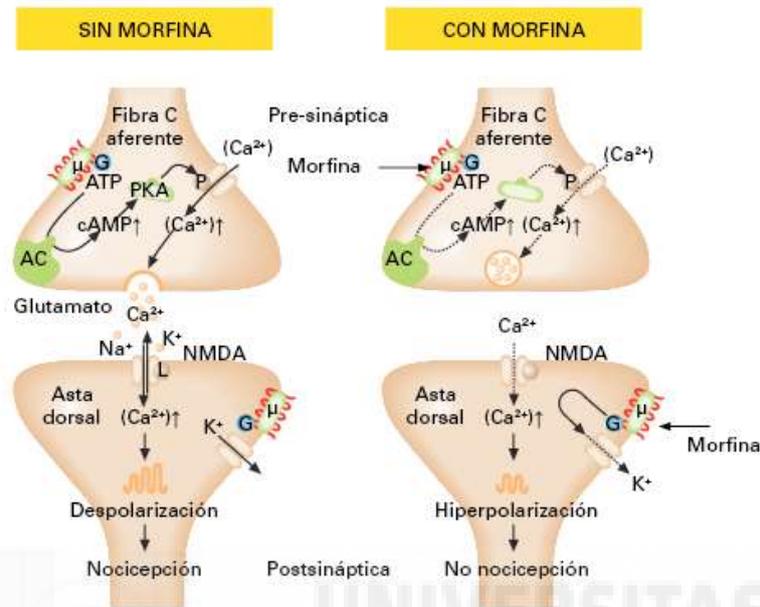


Figura 7. Implicaciones del SNP 118G en la respuesta analgésica (Mura et al., 2013).

Figura 8. Mecanismo de acción de la morfina sobre receptor mu opioide (Fuente: Banco de imágenes CHANGE PAIN - www.changepain.org).



A nivel molecular, el cambio de una A por una G conlleva el desarrollo de una mayor afinidad por la β endorfina, una menor actividad para los ligandos exógenos y una dificultad en la activación de los receptores mu, lo que se puede traducir en una falta de la sensación de analgesia mediada por la activación opioide mu1 (Befort et al., 2001, Lötsch et al., 2002).

La presencia de la variante alélica G del SNP A118G se asocia con una reducción de la expresión del receptor opioide en el cerebro (Zhang et al., 2005) o con una disminución de la eficacia de la señal del receptor opioide en el área somatosensorial secundaria (Oertel et al., 2009).

A nivel clínico, la presencia del SNP 118G supone una mayor sensibilidad al dolor, que supone la necesidad de dosis mayores de opioides para alcanzar analgesia. Además, el alelo 118G tiene una frecuencia bastante elevada como para otorgarle relevancia clínica en el tratamiento con opioides, del 8-17% en la población caucásica y hasta el 49% en población asiática (dbSNP, 2017); para más detalles puede consultarse la página web: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=1799971.

El SNP A118G ha acumulado evidencia de su relevancia clínica como variable predictiva en el área de la terapia analgésica personalizada (Campa et al., 2008, Klepstad et al., 2004).

La sustitución de un nucleótido A por G en la posición 118 del gen *OPRM1* implica una mayor afinidad del receptor por la β -endorfina (Kapur et al., 2014). Liu and Wang sugirieron que el alelo G del SNP aportaba cierta protección frente al dolor. La población que estudiaron era asiática y los porcentajes relativos al genotipo fueron 31% AA, 58% AG y 10% GG (Liu and Wang, 2012). Otro estudio concluyó que el alelo G presentaba una prevalencia significativamente menor en un grupo de pacientes con DCNO tratados con opioides comparado con un grupo control de pacientes *naive* para dichos analgésicos con dolor agudo postoperatorio (Janicki et al., 2006).

El SNP A118G se asocia con un número importante de efectos funcionales. Varios estudios muestran que los individuos portadores del alelo 118G requieren más dosis de opioide para alcanzar el efecto analgésico (Zhang et al., 2010, Webster and Belfer, 2016). En un estudio en el que 120 sujetos se sometieron a una artroplastia total de rodilla, los pacientes 118G homocigotos consumieron significativamente más morfina que los pacientes 118A homocigotos y heterocigotos (Chou et al., 2006b). En otro estudio, se encontró un consumo significativamente mayor de opioides para conseguir el control del dolor durante las 24 horas tras histerectomía en los individuos homocigotos GG comparados con los homocigotos AA (Chou et al., 2006a). Además, se encontró que el SNP tenía un efecto específico según sexo, con evidencia de mujeres portadoras de dos alelos 118G que experimentaron el doble de dolor que los portadores varones (Olsen et al., 2012).

En población obstétrica, las mujeres con SNP A118G, mostraron, independientemente de ser homocigotas o heterocigotas para el alelo G, umbrales del dolor más altos que las mujeres con genotipo AA (Fillingim et al., 2005). Hay evidencia de que la variante del SNP 118G del gen *OPRM1* afecta el dolor en algunas situaciones clínicas como por ej. en mujeres portadoras del alelo G que refieren más intensidad de dolor secundario a migrañas (Menon et al., 2012). También los pacientes con fibromialgia portadores del alelo G mostraron más dolor, lo que podría sugerir que el SNP A118G se asocia con la intensidad de dolor (Finan et al., 2010). A pesar de que numerosos estudios evidencian la asociación entre el alelo 118G y la intensidad de dolor, hay estudios que no han encontrado una asociación significativa entre ambos parámetros (Holliday et al., 2009).

Un estudio en pacientes de cirugía estética mostró que los sujetos portadores del alelo G del SNP 118G, presentaban menos efectos analgésicos en el tratamiento con fentanilo (Fukuda et al., 2009). Otros estudios también sugieren que los pacientes portadores de los alelos GG requieren mayores dosis de opioides para alcanzar el alivio del dolor

(Reyes-Gibby et al., 2007b). Aunque estos datos parecen contradecir lo expuesto por un estudio anterior (Liu and Wang, 2012), una posible explicación es que el fentanilo tiene una mayor afinidad de unión al receptor mu opioide comparado con la morfina y las β -endorfinas. Hay un estudio que asocia la variante alélica G en las mujeres con menores requerimientos de fentanilo intratecal (Landau et al., 2008). Una conclusión general respecto al efecto del SNP podría ser que los sujetos con la variante alélica 118G responden de una manera diferente al tratamiento opioide comparados con sujetos AA.

Respecto a la influencia del SNP A118G sobre la efectividad de los opioides, se estudió el impacto del alelo G sobre el consumo postoperatorio de fentanilo y la sensibilidad del dolor en 174 mujeres asiáticas pacientes de ginecología. El consumo de fentanilo aumentó con el número de alelos G, siendo significativamente diferente entre las pacientes homocigotas GG, que consumieron más fármaco, frente a las heterocigotas y homocigotas AA. Este estudio concluyó que el análisis del gen *OPRM1* podría predecir la respuesta individual ante el dolor posoperatorio (Zhang et al., 2010).

Respecto a su influencia en el perfil de seguridad de los opioides, varios estudios no encontraron asociación entre los EA y el SNP A118G de *OPRM1*. El SNP A118G, en pacientes con DC de origen oncológico que reciben tratamiento con opioides incluyendo morfina, oxycodona y fentanilo, no tiene asociación con los EA náuseas ni vómitos (Laugsand et al., 2011). Los datos, a día de hoy, revelan que se precisa de más estudios para establecer dicha relación.

1.3.4. Gen *COMT*

El gen *COMT* (catecol-O-metiltransferasa), localizado en el brazo largo del cromosoma 22, codifica una enzima encargada de la inactivación de los neurotransmisores de tipo catecolamina (dopamina, noradrenalina y adrenalina). Las catecolaminas modifican la percepción del dolor ya que modulan los niveles de los opioides endógenos y la densidad de receptores opioides mu en diferentes regiones del SNC (Kadiev et al., 2008).

Uno de los SNP mejor caracterizados en el gen de la *COMT* es el polimorfismo G472A (dbSNP rs4680), conocido también como Val158Met. El alelo ancestral G codifica para el aminoácido valina, mientras que la variante alélica A codifica para metionina en el codón 158; el cambio del alelo G por A en la posición 472 supone variaciones de tipo funcional. La existencia del alelo A implica una menor tasa de actividad de la enzima junto a una mayor tasa de degradación para la enzima COMT respecto a la considerada actividad basal normal (Zubieta et al., 2003, Diatchenko et al., 2006).

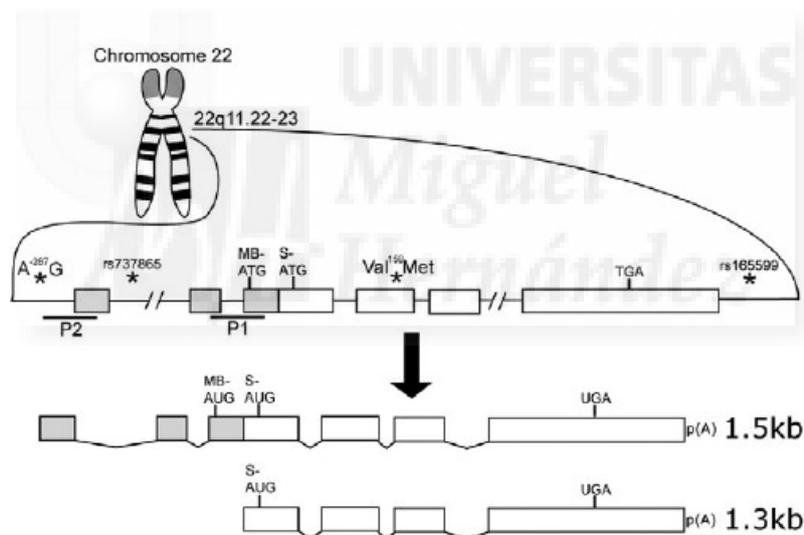


Figura 9. Representación esquemática del SNP Val158Met del gen *COMT* (Tunbridge et al., 2006).

Por lo tanto, la variante alélica A, y sobre todo la existencia de los dos alelos polimórficos AA, supone una menor capacidad para metabolizar neurotransmisores monoaminas y, por lo tanto, niveles más elevados de dopamina, y un menor umbral del dolor que implica un incremento de la sensibilidad al dolor de 1.5 veces respecto a los sujetos homocigotos GG. Los pacientes con genotipo GG presentan una mayor actividad de la enzima, niveles inferiores de dopamina que implican menor sensibilidad al dolor (umbral del dolor más

alto) y mejor capacidad de recuperación del estrés (Zubieta et al., 2003, Inanir et al., 2014, Cargnin et al., 2013). El SNP Val158Met se ha relacionado con una variabilidad individual del dolor (Martínez-Jauand et al., 2013). En un reciente metaanálisis, se asoció una baja actividad enzimática por el SNP G472A con el dolor en la fibromialgia (Tammimaki and Mannisto, 2012).

Bajos niveles de actividad de la enzima COMT suelen asociarse con una mayor sensibilidad al dolor y con el aumento del dolor agudo postoperatorio. En DCNO musculoesquelético o por migrañas, bajos niveles de actividad de la COMT parecen aumentar la incidencia y los síntomas. Además, esta baja actividad, aumenta la disponibilidad de receptores opioides, aumentando la analgesia y los EA. Los sujetos homocigotos AA para el SNP G472A asociaron un aumento de la densidad de receptores opioides μ , lo que podría resultar en una mejora de la eficacia de opioides endógenos y exógenos (Kambur and Mannisto, 2010).

Respecto a la efectividad, se ha observado que los sujetos con genotipo AA para el SNP requieren menos dosis de morfina para aliviar el dolor en pacientes oncológicos en una muestra de 207 sujetos caucásicos que seguían tratamiento con morfina (Rakvag et al., 2005). Este efecto es más fuerte en pacientes que, además de ser homocigotos AA para el SNP G472A, son homocigotos GG para el SNP A118G del gen *OPRM1*, requiriendo las dosis más bajas de morfina para alcanzar el alivio frente a los no portadores de las variantes alélicas que necesitaron las dosis más altas (Reyes-Gibby et al., 2007a). Se requieren estudios en un futuro que caractericen los efectos conjuntos de múltiples genes sobre variables de efectividad analgésica y predicción de dosis. También se ha relacionado la presencia del SNP G472A con la respuesta analgésica a la naloxona (Oswald et al., 2004).

El gen *COMT* posee SNP funcionales que contribuyen a la variabilidad interindividual en la sensibilidad a estímulos nocivos, intensidad del dolor y respuesta al tratamiento analgésico. Además, los SNP del gen *COMT*, influyen en que dicha variabilidad sea también entre ambos sexos (Belfer et al., 2013). Los autores definen dos posibles explicaciones que justifiquen estas diferencias en la eficacia de *COMT*: comparadas con los varones, las mujeres tienen niveles de *COMT* más bajos y, además, la actividad *COMT* está sujeta a regulación por; los varones poseen vías receptoriales estimuladas por catecolaminas que no son funcionales en las mujeres y que actúan para suprimir el proceso doloroso. También hay estudios que afirman que no existe relación entre la actividad de la enzima y la percepción del dolor en varones chinos (Xiang et al., 2012).

Respecto a la seguridad, el SNP G472A se asocia con un aumento de los EA al menos en dolor crónico oncológico (Kambur and Mannisto, 2010).

No se encontraron diferencias en la incidencia de EA como náuseas, vómitos y mareos en un modelo de dolor agudo postoperatorio tratados con fentanilo en el que se analizaron cuatro SNP del gen de *COMT* (rs0269, rs4633, rs4818 y rs4680) y sus haplotipos. En cambio, sí que se encontró diferencia en cuanto a eficacia, con un aumento de consumo de fentanilo postoperatorio para algunas variantes alélicas (Zhang et al., 2015). Sin embargo, en otro estudio con pacientes oncológicos sí se encontraron diferencias en la presencia de EA tales como mareos, confusión y alucinaciones asociados a ciertos SNP de *COMT*, lo cual influía en la tolerabilidad de los pacientes a morfina (Ross et al., 2005). En otro estudio de pacientes oncológicos en el que se estudiaban los factores asociados con las náuseas y vómitos, se relacionó la presencia de un SNP del gen *COMT*, entre otros (Laugsand et al., 2011). El SNP G472A se relaciona con moderar los efectos de los fármacos dopaminérgicos sobre las funciones cognitivas dependientes del córtex prefrontal. En general, la presencia de la variante alélica A parece identificar individuos que tienen más probabilidades de responder positivamente a los fármacos dopaminérgicos (Schacht, 2016).

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*.

El SNP Val158Met puede ser un biomarcador genético para predecir las diferencias individuales en la fisiología del sueño -pero no en el funcionamiento cognitivo- resultante de la pérdida del sueño en una población adulta sana y racialmente diversa de hombres y mujeres (Goel et al., 2011).



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





2.1. HIPÓTESIS

La respuesta a los tratamientos analgésicos se caracteriza por tener una amplia variabilidad interindividual, que dificulta predecir y establecer el equilibrio entre la efectividad de los fármacos y la aparición de EA. Este hecho es especialmente complejo en relación al perfil de seguridad del uso a largo plazo de opioides en el DCNO, donde todavía son escasos los estudios realizados sobre la práctica clínica habitual. Asimismo, continúa en discusión el uso de marcadores genéticos en la medicina del dolor con el objetivo de predecir tanto la respuesta individual o qué pacientes serían más sensibles a presentar determinados EA.

La hipótesis del presente trabajo es que la implantación de un sistema de registro de EA, junto con el uso de marcadores genéticos, permitirá mejorar el perfil de seguridad del uso a largo plazo de opioides en el DCNO y optimizar la detección de sospechas de RAM. Se sugiere que, conocer la distribución genotípica y alélica del SNP A118G en el gen del receptor mu opioide y el SNP G472A en el gen de la enzima catecol-O-metiltransferasa podría ayudar a caracterizar estos polimorfismos de un solo nucleótido como posibles marcadores farmacogenéticos.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo principal

Analizar si un sistema de registro de EA, aplicado junto con farmacogenética, permite mejorar el perfil de seguridad del tratamiento con opioides a largo plazo para el DCNO y optimizar la detección de sospechas de RAM.

2.2.2. Objetivos secundarios

1. Describir el perfil de seguridad de la población estudiada con DCNO de la UDO del HGUA.
2. Describir la población estudiada, analizando la influencia de otros factores implicados: demográficos, clínicos y farmacológicos.
3. Analizar si el seguimiento de los pacientes con sospecha de RAM permite mejorar su perfil de seguridad.
4. Caracterizar las variantes A118G (dbSNP rs1799971-G) del gen *OPRM1* y G472A (dbSNP rs4680-A) del gen de la enzima *COMT* de los pacientes incluidos en el estudio.

5. Evaluar el modo en que la presencia de las variantes alélicas SNP A118G del gen *OPRM1* y SNP G472A del gen *COMT* podrían ser responsables de que una proporción de la población con tratamiento opioide a largo plazo y DCNO alcance una respuesta analgésica, en efectividad o seguridad, diferente en condiciones habituales de uso.
6. Estudiar el uso de biomarcadores genéticos para determinar un mayor perfil de vulnerabilidad a presentar un EA.



3. MATERIAL Y METODOS





3.1. SISTEMA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

3.1.1. Diseño

El presente estudio es una parte del proyecto titulado "Análisis coste-efectividad de los tratamientos del dolor crónico no oncológico moderado-intenso en la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Alicante" (Código: APP-DOL-2013-01. Abreviatura: VigiDol. Versión: 2.0 de 4 de junio de 2013), que fue aprobado por el CEIC del HGUA el 26 de junio de 2013 y clasificado por el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS como "Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo" el 4 de junio de 2013, abreviado como EPA-OD.

VigiDol es un estudio retrospectivo, no intervencionista, que se realizó en la UDO del HGUA durante un período de 24 meses comprendido entre el 1 de septiembre de 2012 y el 31 de agosto de 2014.

En la presente tesis doctoral se presentan los resultados de seguridad y efectividad extraídos de dicho estudio. El análisis coste-efectividad del estudio VigiDol sigue en marcha a día de hoy y se finalizará durante 2018.

Se diseñó un sistema de registro de EA comunicados por los pacientes ambulatorios que acudieron a la consulta de la UDO y de las sospechas de RAM notificadas por los médicos de dicha Unidad del HGUA asociadas o no al tratamiento farmacológico a largo plazo con opioides para el manejo del DCNO. El sistema de registro de EA se diseñó en base a las guías nacionales e internacionales para la publicación de EA (Kelly et al., 2009).

El diseño del estudio consistió en que cada paciente ambulatorio que acudía a las consultas de la UDO, y que cumplía los criterios de inclusión del estudio, autocompletaba un cuestionario para la evaluación de su tratamiento farmacológico para el dolor antes de su consulta con el médico. Dicho cuestionario, que permite evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico para el dolor, constaba en una serie de escalas validadas para valorar el dolor y un apartado de seguridad. El equipo de investigadores del estudio, compuesto por el personal de enfermería de la UDO experto en el manejo del dolor y los médicos de la Unidad, asistieron a los pacientes para una correcta cumplimentación del cuestionario.

Los datos recogidos en los cuestionarios fueron incorporados por los médicos a la historia clínica del paciente durante su consulta, pudiendo así los médicos solventar errores de cumplimentación. Además, los datos recogidos de los cuestionarios fueron incorporados a la base de datos del estudio, donde también se incorporaron las variables

concernientes a la historia farmacológica de dolor del paciente. Además, según práctica clínica habitual, el médico evaluó la posibilidad de notificar cualquier sospecha de RAM al SEFV-H y realizó los ajustes necesarios en el tratamiento farmacológico para el dolor del paciente. Dicha información también se registró en la base de datos del estudio para el posterior análisis estadístico.

3.1.2. Selección de la población

El reclutamiento de pacientes se realizó a partir de los pacientes ambulatorios que acudían a la consulta de la UDO durante los 24 meses del estudio. Los criterios de inclusión de los pacientes fueron:

- (1) Hombre o mujer, ≥ 18 años de edad.
- (2) Diagnóstico de DCNO.
- (3) En tratamiento con opioides a largo plazo (≥ 6 meses de duración).
- (4) Disposición y capacidad por parte del paciente para autocompletar adecuadamente el cuestionario.

Los pacientes fueron divididos en los grupos "caso" y "control" según presentaron o no una notificación de sospecha de RAM a la SEFV-H en la visita a la UDO. Los pacientes del grupo "caso" fueron citados entre los 3 y 6 meses siguientes tras la notificación de la sospecha de RAM para una visita de seguimiento en la UDO, este grupo de pacientes conformó el grupo "seguimiento de los casos". También se realizó el seguimiento de los pacientes del grupo "control" cada vez que fueron citados por su médico, según práctica clínica habitual, para una visita a la consulta de la UDO mientras el estudio siguió activo. Este grupo de pacientes constituyó el grupo "seguimiento de los controles".

3.1.3. Variables recogidas

3.1.3.1. Variables recogidas del cuestionario

Cada paciente incluido en el estudio autocompletó el cuestionario que se muestra como Figura 10, diseñado para recoger variables demográficas, de efectividad y seguridad. Además, todos los pacientes incluidos (controles y casos), cada vez que acudieron a la consulta de la UDO completaron de nuevo el cuestionario. Cada paciente cumplimentó

tantos cuestionarios como visitas realizó a la UDO. Los pacientes del grupo caso realizaron mínimo dos visitas a la UDO, mientras que los del grupo control realizaron una o varias (según práctica clínica habitual).

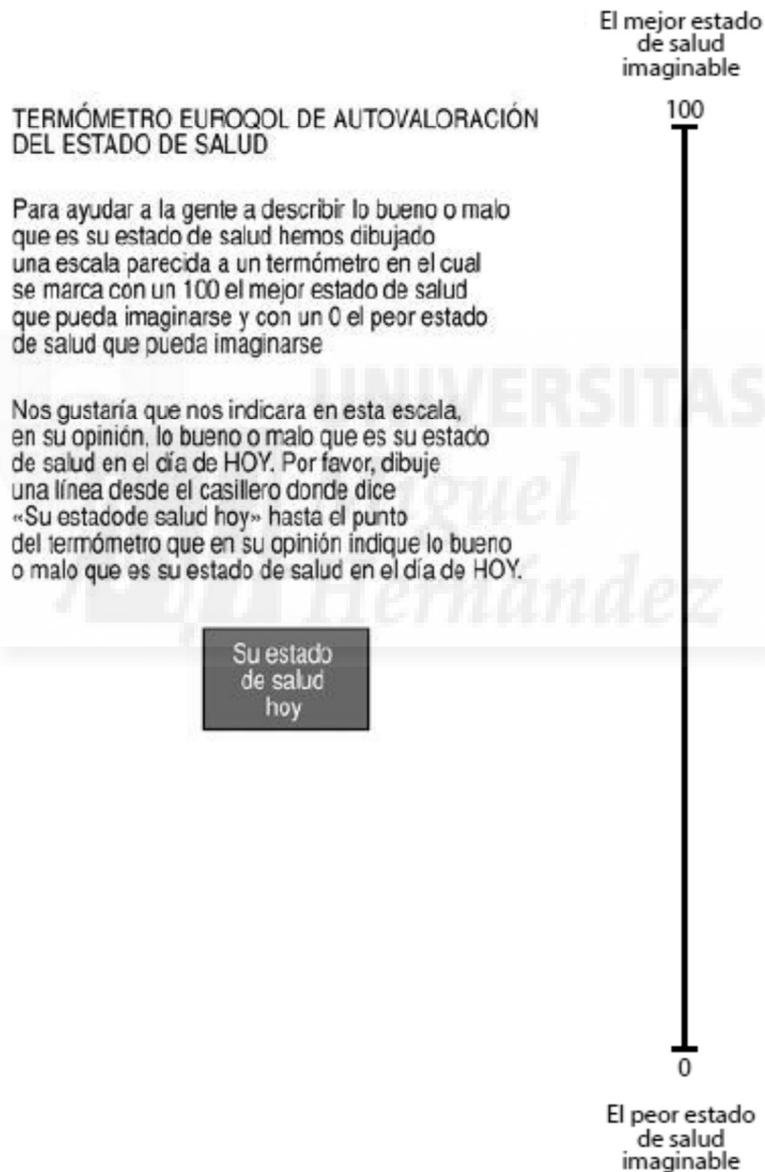
Los datos recogidos de los cuestionarios autocompletados por los pacientes se compararon en los grupos de pacientes "control vs. caso", "caso vs. seguimiento de los casos", "control vs. caso vs. seguimiento de casos" y "control vs. seguimiento de los controles".



FECHA: ____/____/____

SI ESTOS SÍNTOMAS HAN MOTIVADO:

| | Por su DOLOR | Por OTRAS causas | OTROS |
|------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------|
| Ir a urgencias | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO | |
| Ingreso en el hospital | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO | |
| Cambio de medicación | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO | |



DÉSELO A SU MÉDICO EN LA CONSULTA

Figura 10. Cuestionario autocompletado por todos los pacientes incluidos en el estudio VigiDol, en la visita de inclusión y en cada visita de seguimiento.

(a) Variables descriptivas

El cuestionario que autocompletó cada paciente recogió las variables demográficas, sexo y edad de los pacientes.

El cuestionario incluye un apartado de frecuentación sanitaria en el que los pacientes indicaron si desde su última visita a la UDO del HGUA habían sido ingresados en el hospital, habían acudido a urgencias hospitalarias o habían sufrido algún cambio en su tratamiento farmacológico causado por el dolor o por otras causas que no fueran el dolor.

(b) Variables de efectividad

El cuestionario recogió la intensidad del dolor utilizando la Escala Visual Analógica (EVA) validada de 100 mm (EVA de "0" en el extremo izquierdo de la línea es "ningún dolor" y EVA de "10" en el extremo derecho es "peor dolor imaginable") (Reed and Van Nostran, 2014). Además, la intensidad del dolor también se recogió utilizando la escala categórica de Likert (Harland et al., 2015) cuyos descriptores para calificar el dolor fueron: "ninguno", "suave", "moderado", "intenso" y "extremadamente intenso".

El cuestionario también recogió el alivio de dolor alcanzado por los pacientes, utilizando, al igual que con la intensidad del dolor, la EVA de 100 mm (EVA de "0" es "ningún alivio" y EVA de "10" es "mayor alivio imaginable") y la escala categórica de Likert cuyos descriptores para calificar el alivio fueron: "ninguno", "suave", "moderado", "intenso" y "extremadamente aliviado".

Además, el cuestionario también recogió la calidad de vida utilizando la EVA del Cuestionario Europeo de calidad de vida de 5 dimensiones (EVA-EuroQol/EVA-EQ-5D) (Obradovic et al., 2013), que permite medir el estado de salud de los pacientes utilizando una línea de 200 mm, numerada de 0 a 100 (EVA-EuroQol de "0" es "el peor estado de salud" y de "100" es "el mejor estado de salud").

(b1) Escala Visual Analógica (EVA) y Escala Likert categórica de dolor

La EVA de dolor es una escala unidimensional que valora exclusivamente su intensidad. Aunque son numerosos los parámetros que se pueden tener en cuenta para la clasificación y estudio del dolor, la intensidad se ha convertido en uno de los más utilizados. Se trata de un valor que ayuda al clínico a abordar el dolor del paciente. Los

métodos unidimensionales son conocidos también como escalas cuantitativas en las que el propio paciente es quien otorga una puntuación a su dolor.

La EVA de dolor fue propuesta en el año 1976 por Scott & Huskinson (Scott and Huskinson, 1976). Es posiblemente la escala cuantitativa más aceptada universalmente. Consiste en una línea de 100 mm que puede presentarse en varias modalidades, horizontal, vertical o incluso con forma curva. Lo más frecuente es que en su extremo izquierdo o inferior se sitúe la zona de "ningún dolor" y en su extremo derecho o superior se localice la zona de "máximo dolor". El paciente debe indicar sobre la línea continua la intensidad de su sensación dolorosa en relación con los extremos de ésta.

Se considera dolor leve una EVA de 0 a < 40 mm, dolor moderado una EVA de ≥ 40 y ≤ 70 mm, y dolor intenso una EVA > 70 mm. El registro de puntuaciones debe ser preciso y exacto, utilizando siempre el mismo tipo de regla graduada y con anotaciones de milímetros. También se utiliza la EVA como escala de alivio de dolor. En nuestro caso, se utilizó para medir el alivio del dolor la EVA publicada por la Sociedad Española del Dolor en su web en el apartado "herramientas de valoración del dolor".

La escala Likert categórica de dolor es una herramienta que clasifica la intensidad o el alivio del dolor que sufre en ese momento el paciente. En el presente estudio se utilizó la escala Likert de cinco puntos, por lo que se han establecido cinco categorías. Éste es el método que más se acerca a lo cotidiano, cuando el clínico pregunta a un paciente si tiene dolor. Es una escala fácil de usar y de comprender por parte de los pacientes, pero tienen baja sensibilidad debido al escaso rango de respuestas que ofrecen. Además, para el análisis estadístico se utilizaron pruebas no paramétricas, ya que no existe una relación aritmética entre las categorías.

(b2) Cuestionario Europeo de calidad de vida de 5 dimensiones

El EQ-5D o EuroQol es un instrumento de gran aceptación internacional, validado para diferentes contextos culturales, entre ellos el español (Badia et al., 1999, Group, 1990). Es un instrumento genérico de medición de la calidad de vida que puede utilizarse tanto en la 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) y luego en una escala visual analógica (EVA). Un tercer elemento del EQ-5D es el índice de valores sociales que se obtiene para cada estado de salud generado por el instrumento.

El cuestionario diseñado para el estudio VigiDol recogió la escala EVA-EQ-5D o EVA-EuroQol que está representada por una línea vertical que mide 200 mm, 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 esta escala proporciona una puntuación complementaria al sistema descriptivo de la autoevaluación del estado de salud (Herdman et al., 2001).

(c) Variables de seguridad

Para recoger los EA que perciben los pacientes derivados de su tratamiento farmacológico, se diseñó en el cuestionario una tabla con una lista de los EA muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en las FT (AEMPS-CIMA, 2016) de los fármacos opioides más prescritos en la UDO del HGUA. Las FT utilizadas se consultaron en 2014 para diseñar el listado de EA y se han consultado anualmente durante el estudio para asegurarnos de que los EA siguen estando entre las categorías de muy frecuentes y frecuente en FT. Los EA que aparecían en el listado del cuestionario y que los pacientes pudieron seleccionar fueron: somnolencia, mareo, náuseas, vómitos, estreñimiento, picor, impotencia sexual, disminución del deseo sexual, cambio de peso, cefalea, enrojecimiento, piel seca, boca seca, edemas, depresión, insomnio, nerviosismo y falta de apetito.

Además, para asegurarnos de que los pacientes comunicaban todos los EA, y no sólo los que se indicaron en el listado, se añadió al cuestionario un campo en blanco para que los pacientes pudieran escribir cualquier otro EA percibido.

3.1.3.2. Variables farmacológicas

Las siguientes variables se recogieron retrospectivamente para todos los pacientes que cumplimentaron el cuestionario de efectividad y seguridad:

- (a) Dosis diaria equivalente de morfina (DDEM expresada en mg/día) según el consumo de fármacos opioides (Von Korff et al., 2008).
- (b) Polifarmacia para el tratamiento del dolor (definida como ≥ 5 fármacos prescritos relacionados con dolor).

Las variables farmacológicas también serán comparadas en resultados, junto con los datos obtenidos en los cuestionarios, entre los grupos "control vs. caso", "caso vs. seguimiento de los casos", "control vs. caso vs. seguimiento de casos" y "control vs. seguimiento de los controles".

3.1.3.3. Variables recogidas de las sospechas de RAM

(a) Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos

En España existe un sistema de farmacovigilancia para facilitar la recogida de información sobre las reacciones adversas a medicamentos (RAM). Este sistema denominado Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H) (Aguirre and Garcia, 2016) tiene como objetivo principal reunir los casos de sospechas de RAM que identifican los profesionales sanitarios o los ciudadanos.

Según el SEFV-H, debe ser notificada, a través de tarjetas amarillas (formulario electrónico o papel), cualquier sospecha de RAM, incluso si no se tiene la certeza de su causalidad. Debe ser notificada al SEFV-H cualquier sospecha de RAM que cumpla los siguientes criterios (Spanish Agency of Medicines and Sanitary Products. Ministry of Health, April 13, 2015):

- RAM grave identificada con cualquier medicamento, aunque la reacción sea bien conocida. Se entienden como grave aquellas situaciones que provoquen la muerte, amenacen la vida del paciente, provoquen su hospitalización o la prolonguen, ocasionen incapacidad laboral o escolar, induzcan defectos congénitos, o sean clínicamente relevantes.
- RAM no descrita en FT y literatura.
- RAM de fármacos y vacunas sujetos a seguimiento adicional.

La SEFV-H hace un especial hincapié en que si no se está seguro de la gravedad de la sospecha de RAM se debe notificar de igual modo y en que se notifiquen las sospechas de RAM de los medicamentos a largo plazo, como es el caso de los pacientes incluidos en este estudio, aunque la sospecha de RAM pueda aparecer meses después de la exposición al medicamento.

Siguiendo el protocolo del estudio, cuando algún médico de la UDO notifica una sospecha de RAM al SEFV-H mediante una tarjeta amarilla, se guarda una copia de dicho registro

para poder recoger todas las variables analizadas en el estudio sobre las sospechas de RAM notificadas, que se indican en el apartado 3.1.3.3.3.

(b) Algoritmo de causalidad de Naranjo

Para cada una de las tarjetas amarillas notificados se realizaron varios algoritmos de causalidad de Naranjo (Naranjo et al., 1981, Karch and Lasagna, 1977), exactamente, un algoritmo para cada reacción adversa y fármaco sospechoso que se haya notificado en la tarjeta. De esta forma, para cada sospecha de RAM notificada, obtuvimos una RAM y un fármaco sospechoso con mayor puntuación que el resto en la resolución del algoritmo de Naranjo (Tabla 2).

En este estudio, se analizó la RAM y el fármaco sospechoso de cada tarjeta amarilla con mayor puntuación en el algoritmo de Naranjo.

Tabla 2. Algoritmo de Naranjo para la evaluación de las sospechas de RAM por fármacos (Naranjo et al., 1981).

| PREGUNTA | Sí | No | No sé |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--------------|
| 1.- ¿Hay información previa concluyente sobre esta reacción? | +1 | 0 | 0 |
| 2.- ¿Apareció la reacción adversa tras la administración del fármaco sospechoso? | +2 | -1 | 0 |
| 3.- ¿Mejóro la reacción adversa cuando se interrumpió el tratamiento o cuando se administró un antagonista? | +1 | 0 | 0 |
| 4.- ¿Volvió a aparecer la reacción cuando se readministró el fármaco? | +2 | -1 | 0 |
| 5.- ¿Existieron causas alternativas, diferentes al fármaco, que pudieron por sí mismas causar la reacción adversa? | -1 | +2 | 0 |
| 6.- ¿Reapareció la reacción al administrar el placebo? | -1 | +1 | 0 |
| 7.- ¿Se detectaron concentraciones tóxicas del fármaco en sangre o en otros fluidos? | +1 | 0 | 0 |
| 8.- Empeoró la reacción adversa al aumentar la dosis o mejoró al reducirla? | +1 | 0 | 0 |
| 9.- ¿Sufrió el paciente algún episodio similar en alguna exposición previa a éste u otros fármacos? | +1 | 0 | 0 |
| 10.- ¿Se confirmó la reacción adversa por evidencia objetiva? | +1 | 0 | 0 |

Siguiendo el algoritmo planteado por Naranjo y colaboradores, la probabilidad de que el tratamiento farmacológico fuera la causa de la aparición de la RAM se clasificó como: "definida" cuando tras el consumo de un fármaco se desarrolla una reacción conocida a ese fármaco y, que se confirma con la mejoría cuando éste se retira o, empeoramiento con la reexposición; "probable" cuando tras el consumo de un fármaco se desarrolla una reacción conocida que se confirma con la mejoría tras la retirada de éste, pero no con la reexposición, y para la que no existe explicación clínica razonable; "posible" cuando tras el consumo el fármaco se desarrolla una reacción conocida y que puede explicarse por las características clínicas del paciente; y "dudosa" cuando otros factores tienen más relación con la aparición de la reacción adversa.

Para establecer dicha relación de causalidad se valoraron diferentes factores con preguntas para las que la respuesta sólo puede ser afirmativa, negativa o desconocida. Las puntuaciones correspondientes se indican en la Tabla 2.

1. Información previa: Se valoró la existencia de información previa concluyente respecto a la sospecha RAM evaluada.
2. Secuencia temporal: La existencia de una secuencia temporal lógica entre la toma del fármaco y la aparición de la RAM.
3. Interrupción del tratamiento: En caso de que la RAM mejore tras la retirada del tratamiento farmacológico o tras la administración de un antagonista del fármaco.
4. Reexposición al fármaco con reaparición de la RAM o no.
5. Causas alternativas a la aparición de la RAM,.
6. Reparación tras la administración de un placebo.
7. Concentración tóxica tras valorar los niveles de fármaco en sangre.
8. Relación dosis-evolución: La mejora de la RAM mediante la reducción de la dosis o el empeoramiento de la RAM con el aumento de dosis.
9. Historia clínica: En caso de que el paciente hubiera experimentado una RAM parecida al exponerse al fármaco o a alguno parecido con anterioridad.
10. Evidencia objetiva: Evalúa la existencia de pruebas objetivas que relacionen el fármaco con la aparición de la RAM o no.

La clasificación de la probabilidad de que la RAM estuviera causada por el tratamiento farmacológico es directamente proporcional a la suma de las puntuaciones anteriores: "definida" ≥ 9 ; "probable" entre 5-8; "posible" entre 1-4; y "dudosa" ≤ 0 .

(c) Variables farmacológicas de las sospechas de RAM

Las variables que se recogieron para cada sospecha de RAM fueron:

- Tipo de RAM: A o B (Beledo et al., 2013).
- Gravedad de la RAM: grave o no grave según médico evaluador.
- Factor que provoca la RAM: (a) prescribir un fármaco nuevo para el tratamiento del dolor; (b) aumentar la dosis de un fármaco para el tratamiento del dolor que no es de nueva prescripción; (c) prescribir un fármaco nuevo no relacionado con el tratamiento del dolor u otros efectos clínicos como interacciones farmacológicas; (d) información no disponible.
- Acción tomada para resolver la RAM: (a) reducir la dosis del fármaco sospechoso; (b) retirar el fármaco sospechoso; (c) sustituir un fármaco genérico por mismo principio activo formato comercial; (d) no realizar ningún cambio; (e) aumentar la dosis del fármaco sospechoso.
- Resolución de la RAM: (a) totalmente resuelta; (b) en resolución; (c) resuelta con secuelas; (d) provoca la muerte; (e) empeorando; (f) desconocida porque no hay información disponible después del registro inicial de la RAM.
- Historial farmacológico relacionado con el tratamiento para el dolor del paciente:
 - (a) Consumo de fármacos opioides según prescripción del Sistema Informático de Salud "Abucasis" (Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana, programa "SIA"), clasificados como analgésicos de I, II o III escalón de la OMS, expresados como DDEM en mg/día. También se recogió el tipo de dolor y diagnóstico principal para el que han sido prescritos los opioides.
 - (b) Registro del número de fármacos coadyuvantes (antiepilépticos, antipsicóticos ansiolíticos, antidepresivos y relajantes musculares).
 - (c) Polifarmacia para el tratamiento del dolor (definida como ≥ 5 fármacos prescritos relacionados con dolor).

Las sospechas de RAM notificadas se clasificaron utilizando la terminología MedDRA "Medical Dictionary for Regulatory Activities" (versión 19.0, marzo 2016) (MedDRA, 2016, Bousquet et al., 2005): "Términos preferentes" (PT) y "Clasificación por grupos y sistemas" (SOC). Así, cada RAM se clasificó con su correspondiente término PT y SOC. Además, cada sospecha de RAM se clasificó según su frecuencia en la FT (AEMPS-CIMA, 2016) del fármaco sospechoso como: muy frecuente (MF, $\geq 1/10$), frecuente (F, $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente (PF, $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (R, $\geq 1/10000$ and $< 1/1000$) y frecuencia desconocida (FD, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Utilizando el Sistema Informático de Salud "Abucasis" de la *Conselleria de Sanitat*, se obtuvieron los porcentajes de prescripción de fármacos opioides durante el periodo de estudio en la UDO del HGUA y se analizaron los porcentajes de prescripción junto con el número de sospechas de RAM notificadas de cada fármaco. Los fármacos de las sospechas RAM se clasificaron según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química de la OMS (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification of the World Health Organization, WHO*) (WHO, 2016). Aunque cada sospecha de RAM se asoció al fármaco sospechoso con mayor puntuación en la resolución del algoritmo de Naranjo, se analizaron las potenciales interacciones farmacológicas entre todas las prescripciones del paciente incluidas en la tarjeta amarilla (AEMPS-CIMA, 2016, Baxter and Preston, 2010).

En noviembre de 2016 se realizó una petición al SEFV-H solicitando información sobre las sospechas de RAM notificadas en España durante el mismo periodo de tiempo que nuestro estudio relacionadas con fármacos opioides. En el presente estudio se comparan los datos recogidos en la UDO del HGUA con los datos a nivel estatal. Para finalizar, también se recogió el número de sospechas de RAM notificadas en la UDO durante los 24 meses previos al estudio (01 de septiembre 2010 - 31 de agosto 2012) para comparar dicha cifra con la obtenida tras la implantación del registro de EA.



3.2. SUBESTUDIO FARMACOGENÉTICO

3.2.1. Diseño

El presente proyecto titulado "Estudio paralelo de factores predictivos genéticos asociado al 'Análisis coste-efectividad de los tratamientos del dolor crónico no oncológico moderado-intenso en la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Alicante' (código: APP-DOL-2013-01. Abreviado: VigiDol-Gen. Versión: 2.0 de 4 de junio de 2013)" fue aprobado por el CEIC del HGUA el 2 de mayo de 2016 en su versión v2.1, de 29 de febrero de 2016.

Se trata de un estudio que comenzó en junio de 2016 y que actualmente continúa activo y en periodo de reclutamiento. Por lo tanto, los resultados aquí expuestos, constituyen los primeros resultados de este estudio, de los que extraeremos las primeras conclusiones sobre nuestra hipótesis.

Los sujetos que se incluyeron en el estudio VigiDol-Gen fueron seleccionados a partir de todos los pacientes incluidos en el estudio VigiDol que, de modo ambulatorio, acudieron a las consultas de la UDO del HGUA. Cuando un paciente incluido en el estudio VigiDol acudía a la consulta, el médico le informaba acerca del subestudio genético tanto de forma verbal como por escrito. A los pacientes interesados en participar en el subestudio se les proporcionó la Hoja de Información al Paciente (HIP) y Consentimiento Informado (CI) para que pudieran leerlo y realizar todas las preguntas que quisiesen. Los pacientes interesados en participar en el estudio, firmaron las dos copias del CI, quedando una en la UDO del HGUA y entregando la otra al paciente.

3.2.2. Selección de la población

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron:

- (1) Hombre o mujer, ≥ 18 años de edad.
- (2) Diagnóstico de DCNO.
- (3) En tratamiento a largo plazo con terapia opioide (≥ 6 meses de duración).
- (4) Disposición y capacidad por parte del paciente para cumplir el protocolo del estudio.

Cuando se reclutaba un paciente en el estudio VigiDol-Gen, se incluía como "caso" o "control" según si era caso o control en el estudio VigiDol. Es decir, formaron parte del

grupo "caso" los pacientes que accedieron a participar en el subestudio y que previamente habían presentado una sospecha de RAM notificada al SEFV-H; y formaron el grupo "control" los pacientes incluidos en el subestudio que no presentaron sospecha de RAM.

3.2.3. Variables recogidas

3.2.3.1. Variables genéticas

(a) Recogida de la muestra biológica

Para realizar el análisis genético se utilizó saliva como muestra biológica. Los pacientes depositaron 1.5-2 ml de saliva en un tubo con 6 ml de tampón fosfato salino. Posteriormente, las muestras se guardaron anonimizadas en un congelador a -20°C hasta que fueron procesadas en el laboratorio de la Unidad de Investigación del HGUA.

(b) Extracción del ADN

La extracción de ADN a partir de saliva se realizó utilizando el kit "E.N.Z.A. Forensic DNA" (*Omega bio-tek*), siguiendo el protocolo indicado por el fabricante. La medida de la concentración de ADN se realizó con el espectrofotómetro "NanoDrop 1000" (*Thermo Scientific*).

(c) Genotipado para la detección de SNP

Los SNP sometidos a estudio fueron: (rs1799971) del gen *OPRM1* y (rs4680) del gen *COMT* .

Para el genotipado de los SNP A118G y G472A en las muestras de ADN de los pacientes se utilizó el sistema Reacción en Cadena de la Polimerasa (conocida como PCR por sus siglas en inglés "*Polymerase Chain Reaction*") a Tiempo Real (Ahlers et al., 2013), empleando el "*Rotor Gene Q de Qiagen*" y sondas "*TaqMan®*". La detección por fluorescencia permitió 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 sintetizado. 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 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 alejados, el segundo no puede captar la fluorescencia emitida y esta fluorescencia será captada por el lector (Figura 11). Las fases descritas en la Figura 11 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); (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 la concentración de ADN se incrementará la hibridación de las sondas, produciendo un incremento, en la misma proporción, de la fluorescencia emitida. Esto nos permitió identificar el SNP.

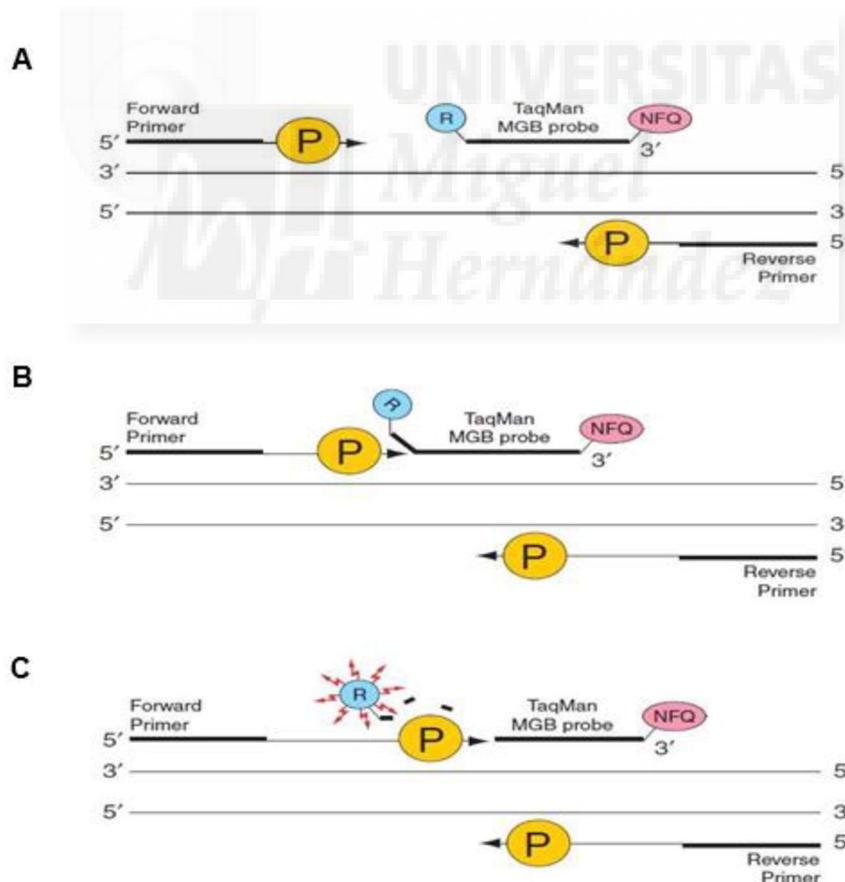


Figura 11. Fases de la PCR Tiempo Real empleando sondas TaqMan®. Figura tomada de *TaqMan® Fast Universal PCR Master Mix Protocol*.

(d) Prevalencia de los SNP

Se consultaron las frecuencias alélicas en la población caucásica para el SNP A118G del gen *OPRM1* y el SNP G472A del gen *COMT* en las bases de datos "dbSNP - *National Center for Biotechnology Information - US National Library of Medicine National Institutes of Health*" (Sherry et al., 2001) y "1000 Genomes Browser" (Clarke et al., 2012), para comprobar que nuestra población mostraba una prevalencia de los SNP estudiados que no variaba respecto a la publicada para la población caucásica en ambas bases de datos.

(e) Equilibrio Hardy-Weinberg

A principios del siglo XX una serie de investigadores, como Godfrey Hardy y Wilhelm Weinberg, formularon los principios básicos de la genética de poblaciones.

La Ley de Hardy-Weinberg tiene tres propiedades importantes:

- (1) Las frecuencias alélicas predicen las frecuencias genotípicas.
- (2) En el equilibrio, las frecuencias alélicas y genotípicas no cambian de generación en generación.
- (3) El equilibrio se alcanza con una sola generación de apareamiento al azar.

Por lo tanto, dicha Ley supone que:

- (1) La población es infinitamente grande, que en términos prácticos significa que la población es lo suficientemente grande como para que los errores de muestreo y efectos aleatorios sean despreciables.
- (2) El apareamiento dentro de la población se da al azar.
- (3) No hay ventaja selectiva de ningún genotipo; es decir, todos los genotipos producidos por el apareamiento al azar son igualmente viables.
- (4) No hay otros factores, como mutación.

Si se acepta el equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW), se afirma que las frecuencias alélicas y genotípicas de una población están en equilibrio si las frecuencias esperadas son similares a las observadas.

Se comprobó que los grupos control y caso cumplían el EHW comparando las frecuencias alélicas de nuestras poblaciones a estudio con las frecuencias alélicas esperadas para

una población similar. Se utilizó el programa estadístico R con el paquete SNPassoc, que realiza un test ji-cuadrado calculando el p-valor suponiendo que la hipótesis nula es que el SNP del gen cumple con el EHW. Por lo tanto, valores de p-valor superiores a 0.05, suponen que se cumple el EHW en la población estudiada. El EHW afirma que la frecuencia genotípica se puede calcular a partir de la frecuencia alélica. El test de EHW compara la frecuencia genotípica observada con la frecuencia genotípica calculada a partir de la frecuencia alélica.

3.2.3.1. VARIABLES DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se incluyeron en la base de datos las variables de efectividad recogidas del cuestionario que completó cada paciente cuando fue incluido en el estudio VigiDol:

- Intensidad del dolor: utilizando la Escala Visual Analógica (EVA) validada de 100 mm y la escala categórica de Likert.
- Alivio del dolor alcanzado: utilizando la Escala Visual Analógica (EVA) validada de 100 mm y la escala categórica de Likert.
- Calidad de vida: utilizando la escala EVA-EuroQol representada por una línea vertical que mide 200 mm, milimetrada, que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable).

3.2.3.2. VARIABLES DE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se incluyeron en la base de datos del apartado de seguridad recogidos del cuestionario que completó cada paciente cuando fue incluido en el estudio VigiDol. Las variables de seguridad son los EA que seleccionó el paciente en el apartado de seguridad: somnolencia, mareos, náuseas, vómitos, estreñimiento, picor, impotencia sexual, disminución del deseo sexual, cambio de peso, cefalea, enrojecimiento, piel seca, boca seca, edema, depresión, insomnio, nerviosismo y falta de apetito.



3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.3.1. Sistema de registro de eventos adversos

El análisis estadístico se realizó utilizando los programas *R 3.2.0.* y GraphPad Prism 7. Para la descripción demográfica y clínica de la muestra se realizó un análisis univariante. Primero se valoró si las variables seguían una distribución normal con el test de normalidad de Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas 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. Para el análisis estadístico con variables cuantitativas paramétricas se empleó el test T-Student, y para las no paramétricas se empleó el test U Mann-Whitney. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes. Cuando las variables eran cualitativas se empleó para su análisis el test Chi-cuadrado y el test Exacto de Fisher para los casos en que los conteos de la Tabla de contingencia eran bajos. Todos los test se aplicaron asumiendo una diferencia como estadísticamente significativa cuando el p-valor era igual o inferior a 0.05.

3.3.2. Subestudio farmacogenético

El análisis estadístico se realizó también utilizando los programas *R 3.2.0.* y GraphPad Prism 7. La descripción demográfica y clínica de la muestra se realizó utilizando los test indicados en el apartado 3.3.1.

La descripción estadística de un SNP consiste, en primer lugar, en estimar la prevalencia en la población de cada alelo y de cada genotipo posible, lo que se denomina estimar las frecuencias alélicas y genotípicas, respectivamente. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de los genotipos y alelos para cada grupo y se realizó un análisis Chi-cuadrado para comparar la distribución de los genotipos y alelos entre ambos grupos y la base de datos *1000 genomes*.

Antes de analizar la asociación entre los SNP y las variables demográficas, de efectividad y de seguridad se comprobó si la distribución genotípica y alélica de los SNP en las poblaciones estudiadas cumplían con el EHW mediante una prueba de bondad de ajuste de tipo 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 tamaños muestrales pequeños para un genotipo se utilizó el test exacto de Fisher.

Desde el punto de vista estadístico, un SNP constituye una variable categórica con varios genotipos posibles, y se suele considerar como categoría de referencia al grupo de individuos homocigotos para el alelo más frecuente. 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 el test Chi-cuadrado con 2 grados de libertad (en caso de frecuencias genotípicas menor de 5, test exacto de Fisher). Para el análisis de las frecuencias alélicas y un rasgo binario, se utilizaron tablas de contingencia 2 x 2 y el test Chi-cuadrado, por lo que los grados de libertad se reducen a 1.

Si es necesario ajustar los análisis por posibles variables de confusión, entonces es preferible emplear modelos de regresión logística por su versatilidad. Además, estos modelos permiten evaluar fácilmente si hay interacciones entre el SNP y otros factores.

Posteriormente, se establecieron modelos genéticos de herencia analizando los modelos codominante, dominante, recesivo, superdominante y log-aditivo. Para el modelo codominante se analizó la asociación entre un SNP y un rasgo cualitativo, utilizando tablas de 3x2 y el test Chi-cuadrado con 2 grados de libertad, mientras que para el resto de los modelos se utilizaron tablas de 2x2.

El modelo codominante, en el que cada genotipo proporciona un riesgo de un rasgo cualitativo y no aditivo, se comparan heterocigotos y homocigotos variantes por separado respecto a los homocigotos del alelo más frecuente. El modelo dominante supone que una única copia de la variante alélica es suficiente para modificar el riesgo y que ser portador de 2 copias lo modifica en igual magnitud. El modelo recesivo supone que son necesarias 2 copias de la variante alélica para modificar el riesgo; por tanto, heterocigotos y homocigotos del alelo más frecuente tienen el mismo riesgo. El modelo superdominante implica que son necesarias dos copias de la variante alélica para modificar el riesgo del rasgo cualitativo. Por último, el modelo log-aditivo supone que cada copia de la variante alélica modifica el riesgo en una cantidad aditiva (en escala logit), por tanto, los homocigotos para la variante alélica tienen el doble de riesgo que los heterocigotos. Se compara la combinación ponderada, donde se da peso 1 a los heterocigotos y peso 2 a los homocigotos para la variante alélica.

También se calcularon las Odds Ratios (OR) de cada genotipo respecto de la referencia para cuantificar la magnitud de la asociación. La OR se expresa con su correspondiente intervalo de confianza del 95%. No es sencillo hallar un criterio para establecer el modelo de herencia más adecuado para un SNP concreto. En el presente estudio se elige el

modelo de herencia que tenga menor valor del Criterio de Información de Akaike ($AIC = -2\log[L] + \#\text{parámetros}$), donde L es la verosimilitud del modelo. Este criterio pondera el ajuste del modelo ($-2\log L$) con la complejidad (número de parámetros). Los resultados obtenidos al aplicar este criterio, puramente estadístico, deben considerarse provisionales. Lo adecuado sería que obtuviesen validación en el laboratorio y que fuesen replicados por otros estudios epidemiológicos.

Se realizó una regresión logística para predecir la asociación entre pertenecer al grupo caso (tener sospecha de RAM) y la distribución genotípica de *OPRM1* en toda la muestra de pacientes (grupo caso y control). El modelo de regresión logística aporta más información que una Tabla de contingencia porque da un parámetro para cada genotipo. Más concretamente, el modelo logístico nos mostrará la probabilidad de que un paciente con un genotipo concreto (AA, AG o GG) pertenezca al grupo caso (con sospecha de RAM).

Se realizó una regresión logística para evaluar si el genotipo de *OPRM1* estaba relacionado con la posibilidad de pertenecer al grupo control o caso del subestudio farmacogenético, es decir, con la probabilidad de sufrir una RAM. En este modelo logístico, el genotipo AA se eligió como la clase de referencia (intercepto), estando los genotipos AG y GG relacionados con la diferencia entre las proporciones de pacientes en el grupo caso que son AA y las proporciones de los que son AG y GG. El p-valor obtenido indicará si la proporción de pacientes en el grupo caso con genotipo AA es diferente de la proporción correspondiente de pacientes que tienen el genotipo GG de *OPRM1*. En la Tabla obtenida como resultado, la columna "estimación" contiene el valor estimado del parámetro del modelo. La columna "error estándar" contiene la estimación de la desviación típica del estimador del parámetro. La columna "z-valor" contiene el valor del estadístico que contrasta la hipótesis nula " H_0 : parámetro = 0". Este estadístico es el cociente del estimador del parámetro dividido por el error estándar y tiene distribución asintótica normal estándar bajo la hipótesis H_0 , de ahí que se le denomine estadístico "z". La columna "p-valor" contiene el p-valor para el contraste de la hipótesis H_0 . Este p-valor se calcula mediante la fórmula $p\text{-valor} = P (N(0,1) > |z|)$, donde $N(0,1)$ representa la distribución normal estándar y z es el z-valor.



4. RESULTADOS





4.1. SISTEMA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

4.1.1. Selección de la población

Se reclutó un total de 753 pacientes en tratamiento con opioides a largo plazo para el DCNO (603 pacientes en el grupo "control" y 150 en el grupo "caso"; realizándose el seguimiento de 126 pacientes del grupo "caso" y de 166 pacientes del grupo "control"). Siguiendo el protocolo, los pacientes del grupo "caso" realizaron dos visitas, una de inclusión y una visita de seguimiento entre los 3 y los 6 meses siguientes a la notificación de la sospecha de RAM; excepto 24 pacientes que no asistieron a sus citas programadas en la UDO del HGUA. Respecto a los pacientes del grupo "control", todos realizaron una visita de inclusión y 166 realizaron una segunda visita de seguimiento (citas según práctica clínica habitual de la UDO). De estos 166 pacientes, 93 realizaron una tercera visita, 57 una cuarta, 29 una quinta y 21 pacientes realizaron una sexta visita de seguimiento durante los 24 meses del estudio (Figura 12).

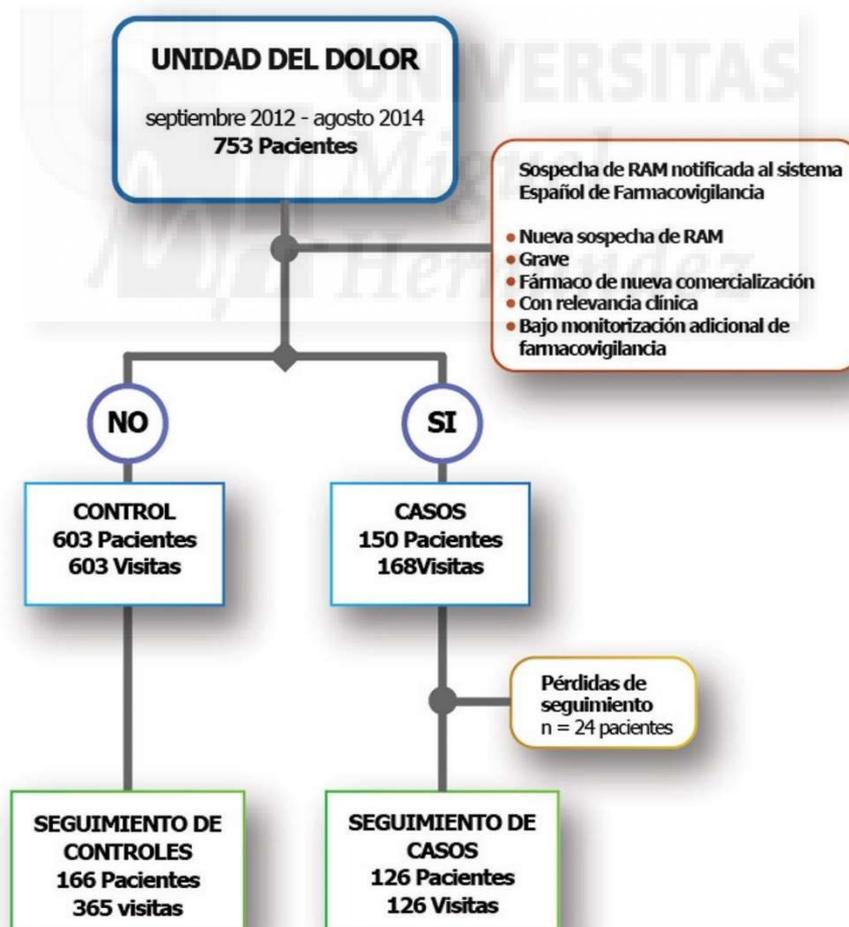


Figura 12. Diagrama de inclusión de los pacientes en el Sistema de Registro de EA de la UDO del HGUA y criterios seguidos para incluir a un paciente como control o caso.

Un total de 8304 pacientes fueron atendidos en la UDO del HGUA entre septiembre de 2012 y agosto de 2014, de los que 753 fueron incluidos en el estudio VigiDol. Durante estos 24 meses, los profesionales sanitarios de la UDO notificaron al SEFV-H un total de 168 sospechas de RAM, la mayor parte de las cuales se produjeron en mujeres (78%) y estuvieron relacionadas con fármacos opioides (71%).

4.1.2. Resultados del cuestionario

4.1.2.1. Población control vs. caso

Se analizaron los datos recogidos de los cuestionarios cumplimentados por los pacientes de los grupos control y caso, y los resultados se exponen en la Tabla 3.

(a) Resultados descriptivos

El porcentaje de mujeres en la población caso fue significativamente superior al porcentaje en la población control (77% vs. 63%, $p = 0.016$). No se encontraron diferencias significativas entre la edad de la población de los grupos caso y control (64 ± 11 vs. 66 ± 14 años).

Los cambios en tratamiento farmacológico causados por dolor fueron significativamente mayores en el grupo caso que en el grupo control (52% vs. 21%, $p < 0.001$). Del mismo modo, también fueron significativamente mayores las visitas a urgencias (50% vs. 18%, $p < 0.001$) y las hospitalizaciones (24% vs. 6%, $p < 0.001$) causadas por el dolor en el grupo caso que en el grupo control.

Sin embargo, cuando se analizaron los cambios en el tratamiento farmacológico (14% casos vs. 9% controles, $p = 0.059$), las visitas a urgencias (13% vs. 14%, $p = 0.899$) y las hospitalizaciones (8% vs. 7%, $p = 0.733$) que no fueron causadas por el dolor, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

(b) Resultados de efectividad

La intensidad del dolor fue significativamente mayor en los pacientes del grupo caso que en los del grupo control (EVA 67 ± 26 vs. 59 ± 30 mm, $p = 0.028$). No se encontraron diferencias significativas en el alivio del dolor alcanzado entre ambos grupos (EVA 33 ± 31 vs. 32 ± 29 mm). Tampoco se observaron diferencias significativas en la intensidad y alivio del dolor alcanzado por los pacientes de ambos grupos cuando se empleó la escala cualitativa Likert.

El análisis de la EVA-EuroQol mostró que no existen diferencias significativas entre la calidad de vida de los pacientes del grupo control y los del grupo caso (41 ± 25 vs. 42 ± 22 mm).

(c) Resultados de seguridad

Los pacientes de la UDO comunicaron durante el periodo de estudio un total de 4283 EA a través del cuestionario. La media de EA que comunicaron los pacientes en la consulta de la UDO fue significativamente mayor en el grupo caso que en el control (8 ± 6 vs. 5 ± 4 EA/paciente, $p < 0.001$).

Los EA más comúnmente comunicados por los pacientes fueron (Tabla 4):

- Grupo control: 23% (n= 683) desórdenes psiquiátricos (9% nerviosismo, 7% depresión y 7% insomnio), 19% (n= 576) del sistema nervioso (7% somnolencia, 6% mareos y 6% cefalea), 18% (n=544) generales (11% boca seca y 6% cambio de peso), 15% (n=461) gastrointestinales (9% estreñimiento y 4% náuseas), 12% (n=362) dermatológicos (6% piel seca y 2% prurito), 8% (n=210) del sistema reproductor (5% disminución deseo sexual y 3% impotencia sexual) y 5% (n=155) metabólicos (5% anorexia).
- Grupo caso: 21% (n= 270) desórdenes psiquiátricos (9% nerviosismo, 7% depresión y 5% insomnio), 18% (n= 239) del sistema nervioso (7% somnolencia, 6% mareos y 5% cefalea), 17% (n=217) generales (11% boca seca), 17% (n=212) gastrointestinales (10% estreñimiento y 5% náuseas), 15% (n=200) dermatológicos (7% piel seca y 5% prurito), 6% (n=82) del sistema reproductor (4% disminución deseo sexual y 2% impotencia sexual) y 5% (n=62) metabólicos (5% anorexia).

En el grupo control, el 2% de los pacientes anotaron, en el espacio en blanco del apartado de seguridad del cuestionario destinado para tal fin, que padecían el EA temblor y un 1% indicó inestabilidad. En el grupo caso, un 2% de los pacientes indicaron inestabilidad y un 1% temblor.

Tabla 4. Distribución de EA en los grupos control y caso; ordenados según el SOC de MedDRA de los EA más prevalente en ambas poblaciones.

| Evento adverso (PT ^{SOC}) | CONTROL n (%) | CASOS n (%) |
|-----------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Nerviosismo ^{PSI} | 263 (9) | 116 (9) |
| Depresión ^{PSI} | 212 (7) | 87 (7) |
| Insomnio ^{PSI} | 208 (7) | 67 (5) |
| Somnolencia ^{NER} | 194 (7) | 88 (7) |
| Mareos ^{NER} | 190 (6) | 83 (6) |
| Cefalea ^{NER} | 189 (6) | 65 (5) |
| Inestabilidad ^{NER} | 1 (0) | 2 (0) |
| Temblor ^{NER} | 2 (0) | 1 (0) |
| Boca seca ^{GRAL} | 340 (11) | 139 (11) |
| Cambio de peso ^{GRAL} | 170 (6) | 55 (4) |
| Edema ^{GRAL} | 44 (1) | 23 (2) |
| Estreñimiento ^{GAS} | 277 (9) | 125 (10) |
| Nauseas ^{GAS} | 132 (4) | 62 (5) |
| Vómitos ^{GAS} | 52 (2) | 25 (2) |
| Piel seca ^{DER} | 176 (6) | 95 (7) |
| Prurito ^{DER} | 116 (4) | 66 (5) |
| Enrojecimiento piel ^{DER} | 70 (2) | 39 (3) |
| Disminución deseo sexual ^{REP} | 134 (5) | 53 (4) |
| Impotencia sexual ^{REP} | 76 (3) | 29 (2) |
| Falta de apetito ^{MET} | 155 (5) | 62 (5) |
| Total | 3001 (100) | 1282 (100) |

* El superíndice de cada EA indica el SOC de MedDRA al que pertenece: ^{PSI}= Psiquiátrico, ^{NER}= Nervioso, ^{GRAL}= General, ^{GT}= Gastrointestinal, ^{DER}= Dermatológico, ^{REP}= Reproductivo.

(d) Resultados de las variables farmacológicas

La DDEM fue significativamente mayor en los pacientes del grupo caso frente a los del grupo control (139 ± 130 vs. 106 ± 99 mg/día, $p < 0.001$). Así mismo, la polifarmacia para el tratamiento del dolor fue significativamente mayor en los pacientes del grupo caso que en los del grupo control (65% vs. 34%, $p < 0.001$).

Tabla 3. Datos demográficos y clínico-terapéuticos relativos al dolor de los pacientes de los grupos control y caso.

| VARIABLES RELACIONADAS CON DOLOR | | CONTROL pacientes (n = 603) | CASOS pacientes (n = 150) | p-valor |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|
| CUESTIONARIO PACIENTES | Sexo (% Mujeres) | 63 | 77 * | 0.016 |
| | Edad (media ± DE ¹) | 64 ± 11 | 66 ± 14 | 0.489 |
| | Intensidad dolor (EVA, mm, media ± DE) | 59 ± 30 | 67 ± 26 * | 0.028 |
| | Alivio dolor (EVA, mm, media ± DE) | 33 ± 31 | 32 ± 29 | 0.872 |
| | Likert - Intensidad dolor (%) | | | 0.942 |
| | Ausente | 8 | 3 | |
| | Suave | 6 | 2 | |
| | Moderado | 25 | 31 | |
| | Intenso | 32 | 34 | |
| | Extremadamente intenso | 29 | 30 | |
| | Likert - Alivio dolor (%) | | | 0.129 |
| | Ausente | 30 | 20 | |
| | Suave | 12 | 22 | |
| | Moderado | 38 | 39 | |
| | Elevado | 11 | 15 | |
| | Extremadamente elevado | 9 | 4 | |
| | EVA-EuroQol (mm, media ± DE) | 41 ± 25 | 42 ± 22 | 0.597 |
| | Eventos adversos (media ± DE/paciente) | 5 ± 4 | 8 ± 6 ** | < 0.001 |
| Causado por dolor | | | | |
| Visitas a urgencias (%) | 18 | 50 ** | < 0.001 | |
| Hospitalización (%) | 6 | 24 ** | < 0.001 | |
| Cambio tratamiento farmacológico (%) | 21 | 52 ** | < 0.001 | |
| Causado por otros diagnósticos | | | | |
| Visitas a urgencias (%) | 14 | 13 | 0.899 | |
| Hospitalización (%) | 7 | 8 | 0.733 | |
| Cambio tratamiento farmacológico (%) | 9 | 14 | 0.059 | |
| RECOGIDAS POR MÉDICO | Sospecha de RAM notificada (total) | 0 | 168 ** | < 0.001 |
| | Polifarmacia fármacos dolor (%) | 34 | 65 ** | < 0.001 |
| | Dosis diaria equivalente de morfina (DDEM) (mg/día, media ± DE) | 106 ± 99 | 139 ± 130 ** | 0.005 |

* Pacientes casos vs. controles p < 0.05; ** p < 0.01.

¹DE: Desviación estándar.

4.1.2.2. Población caso vs. seguimiento de los casos

Se analizaron los datos recogidos de los cuestionarios cumplimentados por los pacientes de los grupos "caso" y "seguimiento de los casos", y los resultados se exponen en la Tabla 5.

(a) Resultados descriptivos

No se observaron diferencias significativas relativas al sexo (77% vs. 78%, $p= 0.889$) y edad (66 ± 14 vs. 64 ± 13 años, $p= 0.265$) entre el grupo caso y el grupo seguimiento de los casos, tal y como se esperaba.

Los cambios de tratamiento farmacológico y las visitas a urgencias cuya causa fue el dolor fueron significativamente mayores en el grupo caso que en el grupo seguimiento de los casos (52% vs. 36%, $p = 0.007$ y 50% vs. 37%, $p = 0.024$, respectivamente). No se encontró diferencia significativa en las hospitalizaciones (24% vs. 16%, $p = 0.109$) causadas por el dolor al comparar el grupo caso con el grupo seguimiento de los casos.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos cuando se analizaron los cambios de tratamiento farmacológico, las visitas a urgencias y las hospitalizaciones cuya causa no fue el dolor.

(b) Resultados de efectividad

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes del grupo caso y el seguimiento de dichos pacientes ni en la intensidad del dolor (EVA 66 ± 14 vs. 63 ± 27 mm, $p = 0.381$) ni en el alivio del dolor (EVA 32 ± 29 vs. 29 ± 29 mm, $p = 0.569$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la intensidad y alivio del dolor alcanzado por los pacientes de ambos grupos evaluados con la escala cualitativa Likert.

El resultado de la EVA-EuroQol mostró que no existían diferencias entre la calidad de vida de los pacientes de ambos grupos (42 ± 22 vs. 40 ± 25 mm, $p = 0.411$, caso vs. seguimiento de los casos respectivamente).

(c) Resultados de seguridad

La media de EA comunicados por los pacientes a través del apartado de seguridad del cuestionario fue significativamente mayor en el grupo caso que en grupo de seguimiento de los casos (8 ± 6 vs. 6 ± 3 EA/paciente, $p = 0.005$).

(d) Resultados de las variables farmacológicas

Las DDEM de los pacientes del grupo caso y los del grupo de seguimiento de los casos fueron similares (139 ± 130 vs. 118 ± 90 mg/día, $p = 0.580$). También fueron similares los porcentajes de polifarmacia para el tratamiento del dolor entre los pacientes del grupo caso y los del grupo de seguimiento de los casos (65% vs. 58%, $p = 0.275$).



Tabla 5. Datos demográficos y clínico-terapéuticos relativos al dolor de los pacientes de los grupos caso y seguimiento de los casos.

| VARIABLES RELACIONADAS CON DOLOR | | CASOS pacientes (n = 150) | CASOS Seguimiento pacientes (n = 126) | p-valor |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------|
| CUESTIONARIO PACIENTES | Sexo (% Mujeres) | 77 | 78 | 0.889 |
| | Edad (media ± DE ¹) | 66 ± 14 | 64 ± 13 | 0.265 |
| | Intensidad dolor (EVA, mm, media ± DE) | 67 ± 26 | 63 ± 27 | 0.381 |
| | Alivio dolor (EVA, mm, media ± DE) | 32 ± 29 | 29 ± 29 | 0.569 |
| | Likert - Intensidad dolor (%) | | | 0.909 |
| | Ausente | 3 | 3 | |
| | Suave | 2 | 8 | |
| | Moderado | 31 | 28 | |
| | Grave | 34 | 28 | |
| | Extremadamente grave | 30 | 31 | |
| | Likert - Alivio dolor (%) | | | 0.779 |
| | Ausente | 20 | 19 | |
| | Suave | 22 | 22 | |
| | Moderado | 39 | 47 | |
| | Elevado | 15 | 10 | |
| | Extremadamente elevado | 4 | 2 | |
| | EVA-EuroQol (mm, media ± DE) | 42 ± 22 | 40 ± 25 | 0.411 |
| | Eventos adversos (media ± DE/paciente) | 8 ± 6 | 6±3 ⁺⁺ | 0.005 |
| Causado por dolor | | | | |
| Visitas a urgencias (%) | 50 | 37 ⁺ | 0.024 | |
| Hospitalización (%) | 24 | 16 | 0.109 | |
| Cambio tratamiento farmacológico (%) | 52 | 36 ⁺⁺ | 0.007 | |
| Causado por otros diagnósticos | | | | |
| Visitas a urgencias (%) | 13 | 12 | 0.860 | |
| Hospitalización (%) | 8 | 6 | 0.641 | |
| Cambio tratamiento farmacológico (%) | 14 | 13 | 0.867 | |
| RECOGIDAS POR MÉDICO | Sospecha de RAM notificada (total) | 168 | 0 ⁺⁺ | < 0.001 |
| | Polifarmacia fármacos dolor (%) | 65 | 58 | 0.275 |
| | Dosis diaria equivalente de morfina (DDEM) (mg/día, media ± DE) | 139 ± 130 | 118 ± 90 | 0.580 |

⁺ Pacientes casos vs. seguimiento de los casos p< 0.05; ⁺⁺ p< 0.01.

¹DE: Desviación estándar.

4.1.2.3. Población control vs. caso vs. seguimiento de los casos

Se analizaron los datos recogidos de los cuestionarios cumplimentados por los pacientes de los grupos control, caso y seguimiento de los casos, y los resultados se exponen en la Tabla 6. Al comparar los tres grupos de pacientes, se observó que los EA por paciente, los cambios de tratamiento farmacológico y las visitas a urgencias causados por dolor mostraban diferencias significativas.



Tabla 6. Datos demográficos y clínico-terapéuticos relativos al dolor de los pacientes de los grupos control, caso y seguimiento de los casos.

| VARIABLES RELACIONADAS CON DOLOR | | CONTROL pacientes (n = 603) | CASOS pacientes (n = 150) | CASOS Segui- miento pacientes (n = 126) |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| CUESTIONARIO PACIENTES | Sexo (% Mujeres) | 63 | 77 ** | 78 |
| | Edad (media ± DE ¹) | 64 ± 11 | 66 ± 14 | 64 ± 13 |
| | Intensidad dolor (EVA, mm, media ± DE) | 59 ± 30 | 67 ± 26 * | 63 ± 27 |
| | Alivio dolor (EVA, mm, media ± DE) | 33 ± 31 | 32 ± 29 | 29 ± 29 |
| | Likert - Intensidad dolor (%) | | | |
| | Ausente | 8 | 3 | 3 |
| | Suave | 6 | 2 | 8 |
| | Moderado | 25 | 31 | 28 |
| | Grave | 32 | 34 | 28 |
| | Extremadamente grave | 29 | 30 | 31 |
| | Likert - Alivio dolor (%) | | | |
| | Ausente | 30 | 20 | 19 |
| | Suave | 12 | 22 | 22 |
| | Moderado | 38 | 39 | 47 |
| | Elevado | 11 | 15 | 10 |
| | Extremadamente elevado | 9 | 4 | 2 |
| | EVA-EuroQol (mm, media ± DE) | 41 ± 25 | 42 ± 22 | 40 ± 25 |
| | Eventos adversos (media ± DE/paciente) | 5 ± 4 | 8 ± 6 **** | 6 ± 3 |
| Causado por dolor | | | | |
| Visitas a urgencias (%) | 18 | 50 *** | 37 | |
| Hospitalización (%) | 6 | 24 ** | 16 | |
| Cambio tratamiento farmacológico (%) | 21 | 52 **** | 36 | |
| Causado por otros diagnósticos | | | | |
| Visitas a urgencias (%) | 14 | 13 | 12 | |
| Hospitalización (%) | 7 | 8 | 6 | |
| Cambio tratamiento farmacológico (%) | 9 | 14 | 13 | |
| RECOGIDAS POR MÉDICO | Sospecha de RAM notificada (total) | 0 | 168 **** | 0 |
| | Polifarmacia fármacos dolor (%) | 34 | 65 ** | 58 |
| | Dosis diaria equivalente de morfina (mg/día, media ± DE) | 106 ± 99 | 139 ± 130 ** | 118 ± 90 |

* Pacientes casos vs. controles p < 0.05; ** p < 0.01

+ Pacientes casos vs. seguimiento de los casos p < 0.05; ++ p < 0.01

¹ DE: Desviación estándar.

4.1.2.4. Población control vs. seguimiento de los controles

Se analizaron los datos recogidos de los cuestionarios cumplimentados por los pacientes de los grupos control y seguimiento de los controles, y los resultados se exponen en la Tabla 7.

Durante los 24 meses del estudio se realizó el seguimiento de 166 pacientes del grupo control con el objetivo de comprobar si el sistema implantado en la UDO de registro de EA permitía mejorar el perfil de seguridad de los pacientes, además de optimizar la detección de sospechas de RAM. Los 166 pacientes a los que se les hizo el seguimiento realizaron 365 visitas, repartidas en el tiempo de la siguiente forma: 166 segundas visitas, 92 terceras, 57 cuartas, 29 quintas y hasta 21 sextas visitas.

El porcentaje de mujeres y la edad de ambos grupos fue similar, como era de esperar. No se encontraron diferencias significativas en la intensidad de dolor entre los controles y sus seguimientos, ni utilizando la escala EVA ni con la escala cualitativa Likert. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el alivio del dolor entre ambos grupos.

El análisis de la EVA-EuroQol mostró que sí existía diferencia significativa entre la calidad de vida de los pacientes del grupo control y sus seguimientos (41 ± 25 vs. 45 ± 23 mm; p-valor= 0.042). Además, la media de EA comunicados por los pacientes a través del cuestionario fue significativamente mayor en el grupo de los controles que en sus seguimientos (5 ± 4 vs. 4 ± 3 EA/paciente, p = 0.038).

No se encontraron diferencias en la DDEM ni el porcentaje de polifarmacia entre los pacientes controles y sus seguimientos. Tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos en la frecuentación sanitaria causada o no por el dolor.

Tabla 7. Datos demográficos y clínico-terapéuticos relativos al dolor de los pacientes de los grupos control y seguimiento de los controles.

| VARIABLES RELACIONADAS CON DOLOR | | CONTROL pacientes (n = 603) | CONTROL Seguimiento pacientes (n = 166) |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| CUESTIONARIO PACIENTES | Sexo (% Mujeres) | 63 | 70 |
| | Edad (media ± DE ¹) | 64 ± 11 | 65 ± 12 |
| | Intensidad dolor (EVA, mm, media ± DE) | 59 ± 30 | 58 ± 26 |
| | Alivio dolor (EVA, mm, media ± DE) | 33 ± 31 | 32 ± 28 |
| | Likert - Intensidad dolor (%) | | |
| | Ausente | 8 | 8 |
| | Suave | 6 | 8 |
| | Moderado | 25 | 27 |
| | Grave | 32 | 39 |
| | Extremadamente grave | 29 | 18 |
| | Likert - Alivio dolor (%) | | |
| | Ausente | 30 | 27 |
| | Suave | 12 | 22 |
| | Moderado | 38 | 35 |
| | Elevado | 11 | 11 |
| | Extremadamente elevado | 9 | 5 |
| | EVA-EuroQol (mm, media ± DE) | 41 ± 25 | 45 ± 23 * |
| | Eventos adversos (media ± DE/paciente) | 5 ± 4 | 4 ± 3 * |
| Causado por dolor | | | |
| Visitas a urgencias (%) | 18 | 12 | |
| Hospitalización (%) | 6 | 3 | |
| Cambio tratamiento farmacológico (%) | 21 | 16 | |
| Causado por otros diagnósticos | | | |
| Visitas a urgencias (%) | 14 | 7 | |
| Hospitalización (%) | 7 | 4 | |
| Cambio tratamiento farmacológico (%) | 9 | 5 | |
| RECOGIDAS POR MÉDICO | Sospecha de RAM notificada (total) | 0 | 0 |
| | Polifarmacia fármacos dolor (%) | 34 | 32 |
| | Dosis diaria equivalente de morfina (mg/día, media ± DE) | 106 ± 99 | 102 ± 94 |

* Pacientes controles vs. seguimientos de los controles p< 0.05; ** p< 0.01

¹DE: Desviación estándar

4.1.3. Resultados de las sospechas de RAM

4.1.3.1. Sospechas de RAM notificadas

Durante los 24 meses del estudio, en la UDO del HGUA se notificaron al SEFV-H un total de 168 sospechas de RAM (4% del total de los EA comunicados por los pacientes en este estudio). Dieciocho pacientes sufrieron más de una RAM en este periodo, de los cuales diecisiete sufrieron dos RAM y sólo un paciente sufrió tres.

Todas las sospechas de RAM que se recogieron en la UDO fueron notificadas mediante las tarjetas amarillas del Programa de Tarjeta Amarilla del SEFV-H. Cada tarjeta amarilla podía contener más de una reacción adversa, así como con más de un fármaco sospechoso, como es el proceso habitual.

Se notificaron un total de 64 sospechas de RAM en la UDO del HGUA durante los 24 meses previos al estudio (1 de septiembre 2010 y 31 de agosto 2012), es decir, un tercio menos que las 168 sospechas de RAM notificadas durante el estudio VigiDol.

4.1.3.2. Algoritmo de causalidad de Naranjo

En el presente estudio se analizó para cada tarjeta amarilla remitida al SEFV-H, la RAM con mayor puntuación en el algoritmo de Naranjo y el fármaco sospechoso asociado a la misma. De esta forma, de las 168 notificaciones mediante tarjetas amarillas, se analizaron 168 sospechas de RAM y 168 fármacos sospechosos.

La evaluación de causalidad con el algoritmo de Naranjo mostró que un 64% de las sospechas de RAM eran "posibles" y un 36% "probables". No se encontraron sospechas de RAM probadas ni dudosas. Un 20% de las RAM no se pudieron valorar con el algoritmo al no disponer de la información que se requería para realizar la evaluación de causalidad. Dichos resultados se muestran en la Tabla 8.

4.1.3.3. Análisis de variables farmacológicas

La mayor parte de las sospechas de RAM fueron tipo A (93%) y no graves (59%). Como medida para resolver la RAM, a un 90% de los pacientes con sospecha de RAM se les retiró el fármaco sospechoso, mientras que tan sólo en un 5% de los casos la RAM se resolvió reduciendo la dosis del fármaco sospechoso. Un 3% de los pacientes resolvieron la RAM al cambiar la forma genérica del fármaco sospechoso por una forma comercial y un 2% la resolvieron sin realizar ninguna acción sobre el fármaco sospechoso. Respecto a la recuperación de los pacientes tras padecer una RAM, el 93% de ellos se recuperaron totalmente sin ninguna secuela. Un 6% de los casos se recuperaron de la RAM con

alguna secuela y se perdió el seguimiento de un 1% de los mismos. Ninguna de las RAM recogidas en este estudio causaron la muerte. El diagnóstico más común de los pacientes que sufrieron una sospecha de RAM fue lumbalgia (80%) y las comorbilidades asociadas más comunes fueron ansiedad (62%) y depresión (38%). Respecto al tipo de dolor, un 24% presentó dolor nociceptivo, un 61% dolor tipo mixto y 24% neuropático.

Tras el análisis de los datos clínicos de cada paciente del grupo caso, en un 48% la aparición de la sospecha de RAM se produjo debido a la prescripción de un nuevo fármaco para el tratamiento del dolor (que se consideró como el fármaco sospechoso); en un 15% de los pacientes la aparición de la RAM se consideró dosis dependiente; en un 20% las causas fueron otros fármacos no relacionados con el dolor que se sumaron a las prescripciones del paciente o efectos clínicos concomitantes como las interacciones farmacológicas; y en un 17% de los casos, la información no estaba disponible para discernir la causa de la aparición de la RAM.

Las sospechas de RAM que se notificaron con más frecuencia en nuestro estudio, clasificadas por el SOC, estaban relacionadas en el 26% de los casos con el sistema nervioso, 16% con desórdenes psiquiátricos, 12% con desórdenes gastrointestinales, en otro 12% con desórdenes generales, 11% con desórdenes dermatológicos, 8% con el sistema reproductor y en el 15% con otros sistemas.

Con el fin de comprobar la normalidad de la información recogida en nuestro estudio, se solicitaron a la SEFV-H los datos de las RAM notificadas asociadas a fármacos opioides a nivel estatal durante el periodo de estudio. La SEFV-H registró durante 2 años un total de 2364 sospechas de RAM relacionadas con fármacos opioides que sufrieron 1500 pacientes. Estos datos fueron comparados con los recogidos en nuestro estudio, comprobándose que la distribución de sospechas de RAM clasificadas por SOC era muy similar entre la población de nuestro estudio y los datos obtenidos a nivel estatal, a excepción de los desórdenes gastrointestinales que fueron el doble a nivel estatal, y los desórdenes del sistema reproductor que fueron ocho veces más frecuentes en nuestro estudio. Además, en nuestro estudio se recogieron un 9% (n=13) de sospechas de RAM que no se encontraron previamente descritas en las FT de CIMA-AEMPS, el 85% de las cuales las sufrieron mujeres (Tabla 8).

Tabla 8. Sospechas de RAM notificadas en la UDO del HGUA comparadas con los datos del SEFV-H a nivel nacional para el mismo periodo de tiempo.

| Clasificación por sistema (SOC) | España ¹ | | UDO del HGUA | | | | | | | |
|---------------------------------|---------------------|----|----------------------------|-----------|-------------------------------------|-----------|-----------|---------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| | Sospecha de RAM (%) | | Aparición ² (%) | | Causalidad Naranjo ³ (%) | | Grave (%) | MR ⁴ (%) | R ⁵ (%) | Sospechas de RAM |
| | | | N | D | PO | PR | Sí | RFS | RT | |
| Sistema nervioso | 24 | 26 | 25 | 35 | 14 | 13 | 34 | 23 | 24 | 1 movimiento Jacobsiano, pregabalina |
| Psiquiátrico | 11 | 16 | 16 | 27 | 13 | 4 | 45 | 15 | 18 | 1 pesadillas, morfina |
| Gastrointestinal | 28 | 12 | 17 | 4 | 10 | 5 | 30 | 15 | 14 | 1 caries, fentanilo |
| General | 10 | 12 | 9 | 15 | 8 | 4 | 60 | 11 | 11 | 1 hiponatremia, pregabalina |
| Dermatológico | 11 | 11 | 15 | 8 | 10 | 2 | 26 | 10 | 11 | 1 Alopecia, oxicodona |
| Sistema reproductor | <1 | 8 | 2 | 4 | 2 | 1 | 23 | 3 | 3 | 1 disfunción eréctil, Tramadol; 1 anorgasmia, Oxicodona; 1 menorragia, tapentadol |
| Respiratorio | 3 | 3 | 5 | 0 | 2 | 1 | 80 | 4 | 4 | 1 estridor laríngeo, tapentadol |
| Cardiaco | 1 | 2 | 1 | 8 | 0 | 2 | 100 | 2 | 2 | 1 síncope, lacosamida |
| Músculo-esquelético | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 75 | 1 | 1 | 1 calambre muscular, tramadol |
| Hepatobiliar | <1 | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 100 | 1 | 1 | 2 incremento bilirrubina, tapentadol |
| Vascular | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 100 | 1 | 1 | - |
| Sistema inmunológico | <1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 100 | 1 | 0 | - |
| Renal | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 50 | 1 | 1 | - |
| Hematológico | <1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 100 | 1 | 0 | - |
| Ocular | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 100 | 1 | 1 | - |
| Total | | | 48 | 15 | 64 | 36 | 41 | 90 | 93 | 13 |

¹Datos nacionales del SEFV-H. ²Causa de aparición de la RAM: fármaco sospechoso es un fármaco de nueva prescripción (N) o dosis dependiente (DD). ³Algoritmo de Naranjo (posible [PO], probable [PR]). ⁴Medida para resolver la RAM es la retirada del fármaco sospechosos (MR/RFS). ⁵Resultado de la RAM recuperación total (R/RT), datos de 135 pacientes debido a falta de información para realizar el algoritmo de causalidad.

(a) *Interacciones farmacológicas*

Las interacciones farmacológicas potenciales (IFP) entre el tratamiento opioide y los fármacos concomitantes relacionados con el dolor se muestran en la Tabla 9. Analizando los tratamientos farmacológicos de los 150 pacientes con sospechas de RAM notificadas se encontraron 295 IFP, la mayor parte relacionadas con pregabalina (n=96), seguida de gabapentina (n=57) y duloxetina (n=53). Los opioides que asociaron un mayor número de IFP fueron tramadol (n=87), oxicodona (n=73) y tapentadol (n=68), suponiendo estos tres fármacos opioides el 77% de todas las IFP.

Tabla 9. Interacciones farmacológicas potenciales entre el tratamiento opioide y los fármacos concomitantes relacionados con el dolor en los pacientes con sospechas de RAM notificadas a SEFV-H.

| | | OPIOIDES | | | | | | | TOTAL |
|-----------------------|---------------|----------|-----------|------------|-----------|---------|--------------|--------------|-------|
| | | TRAMADOL | OXICODONA | TAPENTADOL | FENTANILO | MORFINA | BUPRENORFINA | HIDROMORFONA | |
| FÁRMACOS COADYUVANTES | PREGABALINA | 26 | 29 | 17 | 14 | 2 | 3 | 5 | 96 |
| | GABAPENTINA | 18 | 10 | 17 | 4 | 3 | 2 | 3 | 57 |
| | DULOXETINA | 12 | 15 | 10 | 8 | 4 | 3 | 1 | 53 |
| | LACOSAMIDA | 4 | 9 | 6 | 6 | - | 1 | - | 26 |
| | DIAZEPAM | 8 | 6 | 10 | 2 | - | - | - | 26 |
| | BACLOFENO | 13 | 3 | 4 | 3 | 1 | - | - | 24 |
| | ZOLPIDEM | 4 | 1 | 3 | 1 | - | - | - | 9 |
| | SULPIRIDA | 1 | - | 1 | - | - | - | - | 2 |
| | LEVETIRACETAM | 1 | - | - | - | - | - | - | 1 |
| | OXCARBAZEPINA | - | - | - | - | 1 | - | - | 1 |
| | TOTAL | 87 | 73 | 68 | 38 | 11 | 9 | 9 | 295 |

(b) Fármacos asociados a las sospechas de RAM

De las 168 sospechas de RAM encontradas en el presente estudio, 149 RAM estaban relacionadas con el tratamiento farmacológico para el dolor. Las otras 19 sospechas de RAM no estaban relacionadas con el tratamiento para el dolor por lo que fueron excluidas del análisis que se muestra en la Tabla 10.

Los porcentajes de prescripción de opioides en la UDO durante los 24 meses del estudio fueron: 25% fentanilo, 17% tramadol/paracetamol, 16% oxicodona/naloxona, 13% oxicodona, 9% tramadol, 7% tapentadol, 7% morfina, 6% buprenorfina y 2% hidromorfona. La mayor parte de los pacientes tenían prescrito más de un opioide para el tratamiento del dolor, concretamente un 41% de los pacientes tenían prescritos dos opioides, y hasta un 31% tenían prescritos tres.

Un 89% de los pacientes tenían prescritos, junto con el tratamiento opioide, fármacos concomitantes relacionados con el tratamiento del dolor. En particular, un 30% de los pacientes tomaban analgésicos (paracetamol, AINE o metamizol), un 63% antiepilépticos (un 26% tomaban dos antiepilépticos), un 37% ansiolíticos (un 21% tomaban dos ansiolíticos) y un 36% antidepresivos.

Las sospechas de RAM notificadas se clasificaron según su frecuencia en la FT del fármaco sospechoso, siendo el 36% reacciones adversas frecuentes, 21% poco frecuentes, 18% muy frecuentes, 12% de frecuencia desconocida y 4% raras. El 9% de las RAM no estaban descritas en las FT de los fármacos sospechosos (indicadas en la última columna de la Tabla 10). La frecuencia de aparición de las RAM poco frecuentes y raras en nuestro estudio fue, en general, superior a la estimada en la FT de los fármacos.

Las sospechas de RAM recogidas asociadas a fármacos analgésicos, incluyendo opioides, representaron la mayor parte (71%). El fármaco que se asoció a más sospechas de RAM fue el tapentadol, que supuso un 20% del total, seguido de la naloxona (13%) y del fentanilo (11%). Un 20% de las sospechas de RAM fueron atribuidas a los fármacos antiepilépticos, principalmente a pregabalina (12%).

Las sospechas de RAM cuya evaluación de causalidad con el algoritmo de Naranjo fue "probable" supusieron el 36% (n=49) del total de RAM y se han resaltado en negrita en la Tabla 10.

Las interacciones farmacológicas se produjeron entre los fármacos antiepilépticos, los antidepresivos y los opioides, estando en su mayor parte relacionadas con efectos

cognitivos. En la Tabla 10 se indican las interacciones que podrían justificar la sospecha de RAM.

Comparando las sospechas de RAM recogidas en nuestro estudio con las notificadas al SEFV-H a nivel estatal durante los 24 meses del estudio, se puede afirmar que los porcentajes de RAM notificadas por fármaco son similares en general. Las diferencias se encontraron en:

- Las notificaciones cuyo fármaco sospechoso fue el tramadol, que fueron cuatro veces más a nivel estatal que en nuestro estudio.
- Las notificaciones cuyo fármaco sospechoso fue el tapentadol, que fueron tres veces menos a nivel estatal que en nuestro estudio.
- Las notificaciones cuyo fármaco sospechoso fue la pregabalina, que fueron seis veces menos a nivel estatal que en nuestro estudio.



Tabla 10. Fármacos opioides y concomitantes para el tratamiento del dolor implicados en las sospechas de RAM notificadas al SEFV-H.

| Grupo (código ATC) | Fármaco sospechoso (% de Prescripción) | DDEM ¹ (mg/día) | Sospechas de RAM (%) | | RAM ^{3,4,5} (frecuencia en la FT del fármaco; SOC de MedDRA) | IF ⁶ |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| | | | UIDO- HGUA | SEFV ² | | |
| Analgésicos | | | | | | |
| Analgésico Opiode Escalón II N02A-X | Tramadol (9%) | 79 | 6 | 4 | F: 1 sudoración ^D , 2 edema ^G , 1 mareos ^{N1} , 1 somnolencia ^N PC: 1 prurito ^D R: 1 tensión mandibular ^N , 1 ansiedad ^{P1} NO FT: 1 calambre muscular ^M | |
| | Tramadol/Paracetamol (17%) | 89 | 5 | 23 | ME: 3 mareos ^N E: 1 boca seca ^{GT} PC: 2 astenia ^G R: 1 hipertensión sistólica ^V NO FT: 1 disfunción eréctil ^R | |
| Analgésico Opiode Escalón III N02A | Tapentadol (7%) | 127 | 20 | 7 | ME: 3 Cefalea ^{N2} , 3 somnolencia ^{N2} E: 5 Pesadillas ^{P2} , 1 ansiedad ^P , 1 insomnio ^P , 2 dispepsia ^{GT} , 1 diarrea ^{GT} , 1 sofoco ^D , 2 prurito ^D , 2 alucinaciones ^P PF: 1 dolor abdominal ^{GT1} , 1 alteración de la percepción ^N , 1 dolor de pecho ^R FD: 1 mialgia ^M , 1 alteración memoria ^{N1} NO FT: 2 bilirrubina elevada ^{H1} , 1 menorragia ^R , 1 estridor laríngeo ^{RE} | |
| | Oxicodona/Naloxona (16%) | 115 | 11 | 10 | F: 2 diarrea ^{GT1} , 1 vómitos ^{GT1} , 1 náuseas ^{GT1} , 1 somnolencia ^N , 1 mareos ^{N1} , 1 astenia ^G , 1 hiperhidrosis ^D PF: 1 desorientación ^P , 1 edema ^G , 1 disnea ^{RE} FD: 2 úlceras orales ^{GT2} , 2 disfunción eréctil ^{R1} NO FT: 1 anorgasmia ^R , 1 alopecia ^D | + Tramadol: Mareos, desorientación |
| | Fentanilo (25%) | 170 | 11 | 5 | F: 1 cefalea ^N , 1 sequedad de mucosas ^{GT} , 1 reacción eritematosa ^D , 1 mareos ^N PF: 1 euforia ^{P1} , 1 úlceras orales ^{GT} , 1 erupciones cutáneas ^{D1} , 2 disfunción eréctil ^R , 1 prurito ^{D1} , 1 hipotensión ^{V1} FD: 2 alucinaciones ^P , 2 edema ^{G1} NO FT: 1 caries ^{GT} | |
| | Buprenorfina (6%) | 155 | 7 | 8 | ME: 1 mareos ^N , 4 prurito ^D PF: 1 somnolencia ^{N1} , 3 desorientación ^P , 1 agitación ^{P1} FD: 1 reacción eritematosa ^D | + Escitalopram: Somnolencia |

| | | | | | | |
|------------------------------------|-----------------------------|-----|----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| | Morfina (7%) | 46 | 4 | 2 | F: 2 somnolencia ^N , 1 mareos ^N FD: 1 alteraciones del sueño ^P , 1 desorientación ^P NO FT: 1 pesadillas ^P | |
| | Hidromorfona (2%) | 292 | 4 | 1 | MF: 1 náuseas ^{GT1} F: 2 disnea ^{RE1} , 1 edema ^G PF: 2 disfunción eréctil ^{R1} | |
| | Oxicodona (13%) | 103 | 2 | 1 | MF: 1 náuseas ^{GT} PF: 2 síncope ^N | |
| | Fentanilo liberación rápida | 150 | 1 | 1 | MF: 1 cefalea ^{N1} | |
| Concomitantes | | | | | | |
| Antiepiléptico N03A | Pregabalina | 134 | 12 | 2 | MF: 2 somnolencia ^{N1} , 4 mareos ^{N1} , 1 cefalea ^N F: 2 desorientación ^{P1} , 1 insomnio ^P , 1 caída (fractura pelvis) ^G PF: 2 prurito ^D , 1 astenia ^{G1} R: 1 retención urinaria ^{RN} FD: 1 bradipsiquia ^{N1} NO FT: 1 movimientos jacobsonianos ^{N1} , 1 hiponatremia ^{G1} | + Oxidodona: Somnolencia, desorientación, bradipsiquia + Fentanilo: Mareos |
| | Lacosamida | 353 | 3 | 1 | MF: 1 mareos ^N , 1 cefalea ^N F: 1 vómitos ^{GT} , 1 prurito ^D NO FT: 1 síncope ^{C1} | |
| | Gabapentina | 124 | 3 | 1 | MF: 1 somnolencia ^N , 1 mareos ^{N1} F: 1 dispepsia ^{GT} , 1 visión borrosa bilateral ^{O1} FD: 1 mioclonias ^{N1} | + Tapentadol: Somnolencia + Buprenorfina: Mareos |
| | Levetiracetam | | 1 | <1 | FD: 1 Leucopenia ^{HE} | |
| | Oxcarbazepina | 80 | 1 | 0 | FD: 1 Fiebre ^{G1} | |
| Psicoléptico Antipsicótico N05A | Sulpirida | 103 | 1 | 0 | PF: 1 temblor orofacial ^{N1} | |
| Psicoléptico Ansiolítico N05B/C | Diazepam | 166 | 1 | <1 | FD: 1 desmayo ^G | |
| | Zolpidem | 191 | 1 | <1 | F: 2 somnolencia ^N | + Fentanilo: Somnolencia |
| Psicoanaléptico Antidepresivo N06A | Duloxetina | 104 | 5 | <1 | F: 2 agitación ^P , 1 dispepsia ^{GT} PF: 1 retención urinaria ^{RN} , 1 taquicardia ^{C1} , 1 hipertensión arterial ^{V1} R: 1 Psicosis | + Fentanilo: Agitación |
| Relajante muscular M03BX | Baclofeno | | 1 | 0 | F: 1 náuseas ^{GT} | |

¹Dosis diaria equivalente de morfina (DDEM, mg/día, media). ²Datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H). ³Frecuencia en la FT del fármaco: muy frecuente (MF, $\geq 1/10$), frecuentes (F, $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (PF, $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (R, $\geq 1/10000$ and $< 1/1000$) y frecuencia desconocida (FD, no puede estimarse a partir de los datos disponibles). ⁴Superíndice de la RAM indica el SOC al que pertenece: C = Cardíaco, D = Dermatológico, G = General, GT = Gastrointestinal, HE = Hematológico, H= Hepatobiliar, M = Musculoesquelético, N = Nervioso, O = Ocular, P = Psiquiátrico, RN = Renal, R = Reproductivo, RE = Respiratorio, V = Vascular. ⁵RAM cuya evaluación de causalidad con el algoritmo de Naranjo es "probable" se han marcado en negrita y un superíndice indica el número de RAM que son "probable". ⁶Interacción farmacológica (IF): Fármaco que interacciona con el fármaco sospechoso de la RAM y la reacción implicada en la interacción

4.2. SUBESTUDIO FARMACOGENÉTICO

4.2.1. Selección de la población

Entre el 1 de septiembre de 2012 y el 31 de agosto de 2014, se reclutaron en el estudio VigiDol un total de 150 pacientes con tratamiento opioide a largo plazo para el DCNO y al menos una notificación de sospecha de RAM a la SEFV-H. De estos pacientes, 72 fueron incluidos en el subestudio farmacogenético entre junio de 2016 y junio de 2017, en el que se estudió el SNP A118G del gen *OPRM1* y el SNP G472A del gen *COMT*. Es decir, aproximadamente el 50% de los pacientes reclutados en el estudio observacional, aceptaron participar en el subestudio y se les recogió la correspondiente muestra de saliva. Estos 72 pacientes configuraron el grupo "caso" para el subestudio. En la Figura 13 se muestra el diagrama de inclusión de los pacientes.



Figura 13. Diagrama de inclusión de los pacientes en el subestudio farmacogenético.

La selección de la población control se basó en seleccionar el doble de pacientes "caso" (n=144 "controles") que cumplieran con los criterios de inclusión y que mantuvieran la misma proporción de fármacos opioides prescritos que en la población "caso". Los porcentajes de prescripción en la población caso y control fueron: 53% prescripción de morfina, fentanilo y tramadol; 33% prescripción de tapentadol; y 14% prescripción de oxycodona.

4.2.2. Resultados del cuestionario

Se analizaron los datos recogidos de los cuestionarios cumplimentados por los pacientes incluidos en el subestudio farmacogenético, y los resultados se exponen en la Tabla 11.

(a) Resultados descriptivos

El porcentaje de mujeres en la población caso fue significativamente superior al porcentaje en la población control (78% vs. 60%, $p = 0.014$). Las medias de las edades de la población del grupo caso y la del grupo control son similares (66 ± 14 vs. 65 ± 13 años).

Los cambios de tratamiento farmacológico cuya causa fue el dolor fueron significativamente mayores en el grupo caso que en el grupo control (35% vs. 15%, $p = 0.003$). Del mismo modo, también fueron significativamente mayores en el grupo caso que en el grupo control las visitas a urgencias (35% vs. 14%, $p = 0.003$) y las hospitalizaciones (14% vs. 3%, $p = 0.008$) causadas por el dolor. Sin embargo, cuando se analizaron los cambios de tratamiento farmacológico, las visitas a urgencias y las hospitalizaciones que no fueron causadas por el dolor, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

(b) Resultados de efectividad

La intensidad del dolor fue significativamente mayor en los pacientes del grupo caso que en los del grupo control evaluando con la escala EVA (EVA 65 ± 28 vs. 57 ± 25 mm, $p = 0.030$) y con la escala categórica Likert ($p < 0.001$). No se encontraron diferencias significativas en el alivio de dolor alcanzado entre ambos grupos utilizando la escala EVA, ni tampoco utilizando la escala cualitativa Likert. El resultado de la EVA-EuroQol mostró diferencias significativas entre la calidad de vida de los pacientes del grupo caso y los del grupo control (41 ± 23 vs. 49 ± 23 mm; $p = 0.017$).

(c) Resultados de seguridad

Los 72 pacientes incluidos en el grupo caso del subestudio comunicaron mediante el apartado de seguridad del cuestionario un total de 584 EA. La media de EA comunicados por los pacientes fue significativamente mayor en el grupo caso que en el control (7 ± 4 vs. 4 ± 3 EA/paciente, $p < 0.001$).

(d) Resultados de las variables farmacológicas

La DDEM fue significativamente mayor en los pacientes del grupo caso que en los del grupo control (126 ± 111 vs. 68 ± 76 mg/día, $p < 0.001$); así como la polifarmacia en el tratamiento farmacológico para el dolor (82% vs. 40%, $p < 0.001$).



Tabla 11. Datos demográficos y clínico-terapéuticos relativos al dolor de los pacientes de los grupos caso y control del subestudio farmacogenético.

| VARIABLES RELACIONADAS CON DOLOR | | CONTROL pacientes (n = 144) | CASO pacientes (n = 72) | p-valor |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| CUESTIONARIO PACIENTES | Sexo (% Mujeres) | 60 | 78 * | 0.014 |
| | Edad (media ± DE) | 65 ± 13 | 66 ± 14 | 0.483 |
| | Intensidad dolor (EVA, mm, media ± DE) | 57 ± 25 | 65 ± 28 * | 0.030 |
| | Alivio dolor (EVA, mm, media ± DE) | 39 ± 30 | 35 ± 31 | 0.459 |
| | Likert - Intensidad dolor (%) | | ** | < 0.001 |
| | Ausente | 8 | 3 | |
| | Suave | 22 | 1 | |
| | Moderado | 36 | 32 | |
| | Grave | 30 | 32 | |
| | Extremadamente grave | 4 | 32 | |
| | Likert - Alivio dolor (%) | | | 0.946 |
| | Ausente | 17 | 20 | |
| | Suave | 26 | 20 | |
| | Moderado | 35 | 40 | |
| | Elevado | 16 | 14 | |
| | Extremadamente elevado | 6 | 6 | |
| | EVA-EuroQol (mm, media ± DE) | 49 ± 23 | 41 ± 23 | 0.017 |
| | Eventos adversos (media ± DE/paciente) | 4 ± 3 | 7 ± 3 ** | < 0.001 |
| Causado por dolor | | | | |
| Visitas a urgencias (%) | 14 | 35 ** | 0.003 | |
| Hospitalización (%) | 3 | 14 ** | 0.008 | |
| Cambio tratamiento farmacológico (%) | 15 | 35 ** | 0.003 | |
| Causado por otros diagnósticos | | | | |
| Visitas a urgencias (%) | 13 | 15 | 0.681 | |
| Hospitalización (%) | 5 | 11 | 0.279 | |
| Cambio tratamiento farmacológico (%) | 10 | 20 | 0.089 | |
| RECOGIDAS POR MÉDICO | Sospecha de RAM notificada (total) | 0 | 72 ** | < 0.001 |
| | Polifarmacia fármacos dolor (%) | 40 | 82 ** | < 0.001 |
| | Dosis diaria equivalente de morfina (DDEM) (mg/día, media ± DE) | 68 ± 76 | 126 ± 111 ** | < 0.001 |

* Pacientes casos vs. controles p< 0.05; ** p< 0.01

4.2.3. Distribución genotípica y alélica de los SNP

Respecto a la prevalencia de los SNP, las frecuencias alélicas encontradas en las poblaciones caso y control del subestudio para el SNP A118G del gen *OPRM1* y SNP G472A del gen *COMT*, fueron similares a la frecuencias encontradas en la población caucásica obtenidas de las bases de datos "dbSNP - *National Center for Biotechnology Information - US National Library of Medicine National Institutes of Health*"(Sherry et al., 2001) y "1000 Genomes Browser"(Clarke et al., 2012), tal y como se muestran en las Tablas 12 y 13.

Se comprobó que la distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas de los dos SNP estudiados en las poblaciones caso y control no rechaza el EHW, mostrando el test realizado con el programa estadístico R valores de p-valor superiores a 0.05 en ambos SNP (Tablas 12 y 13).

4.2.3.1. Control vs. caso

Como se puede observar en las Tablas 12 y 13, no se encontraron diferencias significativas en las distribuciones alélicas ni genotípicas entre los grupos control y caso para ambos SNP. La comparación de las frecuencias genotípicas de los grupos control vs. caso para el SNP A118G del gen *OPRM1* mostró un p-valor= 0.089, y la comparación de las frecuencias alélicas un p-valor de 0.547. La comparación de las frecuencias genotípicas de los grupos control vs. caso para el SNP G472A del gen *COMT* mostró un p-valor= 0.159, y la comparación de las frecuencias alélicas un p-valor de 0.059. Los análisis se realizaron con el test Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher para las variables cuyas frecuencias tenían un valor menor de 5.

(a) *SNP A118G del gen OPRM1*

El análisis realizado en la Tabla 12, con tablas de contingencia 3x2, muestra que para el SNP A118G del gen *OPRM1* el alelo más frecuente es el A tanto en la población control (81%) como en la población caso (76%); siendo el genotipo más frecuente el AA para ambas poblaciones (control 62%, caso 58%). El análisis estadístico muestra que la distribución del alelo G es similar en las poblaciones con y sin sospecha de RAM.

Tabla 12. Distribución genotípica y alélica del SNP A118G del gen *OPRM1* en la población caso y control del subestudio farmacogenético (p-valor), EHW de ambas poblaciones y prevalencia del SNP en la población caucásica (dbSNP, 2017).

| | | Frecuencia | % | p-valor | Alelos | Frecuencia | % | p-valor | % Alelos Caucásica |
|----------------|------------|------------|-----|---------|------------|----------------|-------|---------|-----------------------|
| CONTROL | A/A | 90 | 62 | 0.089 | A | 233 | 81 | 0.547 | 85 |
| | A/G | 53 | 37 | | G | 55 | 19 | | 15 |
| | G/G | 1 | 1 | | Total | 288 | 100 | | |
| | Total | 144 | 100 | | HWE | <i>p-valor</i> | 0.260 | | |
| CASO | A/A | 42 | 58 | 0.089 | A | 110 | 76 | 0.547 | |
| | A/G | 26 | 36 | | G | 34 | 24 | | |
| | G/G | 4 | 6 | | Total | 144 | 100 | | |
| | Total | 72 | 100 | | HWE | <i>p-valor</i> | 1.000 | | |

Se realizó una regresión logística para predecir la asociación entre pertenecer al grupo "caso" (tener sospecha de RAM) y la distribución genotípica del SNP A118G del gen *OPRM1* en toda la muestra de pacientes (grupo caso y control). Más concretamente, el modelo logístico nos mostrará la probabilidad de que un paciente con un genotipo concreto (AA, AG o GG) pertenezca al grupo "caso" (con sospecha de RAM). En este modelo logístico, el genotipo AA se ha elegido como la clase de referencia o intercepto. En la Tabla 13 se muestran los resultados de la regresión, indicando que no existe evidencia estadística suficiente (p-valor= 0.062) para afirmar que el genotipo del SNP A118G está relacionado con la posibilidad de pertenecer al grupo caso.

Tabla 13. Regresión logística sobre asociación de la variable "tener sospecha de RAM" frente a la distribución genotípica del SNP A118G del gen *OPRM1*.

| Genotipos <i>OPRM1</i> | Estimación | Error estándar | z-valor | p-valor |
|----------------------------------|------------|----------------|---------|---------|
| A118G - AA | -0.728 | 0.188 | -3.876 | 0.000 |
| A118G - AG | -0.055 | 0.306 | 0.178 | 0.858 |
| A118G - GG | 2.114 | 1.134 | 1.865 | 0.062 |

El p-valor= 0.062 indica que la proporción de pacientes en el grupo caso con genotipo AA no es diferente de la proporción correspondiente de pacientes que tienen el genotipo

GG del SNP, pero se aproxima. Se podría ampliar la muestra y comprobar si realmente existe una asociación significativa entre la probabilidad de sufrir una RAM y el genotipo del SNP A118G, porque la tendencia así lo muestra.

Se realizó también una regresión logística para predecir la asociación entre pertenecer al grupo caso (tener sospecha de RAM) y la distribución alélica del SNP en toda la muestra de pacientes (grupos caso y control). Se obtuvo un p-valor de 0.548, mostrando que no hay evidencia estadística a favor de concluir que la proporción de pacientes con el alelo G esté asociada con la proporción de pacientes del grupo caso.

(b) SNP G472A del gen COMT

El análisis realizado en la Tabla 14 muestra que para el SNP G472A del gen *COMT* el alelo más frecuente es el A en la población control (56%) y el G en la población caso (51%); siendo el genotipo más frecuente el GA para ambas poblaciones (control 71%, caso 60%).

Tabla 14. Distribución genotípica y alélica del SNP G472A del gen *COMT* en la población caso y control del subestudio farmacogenético (p-valor), EHW de ambas poblaciones y prevalencia del SNP en la población caucásica (dbSNP, 2017).

| | | Frecuencia | % | p-valor | Alelos | Frecuencia | % | p-valor | % Alelos Caucásica | |
|----------------|------------|------------|-----|---------|------------|----------------|-------|---------|--------------------|--|
| CONTROL | G/G | 27 | 19 | 0.159 | G | 125 | 44 | 0.059 | 53 | |
| | G/A | 71 | 50 | | A | 163 | 56 | | 47 | |
| | A/A | 46 | 31 | | Total | 288 | 100 | | | |
| | Total | 144 | 100 | | HWE | <i>p-valor</i> | 0.100 | | | |
| CASO | G/G | 15 | 21 | | G | 73 | 51 | | | |
| | G/A | 43 | 60 | | A | 71 | 49 | | | |
| | A/A | 14 | 19 | | Total | 144 | 100 | | | |
| | Total | 72 | 100 | | HWE | <i>p-valor</i> | 0.156 | | | |

Se realizó una regresión logística para predecir la asociación entre pertenecer al grupo caso (tener sospecha de RAM) y la distribución genotípica del SNP G472A del gen *COMT*. En la Tabla 15 se muestran los resultados de la regresión, indicando que no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que el genotipo del SNP esté relacionado

con la posibilidad de pertenecer al grupo caso. El p-valor= 0.059 indica que la proporción de pacientes en el grupo caso con genotipo GA no es diferente de la proporción correspondiente de pacientes que tienen el genotipo GG del SNP, pero se aproxima.

Tabla 15. Regresión logística sobre asociación de la variable “tener sospecha de RAM” frente a la distribución genotípica del SNP G472A del gen *COMT*.

| Genotipos <i>COMT</i> | Estimación | Error estándar | z-valor | p-valor |
|--------------------------|------------|----------------|---------|---------|
| G472A - GG | -1.145 | 0.307 | -3.732 | 0.000 |
| G472A - GA | 0.687 | 0.363 | 1.890 | 0.059 |
| G472A - AA | 0.557 | 0.445 | 1.253 | 0.210 |

Se realizó también una regresión logística para predecir la asociación entre pertenecer al grupo caso (tener sospecha de RAM) y la distribución alélica de SNP G472A en toda la muestra de pacientes (grupos caso y control). Se obtuvo un p-valor de 0.062, mostrando que no hay evidencia estadística a favor de concluir que la proporción de pacientes con el alelo A esté asociada con la proporción de pacientes del grupo caso.

4.2.3.2. Control vs. caso con sospechas de RAM con SOC sistema nervioso.

Se compararon las frecuencias alélicas y genotípicas para los SNP A118G y G472A en la población control frente a dichas frecuencias en la población caso con sospechas de RAM categorizadas como SOC sistema nervioso, puesto que son las RAM más abundantes entre los pacientes casos (26%). Se utilizó el test Chi-cuadrado para variables categóricas y el test exacto de Fisher para dichas variables cuyas frecuencias tenían un valor menor de 5.

No se encontraron diferencias significativas en las distribuciones alélicas ni genotípicas para los grupos comparados, como muestran las Tablas 16 y 17. La comparación de las frecuencias genotípicas de los grupos control vs. caso con sospecha de RAM incluida en SOC sistema nervioso del SNP A118G del gen *OPRM1* muestra un p-valor= 0.2015, y la comparación de las frecuencias alélicas muestra un p-valor de 0.399. La comparación de las frecuencias genotípicas de los grupos control vs. caso con sospecha de RAM incluida en SOC sistema nervioso del SNP G472A del gen *COMT* muestra un p-valor= 0.421, y la comparación de las frecuencias alélicas muestra un p-valor de 0.374.

Tabla 16. Distribución genotípica y alélica del SNP A118G del gen *OPRM1* en la población caso con sospecha de RAM incluida en SOC sistema nervioso vs. población control.

| <i>OPRM1</i> | SNP | Frecuencia | % | p-valor | Alelos | Frecuencia | % | p-valor |
|--------------------------------------------------------------------|--------------|------------|-----|---------|--------|------------|-----|---------|
| CONTROL SOSPECHA RAM=0 | A118G | | | 0.215 | | | | 0.399 |
| | A/A | 90 | 62 | | A | 230 | 80 | |
| | A/G | 50 | 34 | | G | 58 | 20 | |
| | G/G | 4 | 4 | | Total | 288 | 100 | |
| | Total | 144 | 100 | | | | | |
| SOSPECHA RAM SISTEMA NERVIOSO | A118G | | | | | | | |
| | A/A | 10 | 56 | A | 27 | 75 | | |
| | A/G | 7 | 39 | G | 9 | 25 | | |
| | G/G | 1 | 5 | Total | 36 | 100 | | |
| | Total | 18 | 100 | | | | | |

Tabla 17. Distribución genotípica y alélica del SNP G472A del gen *COMT* en la población caso con sospecha de RAM incluida en SOC sistema nervioso vs. población control.

| <i>COMT</i> | SNP | Frecuencia | % | p-valor | Alelos | Frecuencia | % | p-valor |
|--------------------------------------------------------------------|--------------|------------|-----|---------|--------|------------|-----|---------|
| CONTROL SOSPECHA RAM=0 | G472A | | | 0.421 | | | | 0.374 |
| | G/G | 33 | 23 | | G | 138 | 48 | |
| | G/A | 72 | 50 | | A | 150 | 52 | |
| | A/A | 39 | 27 | | Total | 288 | 100 | |
| | Total | 144 | 100 | | | | | |
| SOSPECHA RAM SISTEMA NERVIOSO | G472A | | | | | | | |
| | G/G | 4 | 22 | G | 19 | 53 | | |
| | A/G | 11 | 61 | A | 17 | 47 | | |
| | A/A | 3 | 17 | Total | 36 | 100 | | |
| | Total | 18 | 100 | | | | | |

Se llevó a cabo el mismo análisis para detectar diferencias en la distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas para los dos SNP estudiados entre la población control y los pacientes de la población caso con sospechas de RAM categorizadas como SOC psiquiátricas, que es el segundo grupo de RAM más abundantes entre los casos (16%), sin obtenerse diferencias significativas. Para el SNP A118G del gen *OPRM1* el p-valor de las frecuencias alélicas fue $p= 0.436$ y para las genotípicas $p= 0.578$. Para el SNP G472A del gen *COMT* el p-valor de las frecuencias alélicas fue $p= 0.413$ y para las genotípicas 0.174 .

4.1.3. Influencia genética en variables de efectividad analgésica

En la Tabla 18 se analizaron mediante Anova (variables cuantitativas paramétricas) y test de Fisher (variables cualitativas) las variables clínicas de dolor frente a los genotipos de los SNP A118G del gen *OPRM1* y del SNP G472A del gen *COMT* en la población caso, control y todos (caso más control) del subestudio farmacogenético. El p-valor inferior a 0.05 indicó una diferencia significativa en la distribución de los genotipos de la población analizada.

Para el SNP A118G del gen *OPRM1* se encontraron diferencias significativas al analizar la EVA de intensidad de dolor con la distribución genotípica del SNP en toda la población (p-valor= 0.019) y en la población control (p-valor= 0.030). Se encontraron diferencias significativas en la distribución genotípica de este SNP al analizar la EVA de alivio de dolor tanto en la población control (p-valor= 0.011) como en toda la población (p-valor= 0.018). También se encontraron diferencias significativas para este SNP al analizar la DDEM en toda la población (p-valor= 0.035).

En la Figura 14 se muestra con diagramas de cajas la distribución genotípica del SNP A118G para la EVA de intensidad y alivio de dolor, la EVA-EuroQol, así como para la DDEM. Se observa para la EVA de intensidad del dolor que el genotipo AG muestra una mediana más elevada que el AA; mientras que para la EVA de alivio del dolor el genotipo AG muestra una mediana más baja que el AA. Sin embargo, la mediana de la EVA-EuroQol es similar para los tres genotipos del SNP. La mediana de la DDEM (mg/día) es mayor para los genotipos AG y GG del SNP que para el genotipo AA.

Para el SNP G472A del gen *COMT* se encontraron diferencias significativas al analizar la EVA de alivio de dolor con la distribución genotípica del SNP en toda la población (p-valor= 0.041).

En la Figura 15 se muestra con diagramas de cajas la distribución genotípica del SNP G472A para la EVA de intensidad y alivio de dolor, EVA-EuroQol y la DDEM. Se observa para la EVA de intensidad del dolor que la distribución de los tres genotipos son muy similares. Para la EVA de alivio de dolor y la EVA-EuroQol, se observa que el genotipo AA muestra una mediana mayor que el genotipo GG, sin embargo, el genotipo AG muestra en ambos casos una mediana menor que el GG. Para la DDEM se observa que el genotipo AA muestra una mediana mayor que los genotipos AG y GG.

No se realizaron modelos genéticos de herencia para estudiar las variables de efectividad analgésica frente a los SNP porque no se obtuvo ningún valor significativo referente a la

influencia genética de la población caso. Este trabajo se centró en la población caso, dejando el análisis de la población control para futuros trabajos.

Tabla 18. Distribución genotípica del SNP A118G del gen *OPRM1* y del SNP G472A del gen *COMT* en la población caso, control y todos (caso más control) para las variables de efectividad analgésica expresado en p-valor.

| VARIABLES DE EFECTIVIDAD ANALGÉSICA | CASO | | CONTROL | | TODOS | |
|-------------------------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| | <i>OPRM1</i> | <i>COMT</i> | <i>OPRM1</i> | <i>COMT</i> | <i>OPRM1</i> | <i>COMT</i> |
| Intensidad dolor (EVA) | 0.117 | 0.824 | 0.030 | 0.909 | 0.019 | 0.839 |
| Intensidad dolor (Likert) | 0.527 | 0.469 | 0.564 | 0.632 | 0.499 | 0.146 |
| Alivio dolor (EVA) | 0.246 | 0.164 | 0.011 | 0.313 | 0.018 | 0.041 |
| Alivio dolor (Likert) | 0.061 | 0.379 | 0.637 | 0.479 | 0.295 | 0.741 |
| EVA-EuroQol | 0.880 | 0.235 | 0.759 | 0.822 | 0.911 | 0.293 |
| DDEM | 0.068 | 0.139 | 0.523 | 0.333 | 0.035 | 0.333 |

Figura 14. Distribución genotípica del SNP A118G de gen *OPRM1* (AA, AG, GG) en la población caso según la EVA de intensidad y alivio de dolor (0-100 mm), EVA-EuroQol (calidad de vida; 0-100) y dosis diaria equivalente de morfina (DDEM; mg/día).

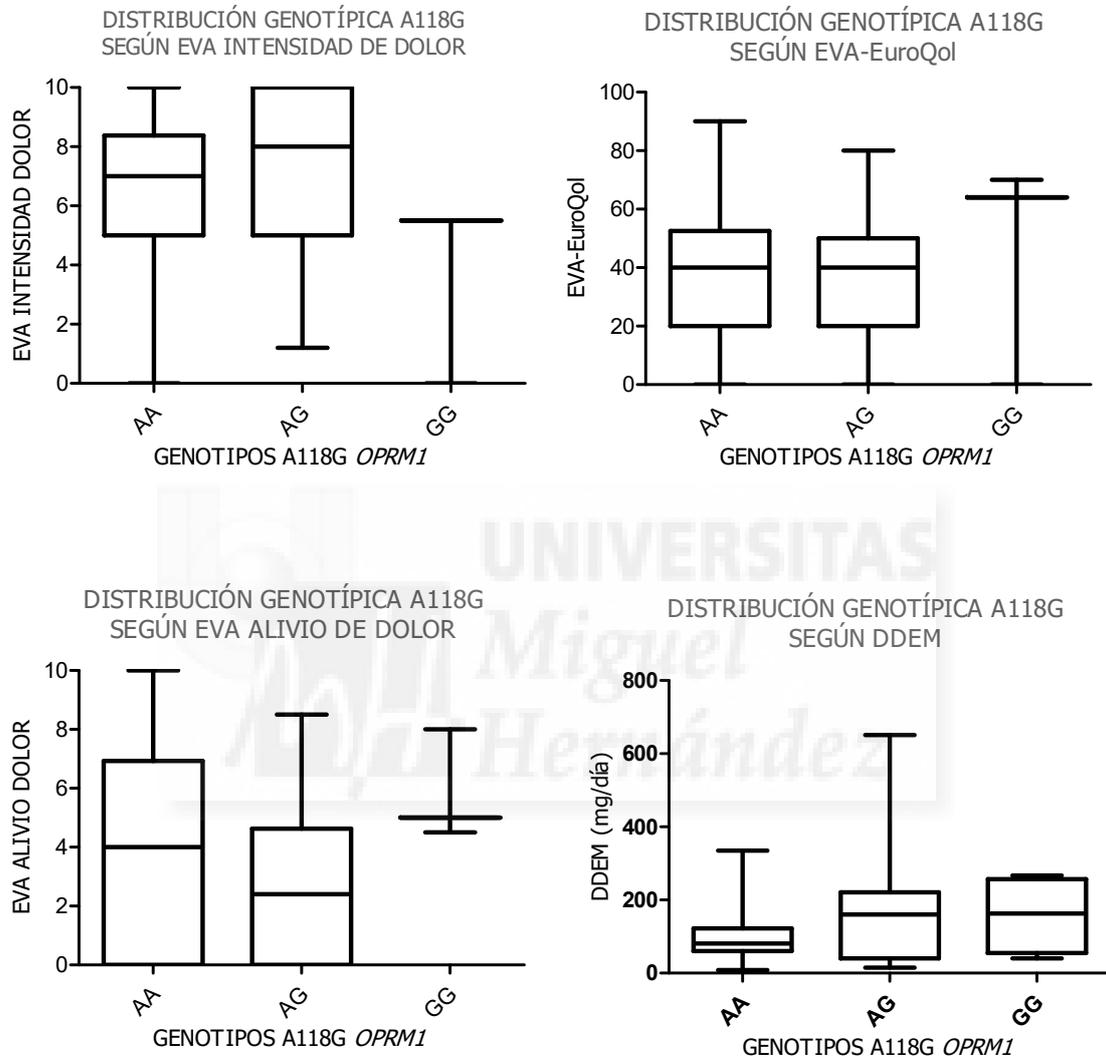
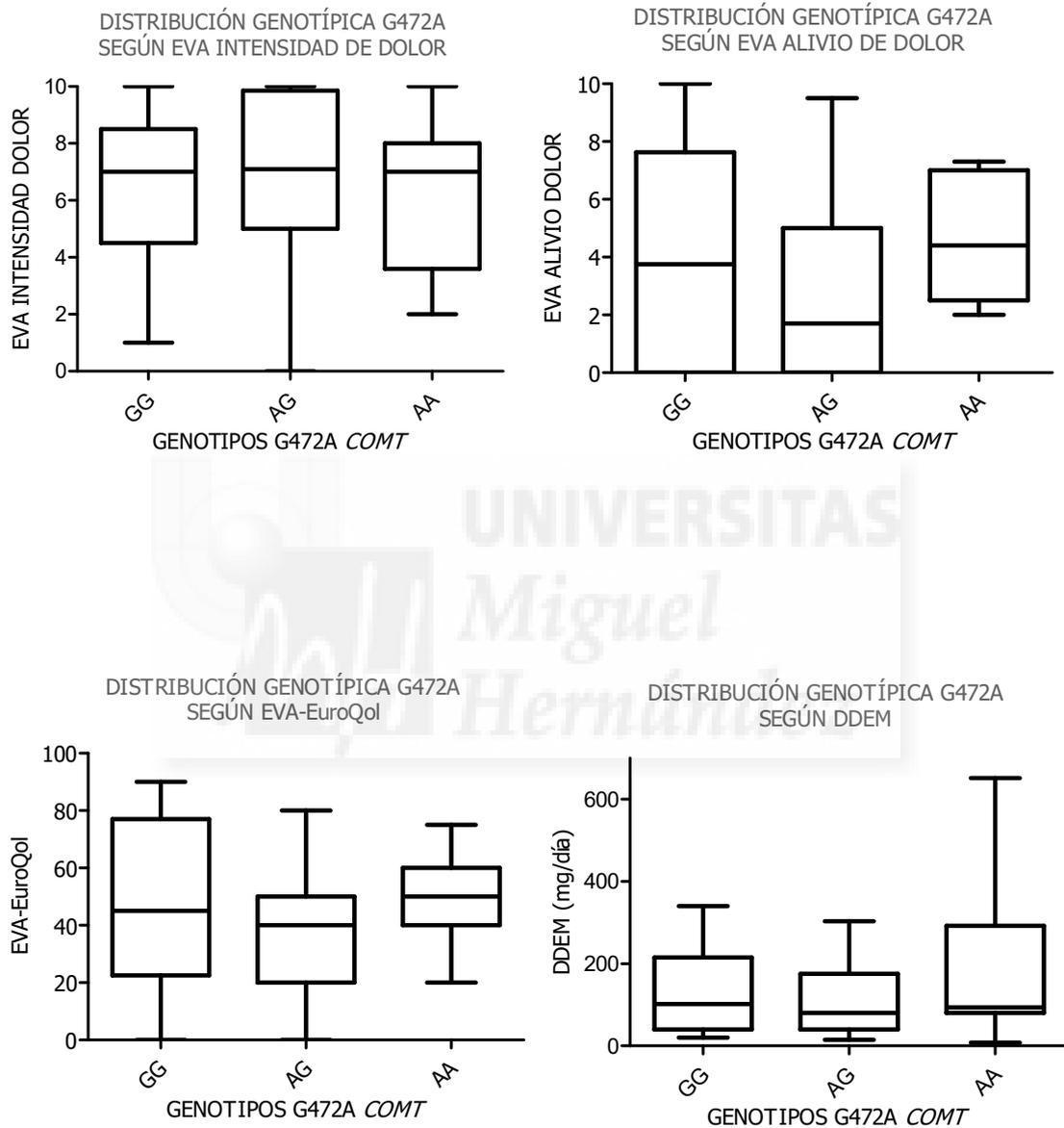


Figura 15. Distribución genotípica del SNP G472A de gen *COMT* (GG, GA, AA) en la población caso según la EVA de intensidad y alivio de dolor (0-100 mm), EVA-EuroQol (calidad de vida; 0-100) y dosis diaria equivalente de morfina (DDEM; mg/día).



4.2.4. Influencia genética en variables de seguridad

4.2.4.1. SNP A118G del gen *OPRM1*

En el análisis de la distribución de genotipos y presencia del alelo G del SNP A118G del gen *OPRM1* se encontraron diferencias significativas entre los pacientes de la población caso que presentaron o no los EA depresión (p-valor= 0.004 y 0.014), disminución del deseo sexual (p-valor= 0.018 y 0.022), cefalea (p-valor= 0.018 y 0.022) e insomnio (p-valor= 0.022 y 0.039). Se ha utilizado para tal fin un análisis Chi-cuadrado con tablas de contingencia 3 x 2 para las frecuencias genotípicas frente al EA, y tablas de contingencia 2 x 2 para la frecuencia del alelo G (Tabla 19).

Además, en la población caso, se encontró una diferencia significativa (p-valor= 0.019) entre la distribución de los EA y los genotipos del SNP, presentando los sujetos heterocigotos AG más EA que los sujetos homocigotos AA. En la población control, dicho análisis no obtuvo diferencia significativa.

En la población caso, el EA disminución del deseo sexual apareció en el 14% de los pacientes con genotipo AA y en el 43% de los pacientes con el genotipo GA. El EA cefalea apareció en el 15% de los pacientes AA y en el 40% de los GA. El EA depresión apareció en el 27% de los pacientes AA y en el 65% de los GA. El EA insomnio apareció en el 22% de los pacientes AA y en el 52% de los GA.

En la población control, se observó una diferencia significativa en la distribución de los genotipos de los pacientes frente a tener o no el EA estreñimiento (p-valor= 0.007) y depresión (p-valor= 0.043). El EA estreñimiento apareció en el 43% de los pacientes con genotipo AA, en el 69% de los pacientes con el genotipo GA y no apareció en ningún paciente con genotipo GG. Además, fue significativa la presencia del alelo G en los EA estreñimiento (p-valor= 0.005) y depresión (p-valor= 0.019). El presente estudio se ha centrado en la población caso, dejando el análisis de la población control para futuros trabajos.

Se realizó un diagrama de cajas para estudiar la distribución genotípica del SNP A118G en la población caso con respecto a los EA por paciente y se observó que el genotipo AG asociaba una mediana de EA por paciente mayor que el genotipo AA; del mismo modo, la variante alélica G asoció mayor número de EA por paciente que el alelo ancestral A (Figura 16).

Tabla 19. Distribución genotípica y presencia del alelo G del SNP A118G del gen *OPRM1* en los eventos adversos de la población caso y control (p-valor). Los EA con p-valores significativos asociados a los casos se muestran en sombreado

| EVENTOS ADVERSOS ^{SOC} vs. <i>OPRM1</i> | A118G GENOTIPO | A118G GENOTIPO | 118G ALELO | 118G ALELO |
|-----------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------|---------------|
| | CASOS | CONTROLES | CASOS | CONTROLES |
| Somnolencia ^{NER} | 0.932 | 0.695 | 0.717 | 0.776 |
| Mareos ^{NER} | 0.259 | 0.527 | 0.117 | 0.417 |
| Nauseas ^{GAS} | 0.441 | 0.109 | 0.495 | 0.048 |
| Vómitos ^{GAS} | 0.251 | 0.355 | 0.157 | 0.177 |
| Estreñimiento ^{GAS} | 0.589 | 0.007 | 0.312 | 0.005 |
| Prurito ^{DER} | 0.509 | 0.608 | 0.816 | 0.380 |
| Impotencia sexual ^{REP} | 0.182 | 0.165 | 0.366 | 0.059 |
| Disminución deseo sexual ^{REP} | 0.018 | 0.437 | 0.022 | 0.219 |
| Cambio de peso ^{GRAL} | 0.394 | 0.173 | 0.856 | 0.239 |
| Cefalea ^{NER} | 0.018 | 0.714 | 0.022 | 0.602 |
| Enrojecimiento piel ^{DER} | 0.108 | 0.923 | 0.067 | 0.956 |
| Piel seca ^{DER} | 0.198 | 0.589 | 0.337 | 0.677 |
| Boca seca ^{GRAL} | 0.9135 | 0.763 | 0.704 | 0.987 |
| Edema ^{GRAL} | 0.677 | NA | 0.447 | 0.901 |
| Depresión ^{PSI} | 0.004 | 0.043 | 0.014 | 0.019 |
| Insomnio ^{PSI} | 0.022 | 0.712 | 0.039 | 0.695 |
| Nerviosismo ^{PSI} | 0.182 | 0.448 | 0.916 | 0.774 |
| Falta de apetito ^{MET} | 0.583 | 0.448 | 0.723 | 0.259 |

* El superíndice de cada EA indica el SOC de MedDRA al que pertenece.

A continuación, se realizan los modelos genéticos para aquellos EA con diferencia significativa en la distribución genotípica y alélica de la población caso.

(a) Depresión

En la población caso, el análisis de modelos genéticos de herencia del SNP A118G con el AE depresión, muestra que existe una diferencia significativa en la distribución de los genotipos AA, AG y GG frente al EA para el modelo codominante (p-valor= 0.004) y del genotipo AA en el dominante (p-valor= 0.014). En el modelo superdominante se encontró diferencia significativa para los genotipos AA y GG (p-valor= 0.002). No se

encontró diferencia significativa en el modelo recesivo (p-valor= 0.273). En el modelo log-aditivo la presencia de EA depresión no se pudo asociar al alelo G porque el intervalo de confianza de la OR incluye el valor 1 (Tabla 20).

Además, se realizó un análisis estratificado por sexo de la asociación del EA depresión con las distribuciones genotípicas, mostrando que en los hombres sólo hay diferencia significativa en el modelo superdominante (p-valor=0.033), mientras que en mujeres existe diferencia significativa en los modelos codominante (p-valor= 0.033), dominante (p-valor= 0.035), superdominante (p-valor=0.017) y log-aditivo (p-valor= 0.031). La OR nos muestra la probabilidad de que el genotipo AG esté condicionado al EA partido de la probabilidad de que este genotipo no esté condicionado al EA. La presencia de EA depresión es entre 3 y 5 veces mayor por término medio según genotipo del SNP A118G. Según el modelo, con una certeza del 95%, el genotipo AG/GG asoció una probabilidad de un 27% de ser mayor (modelo dominante) y el AG entre un 65-84% de ser mayor (modelo codominante y superdominante). El AIC más bajo del análisis fue el del modelo superdominante, seguido del codominante. Así pues, concluimos que los dos modelos predicen de forma adecuada el modelo de herencia para el SNP A118G (Tabla 20).

Tabla 20. Análisis de modelos genéticos de los genotipos del SNP A118G con el AE depresión (DEP) en la población caso.

| OPRM1-DEPRESIÓN (DEP) | DEP | | NO DEP | | OR | I.C. 95% | | p-valor | AIC |
|------------------------------|------------|----------|---------------|----------|-----------|-----------------|-------------|----------------|------------|
| | n | % | n | % | | Inf. | Sup. | | |
| <i>Codominante</i> | | | | | | | | | |
| A/A | 27 | 71 | 10 | 40 | 1 | | | | |
| A/G | 8 | 21 | 15 | 60 | 5.06 | 1.65 | 15.57 | 0.004 | 78.9 |
| G/G | 3 | 8 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| <i>Dominante</i> | | | | | | | | | |
| A/A | 27 | 71 | 10 | 40 | 1 | | | | |
| A/G-G/G | 11 | 29 | 15 | 60 | 3.68 | 1.27 | 10.67 | 0.014 | 82.6 |
| <i>Recesivo</i> | | | | | | | | | |
| A/A-A/G | 35 | 92 | 25 | 100 | 1 | | | | |
| G/G | 3 | 8 | 0 | 0 | 0 | | | 0.273 | 85.5 |
| <i>Superdominante</i> | | | | | | | | | |
| A/A-G/G | 30 | 79 | 10 | 40 | 1 | | | | |
| A/G | 8 | 21 | 15 | 60 | 5.62 | 1.84 | 17.19 | 0.002 | 78.7 |
| <i>log-Aditivo</i> | | | | | | | | | |
| 0,1,2 | 38 | 60 | 25 | 40 | 1.96 | 0.82 | 4.72 | 0.004 | 86.3 |

(b) Disminución del deseo sexual

El análisis de modelos genéticos de los alelos del SNP A118G con el AE disminución del deseo sexual en la población caso, muestra que existe una diferencia significativa en la distribución de los genotipos AA, AG y GG para el modelo codominante (p-valor= 0.025) y el genotipo AA para el dominante (p-valor= 0.023). En el modelo superdominante se encontró diferencia significativa para los genotipos AA y GG (p-valor= 0.006). No se encontró diferencia significativa en el modelo recesivo (p-valor=0.545). En el modelo log-aditivo se encontró que la presencia de EA cefalea no se puede asociar al alelo G porque el intervalo de confianza de la OR incluye el valor 1 (Tabla 21).

La presencia del EA cefalea fue entre 4 y 5 veces mayor por término medio según genotipo del SNP. Según el modelo, con una certeza del 95%, el genotipo AG/GG asoció una probabilidad de un 17% de ser mayor (modelo dominante) y el AG entre un 22-55% de ser mayor (modelo codominante y superdominante), presentando el AIC más bajo el modelo superdominante.

Tabla 21. Análisis de modelos genéticos de los genotipos del SNP A118G con el AE disminución del deseo sexual (DDS) en la población caso.

| <i>OPRM1- DDS</i> | DDS | | NO DDS | | OR | I.C. 95% | | p-valor | AIC |
|-----------------------|------------|----|---------------|------|-----------|-----------------|-------|----------------|------------|
| | n | % | n | % | | Inf. | Sup. | | |
| <i>Codominante</i> | | | | | | | | | |
| A/A | 32 | 67 | 5 | 33 | 1 | | | | |
| A/G | 13 | 27 | 10 | 67 | 4.92 | 1.41 | 17.22 | 0.025 | 66.8 |
| G/G | 3 | 6 | 0 | 0.00 | 0.00 | | | | |
| <i>Dominante</i> | | | | | | | | | |
| A/A | 32 | 67 | 5 | 33 | 1.00 | | | | |
| A/G-G/G | 16 | 33 | 10 | 67 | 4.00 | 1.17 | 13.68 | 0.023 | 68.0 |
| <i>Recesivo</i> | | | | | | | | | |
| A/A-A/G | 45 | 94 | 15 | 100 | 1.00 | 1.00 | 71.5 | | |
| G/G | | | | | | | | | |
| <i>Superdominante</i> | | | | | | | | | |
| A/A-G/G | 35 | 73 | 5 | 33 | 1.00 | | | | |
| A/G | 13 | 27 | 10 | 67 | 5.38 | 1.55 | 18.76 | 0.006 | 65.6 |
| <i>log-Aditivo</i> | | | | | | | | | |
| 0,1,2 | 48 | 76 | 15 | 24 | 2.11 | 0.81 | 5.51 | 0.025 | 70.8 |

(c) Cefalea

El análisis de los modelos genéticos de los alelos del SNP A118G con el AE cefalea para la población caso, muestra que existe una diferencia significativa en la distribución de los genotipos AA, AG y GG para el modelo codominante (p-valor= 0.025) y el genotipo AA para el dominante (p-valor= 0.023). En el modelo superdominante se encontró una diferencia significativa para los genotipos AA y GG (p-valor= 0.006). No se encontró diferencia significativa en el modelo recesivo (p-valor=0.545). En el modelo log-aditivo se encontró que la presencia de EA cefalea no se puede asociar al alelo G porque el intervalo de confianza de la OR incluye el valor 1 (Tabla 22).

La presencia del EA cefalea es entre 4 y 5 veces mayor por término medio según genotipo *OPRM1*. Según el modelo, con una certeza del 95%, el genotipo AG/GG asoció una probabilidad de un 17% de ser mayor (modelo dominante) y el AG entre un 22-55% de ser mayor (modelo codominante y superdominante), presentando el AIC más bajo el modelo superdominante.

Tabla 22. Análisis de modelos genéticos de los genotipos del SNP A118G con el AE cefalea (CEF) en la población caso.

| <i>OPRM1</i> - CEFALEA (CEF) | CEF | | NO CEF | | OR | I.C. 95% | | p-valor | AIC |
|---------------------------------|-----|----|--------|------|------|----------|-------|--------------|------|
| | n | % | n | % | | Inf. | Sup. | | |
| <i>Codominante</i> | | | | | | | | | |
| A/A | 32 | 67 | 5 | 33 | 1 | | | | |
| A/G | 13 | 27 | 10 | 67 | 4.92 | 1.41 | 17.22 | 0.025 | 66.8 |
| G/G | 3 | 6 | 0 | 0.00 | 0.00 | | | | |
| <i>Dominante</i> | | | | | | | | | |
| A/A | 32 | 67 | 5 | 33 | 1.00 | | | | |
| A/G-G/G | 16 | 33 | 10 | 67 | 4.00 | 1.17 | 13.68 | 0.023 | 68.0 |
| <i>Recesivo</i> | | | | | | | | | |
| A/A-A/G | 45 | 94 | 15 | 100 | 1.00 | 1.00 | 71.5 | | |
| G/G | | | | | | | | | |
| <i>Superdominante</i> | | | | | | | | | |
| A/A-G/G | 35 | 73 | 5 | 33 | 1.00 | | | | |
| A/G | 13 | 27 | 10 | 67 | 5.38 | 1.55 | 18.76 | 0.006 | 65.6 |
| <i>log-Aditivo</i> | | | | | | | | | |
| 0,1,2 | 48 | 76 | 15 | 24 | 2.11 | 0.81 | 5.51 | 0.025 | 70.8 |

(d) *Insomnio*

Realizando para la población caso el análisis de modelos genéticos de los alelos del SNP A118G con el AE insomnio, se observa que existe una diferencia significativa en la distribución de los genotipos para el modelo codominante (p-valor= 0.027) y del genotipo AA para el dominante (p-valor= 0.039). En el modelo superdominante se encontró diferencia significativa para los genotipos AA y GG (p-valor= 0.009). No se encontró diferencia significativa en el modelo recesivo (p-valor=0.545). En el modelo log-aditivo se encontró que la presencia de EA insomnio no se puede asociar al alelo G porque el intervalo de confianza de la OR incluye el valor 1.

La presencia del EA insomnio fue entre 3 y 4 veces mayor por término medio según genotipo OPRM1. Según el modelo, con una certeza del 95%, el genotipo AG/GG asoció una probabilidad de un 4% de ser mayor (modelo dominante) y el AG entre un 27-41% de ser mayor (modelo codominante y superdominante), presentando el AIC más bajo el modelo superdominante (Tabla 23).

Tabla 23. Análisis de modelos genéticos de los genotipos del SNP A118G con el AE insomnio (INS) en la población caso.

| OPRM1- INSOMNIO (INS) | INS | | NO INS | | OR | I.C. 95% | | p-valor | AIC |
|----------------------------------|------------|----------|---------------|----------|-----------|-----------------|-------------|----------------|------------|
| | n | % | n | % | | Inf. | Sup. | | |
| <i>Codominante</i> | | | | | | | | | |
| A/A | 29 | 67 | 8 | 40 | 1 | | | | |
| A/G | 11 | 26 | 12 | 60 | 3.95 | 1.27 | 12.27 | 0.027 | 76.5 |
| G/G | 3 | 7 | 0 | 0 | 0.00 | | 0.00 | | |
| <i>Dominante</i> | | | | | | | | | |
| A/A | 29 | 67 | 8 | 40 | 1 | | | | |
| A/G-G/G | 14 | 33 | 12 | 60 | 3.11 | 1.04 | 9.32 | 0.039 | 78.5 |
| <i>Recesivo</i> | | | | | | | | | |
| A/A-A/G | 40 | 93 | 20 | 100 | 1 | | | 0.545 | 80.4 |
| G/G | 3 | 7 | 0 | 0.0 | 0.00 | | | | |
| <i>Superdominante</i> | | | | | | | | | |
| A/A-G/G | 32 | 74 | 8 | 40 | 1 | | | 0.009 | 75.9 |
| A/G | 11 | 26 | 12 | 60 | 4.36 | 1.41 | 13.46 | | |
| <i>log-Aditivo</i> | | | | | | | | | |
| 0,1,2 | 43 | 68 | 0 | 32 | 1.79 | 0.73 | 4.36 | 0.027 | 81.1 |

(e) *Análisis de genotipo por número total de EA*

Para finalizar, se realizó una regresión lineal analizando los genotipos del SNP A118G, la aparición de EA y la probabilidad de pertenecer a la población caso (con sospecha de RAM). El modelo de regresión lineal se empleó para describir el comportamiento de la variable "número total de EA" en función de la variable SNP (genotipo AA, AG y GG). Más concretamente, el modelo lineal explicó el valor medio de "número total de EA" en función de las proporciones de genotipos observados.

La Tabla 24 muestra que las variables SNP y CASO (paciente con sospecha RAM=1; paciente control=0) son significativas para explicar el comportamiento del valor medio de la variable "número total de EA". Es decir, la media de "número total de EA" no fue igual en los subconjuntos SNP= AG vs. SNP= AA y tampoco fue igual en los subconjuntos CASO= 1 vs. CASO= 0. Como la interacción SNP * CASO no fue significativa, las conclusiones sobre la influencia de la variable CASO en "número total de EA" no dependen del valor de la variable SNP. Del mismo modo, las conclusiones sobre la influencia de la variable SNP en "número total de EA" no depende del valor de la variable CASO.

Tabla 24. Regresión lineal para la variable "número total de EA" frente a las variables SNP y CASO.

| Total EA ~ A118G+CASO | Estimación | Error estándar | z-valor | p-valor |
|--------------------------|------------|-------------------|---------|--------------|
| A118G - AA | 3.976 | 0.327 | 12.171 | 0.000 |
| A118G - AG | 1.212 | 0.468 | 2.589 | 0.010 |
| A118G - GG | -2.291 | 1.488 | -1.540 | 0.125 |
| CASO | 1.645 | 0.476 | 3.458 | 0.000 |

4.2.4.2. SNP G472A del gen *COMT*

Analizando con el test Chi-cuadrado la distribución genotípica del SNP G472A del gen *COMT* en los EA de la población caso, se observó que existía una diferencia significativa en la distribución de genotipos de los pacientes con somnolencia ($p= 0.045$), así como en la presencia del alelo A ($p= 0.019$). Dicho EA aparece en el 64% de los pacientes con genotipo AA, en el 24% de los pacientes con el genotipo AG y en el 36% de los pacientes con genotipo GG.

En la población control se encontró una diferencia significativa entre la presencia del alelo A y el EA mareos ($p= 0.041$) (Tabla 25). No se encontró en la población caso ni en la control diferencia significativa entre la distribución de los EA y los genotipos del SNP. Este trabajo, como ya se ha indicado, se centra en la población caso, dejando el análisis de la población control para futuros trabajos.

Se realizó un diagrama de cajas para estudiar la distribución genotípica del SNP G472A en la población caso con respecto a los EA por paciente y se observó que el genotipo AA asoció una media de EA por paciente mayor que el genotipo AG y GG; del mismo modo, la variante alélica A asoció mayor número de EA por paciente que el alelo G (Figura 17).

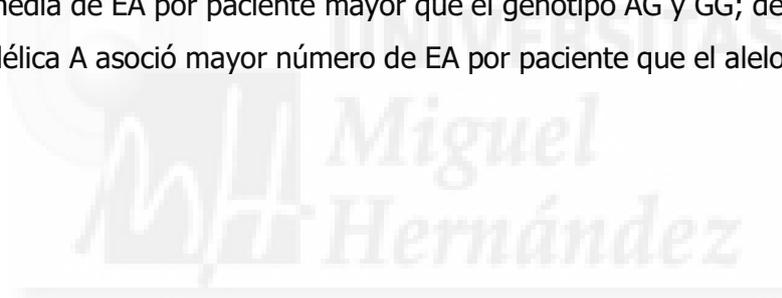


Tabla 25. Distribución genotípica y presencia del alelo A del SNP G472A del gen *COMT* en los EA de la población caso y control (p-valor). Los EA con p-valores significativos asociados a los casos se muestran en sombreado

| EVENTOS ADVERSOS ^{soc} vs. <i>COMT</i> | G472A GENOTIPO | G472A GENOTIPO | G472A ALELO | G472A ALELO |
|----------------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------|----------------|
| | CASOS | CONTROLES | CASOS | CONTROLES |
| Somnolencia ^{NER} | 0.045 | 0.881 | 0.019 | 0.633 |
| Mareos ^{NER} | 0.852 | 0.123 | 0.912 | 0.041 |
| Nauseas ^{GAS} | 0.967 | 0.333 | 0.936 | 0.193 |
| Vómitos ^{GAS} | 0.175 | 0.646 | 0.076 | 0.660 |
| Estreñimiento ^{GAS} | 0.433 | 0.343 | 0.5323 | 0.242 |
| Prurito ^{DER} | 0.553 | 0.899 | 0.875 | 0.832 |
| Impotencia sexual ^{REP} | 0.295 | 0.434 | 0.197 | 0.402 |
| Disminución deseo sexual ^{REP} | 0.165 | 0.614 | 0.629 | 0.328 |
| Cambio de peso ^{GRAL} | 0.212 | 0.180 | 0.100 | 0.892 |
| Cefalea ^{NER} | 0.174 | 0.549 | 0.064 | 0.343 |
| Enrojecimiento piel ^{DER} | 0.423 | 0.979 | 0.284 | 0.994 |
| Piel seca ^{DER} | 0.561 | 0.836 | 0.282 | 0.630 |
| Boca seca ^{GRAL} | 0.230 | 0.802 | 0.756 | 0.941 |
| Edema ^{GRAL} | 0.198 | 0.469 | 0.426 | 0.292 |
| Depresión ^{PSI} | 0.889 | 0.936 | 0.804 | 0.892 |
| Insomnio ^{PSI} | 0.917 | 0.509 | 0.717 | 0.279 |
| Nerviosismo ^{PSI} | 0.339 | 0.671 | 0.697 | 0.735 |
| Falta de apetito ^{MET} | 0.646 | 0.375 | 0.358 | 0.182 |

* El superíndice de cada EA indica el SOC de MedDRA al que pertenece.

Somnolencia

Realizando en la población caso un análisis de modelos genéticos de los alelos del SNP G472A con el AE somnolencia, la Tabla 26 muestra que existe una diferencia significativa en la distribución del genotipo GG y GA para el modelo recesivo (p-valor= 0.023) y en los genotipos GG y AA (p-valor= 0.046) del modelo superdominante. No se encontró diferencia significativa en el modelo codominante (p-valor= 0.052) ni dominante (p-

valor= 0.831). En el modelo log-aditivo se encontró que la presencia de EA somnolencia no se puede asociar al alelo A porque el intervalo de confianza de la OR incluye el valor 1. La presencia de EA somnolencia en el modelo recesivo fue 4 veces mayor por término medio según genotipo del SNP, con una certeza del 95%, el genotipo GG/GA asoció una probabilidad de un 20% de ser mayor. El AIC más bajo lo presentó el modelo recesivo.

Tabla 26. Análisis de modelos genéticos de los genotipos del SNP G472A con el EA somnolencia (SOM) en la población caso.

| COMT-SOMNOLENCIA | SOM | | NO SOM | | OR | I.C. 95% | | p-valor | AIC |
|-------------------------|------------|----------|---------------|----------|-----------|-----------------|-------------|----------------|------------|
| | n | % | n | % | | Inf. | Sup. | | |
| <i>Codominante</i> | | | | | | | | | |
| G/G | 9 | 21 | 5 | 24 | 1 | | | | |
| G/A | 29 | 69 | 9 | 43 | 0.56 | 0.15 | 2.10 | 0.052 | 80.3 |
| A/A | 4 | 10 | 7 | 33 | 3.15 | 0.61 | 16.31 | | |
| <i>Dominante</i> | | | | | | | | | |
| G/G | 9 | 21 | 5 | 24 | 1 | | | 0.831 | 84.2 |
| G/A- A/A | 33 | 79 | 16 | 76 | 0.87 | 0.25 | 3.03 | | |
| <i>Recesivo</i> | | | | | | | | | |
| G/G -G/A | 38 | 91 | 14 | 67 | 1 | | | 0.023 | 79.0 |
| A/A | 4 | 10 | 7 | 33 | 4.75 | 1.20 | 18.75 | | |
| <i>Superdominante</i> | | | | | | | | | |
| G/G-A/A | 13 | 31 | 12 | 57 | 1 | | | 0.046 | 80.2 |
| G/A | 29 | 69 | 9 | 43 | 0.34 | 0.11 | 0.99 | | |
| <i>log-Aditivo</i> | | | | | | | | | |
| 0,1,2 | 42 | 67 | 21 | 33 | 1.74 | 0.74 | 4.13 | 0.199 | 82.6 |

Para finalizar, se realizó una regresión lineal analizando los genotipos del SNP G472A, la aparición de EA y la probabilidad de pertenecer a la población caso (con sospecha de RAM). El modelo no mostró ninguna diferencia significativa entre las variables SNP, "número total de EA" y CASO (paciente con sospecha RAM=1; paciente control=0).

Figura 16. Distribución genotípica del SNP A118G de gen *OPRM1* (AA, AG, GG) en la población caso según los EA por paciente.

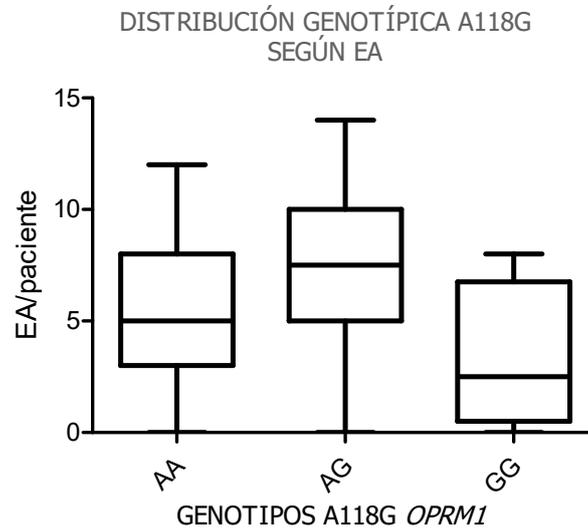
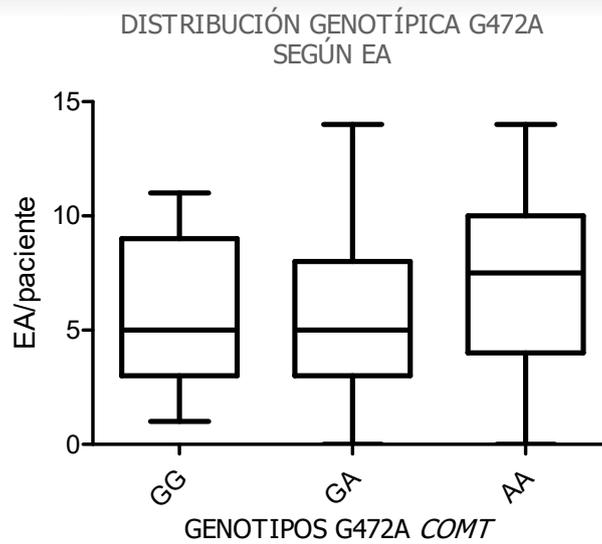


Figura 17. Distribución genotípica del SNP G472A de gen *COMT* (GG, GA, AA) en la población caso según los EA por paciente.



5. DISCUSIÓN





5.1. SISTEMA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

El sistema de registro de EA implantado en la UDO del HGUA durante 24 meses ha mostrado ser efectivo para mejorar el perfil de seguridad de los pacientes con DCNO tratados con opioides a largo plazo, así como para optimizar la detección de sospechas de RAM. La media de EA comunicados por los pacientes a través del cuestionario diseñado fue significativamente mayor en los pacientes del grupo control que en sus respectivos seguimientos, además la calidad de vida aumentó de forma significativa en los seguimientos de los controles.

El sistema implantado ha contribuido a triplicar el número de sospechas de RAM notificadas al SEFV-H, siendo la media anual de notificación de sospechas de RAM de 32 durante los 24 meses previos al estudio (septiembre 2010 - agosto 2012). Para que un profesional sanitario pueda identificar una sospecha de RAM en pacientes con DCNO y polimedicados, debe descartar de media unos 123 EA (Genco et al., 2016, Harris et al., 2015). En nuestro estudio, se detectó 1 sospecha de RAM por cada 25 EA comunicados por los pacientes mediante el cuestionario de seguridad que rellenaron en consultas.

Es importante detectar sospechas de RAM y también evitar alertas innecesarias (Genco et al., 2016); en nuestro estudio sometimos cada sospecha de RAM a evaluación de causalidad mediante el algoritmo de Naranjo, clasificando un 64% de las RAM detectadas como posibles y un 36% como probables. No se hallaron sospechas de RAM probadas ni dudosas. Además, el sistema de registro de EA implantado permitió detectar sospechas de RAM clasificadas en FT como raras o de frecuencia desconocida, así como nuevas RAM que no se encontraban previamente descritas en la FT del fármaco (9%) (AEMPS-CIMA, 2016), el 85% de las cuales las experimentaron mujeres. Entre estas 13 nuevas RAM, cabe destacar las 4 provocadas por tapentadol: estridor laríngeo, menorragia y dos aumentos de bilirrubina. Por todo lo anterior, parece lógico concluir que el sistema de registro de EA implantado es útil para facilitar la detección de RAM.

La mayor parte de las sospechas de RAM detectadas en nuestro estudio se relacionaron con desórdenes del sistema nervioso (26%) o psiquiátricos (16%), seguidos de los gastrointestinales (12%); siendo un resultado semejante al que muestra un estudio de pacientes con DCNO, realizado en Francia en las mismas fechas que el nuestro, en el que los porcentajes fueron: 26% de las RAM desórdenes del sistema nervioso, 15% desórdenes psiquiátricos y 12% dermatológicos (Cazacu et al., 2015). Sin embargo, otro estudio muestra que las RAM más abundantes en pacientes con DC suelen ser las

hepatobiliares y dermatológicas, seguidas de las gastrointestinales y nerviosas (Tavassoli et al., 2009).

En nuestro estudio, el fármaco que se asoció a más sospechas de RAM fue tapentadol (20%), seguido de oxicodona (13%) y fentanilo (11%), atribuyéndose un 20% de las sospechas de RAM a los fármacos antiepilépticos, principalmente a pregabalina (12%). Es importante destacar, al tratar el número de sospechas de RAM detectadas, los porcentajes de prescripción de opioides en la UDO del HGUA durante el periodo de estudio, puesto que tapentadol fue prescrito a un 7% del total de la población, mientras que fentanilo fue prescrito a un 25% y oxicodona a un 16%. En nuestro estudio, fentanilo, tramadol y oxicodona fueron los opioides más prescritos, de acuerdo a los datos sobre prescripción publicados para el DCNO en España (Camacho, 2012, Mora, 2015). Estos datos difieren de otros estudios publicados, por ejemplo, en el estudio de Cazacu *et al.* de 2015, los fármacos que se asociaron a más RAM fueron: tramadol (17%), sólo o en combinación, seguido de morfina (15%) y fentanilo (10%).

El análisis comparativo de las sospechas de RAM detectadas en nuestro estudio con las acumuladas en el registro FEDRA de la SEFV-H a nivel nacional, evidenció que la distribución de sospechas de RAM clasificadas por SOC es semejante; a excepción de los desórdenes gastrointestinales que fueron el doble a nivel estatal, y los desórdenes del sistema reproductor que fueron ocho veces más frecuentes en nuestro estudio que a nivel estatal. Este hecho, junto con el registro de los EA comunicados por los pacientes a través del cuestionario diseñado, ha permitido abrir una línea de investigación en el HGUA centrada en los EA del sistema reproductor detectados en los pacientes en tratamiento con opioides a largo plazo para el DCNO, en el que trabajan conjuntamente la UDO con la Unidad de Andrología (Ajo et al., 2016).

Los datos recogidos en este estudio muestran que los pacientes a los que se les detectó una sospecha de RAM asocian significativamente mayor intensidad de dolor, número de EA, polifarmacia de medicamentos para el dolor y DDEM, así como mayor número de visitas a urgencias, hospitalizaciones y cambios de tratamiento farmacológico causados por el dolor. Pudiendo este hecho generar un perfil de paciente vulnerable de sufrir una RAM (Nwulu et al., 2013).

La información recogida de los seguimientos que se les realizó a estos pacientes con sospecha de RAM notificada, entre los 3 y 6 meses posteriores a la detección de la reacción, mostró que tras el manejo clínico de la RAM, los pacientes alcanzan un mejor control del dolor y disminuye significativamente el número total de EA que manifiestan,

las visitas a urgencias y los cambios de tratamiento farmacológico debidos al dolor. Sería razonable pensar que este hecho podría suponer un ahorro económico para el Sistema Sanitario (Kane-Gill et al., 2014). Este aspecto económico se evaluará en un futuro en el apartado de coste-efectividad del estudio VigiDol. Además, podemos concluir que el sistema de registro de EA proporciona información importante para conseguir un mejor manejo clínico de los pacientes en tratamiento a largo plazo con opioides para el DCNO, mejorando su perfil de seguridad y reduciendo la frecuentación sanitaria. Los resultados también muestran que la percepción que tienen los pacientes sobre sus EA es relevante, y debe tenerse en cuenta en la estrategia de manejo del dolor. Además, la información registrada podría ser útil para minimizar las RAM prevenibles, mejorando en general la capacidad de los prescriptores para administrar opioides en DCNO (Dweik et al., 2016, Krashin et al., 2015).

5.1.1. Relevancia de los estudios de género en DCNO

En nuestro estudio, al igual que en otros estudios publicados que recogen las sospechas de RAM de fármacos analgésicos, el porcentaje de mujeres con DCNO y en tratamiento a largo plazo con opioides que sufren una sospecha de RAM es significativamente superior al de varones, siendo la intensidad del dolor similar y recibiendo una menor DDEM que los varones (Graziani and Nistico, 2016, Ivanova et al., 2013).

Los estudios de género en el área del dolor siguen siendo escasos, y esta Tesis abre la posibilidad de plantear futuras líneas de estudio en este campo. Sin embargo, sí hay evidencia para sugerir que el género es un factor importante en la modulación del dolor. La respuesta al dolor es diferente según el sexo, existiendo más variabilidad en las mujeres, con mayor sensibilidad al dolor y más diagnósticos de dolor asociados. También existen diferencias en el tratamiento farmacológico. Las diferencias en el alivio del dolor según el sexo se deben a una interacción de factores genéticos, anatómicos, fisiológicos, neuronales, hormonales, psicológicos y sociales (Segura-Jiménez et al., 2016, Aloisi et al., 2016, Tafelski et al., 2016, Pieretti et al., 2016). El estudio del DCNO vinculado al género, como factor de variabilidad, es el objetivo principal de una línea de investigación activa en la UDO del HGUA (Ajo et al., 2017a, Ajo et al., 2016, Ajo et al., 2017b).

5.1.2. Relevancia del perfil de seguridad en los estudios de DCNO

El alivio del dolor ha ganado más atención en los últimos años y se ha hecho un esfuerzo para evaluar y tratar el dolor de una forma eficiente (Lohman et al., 2010). En el manejo de pacientes con DCNO intenso, a los que se debe prescribir opioides potentes, es primordial la monitorización del paciente para evaluar la efectividad, los posibles EA y los usos abusivos de los opioides. Aunque existen múltiples estudios que evidencian una efectividad semejante de los analgésicos opioides frente al control del dolor, los datos sobre seguridad en el tratamiento a largo plazo con opioides son limitados (Wiffen et al., 2013, Caraceni et al., 2012a).

El sistema de registro de EA comunicados por los pacientes, implantado a través de este trabajo en la UDO del HGUA, ha demostrado mejorar el perfil de seguridad de los pacientes en tratamiento a largo plazo con opioides para el DCNO, permitiendo disminuir el número de EA por paciente, optimizar la detección de RAM, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir la frecuentación sanitaria.

El tratamiento a largo plazo con opioides para el DCNO está sometido a controversia debido a la ausencia de evidencia robusta sobre su efectividad a largo plazo, así como por los EA que asocia. Es bien sabido que la terapia con opioides a largo plazo puede inducir un gran número de EA (Ballantyne, 2007, Vondrackova et al., 2008, McNicol et al., 2003) relacionados con el sistema gastrointestinal, nervioso y endocrino, que podrían suponer una pérdida de adherencia al tratamiento y el consiguiente abandono (Von Korff and Deyo, 2004, Vella-Brincat and Macleod, 2007). Nuestro estudio muestra que un buen manejo de los pacientes, utilizando el registro de los EA que comunican, mejora su perfil tanto en seguridad como en calidad de vida.

En una revisión sistemática realizada en 2015 que incluye 25 estudios prospectivos publicados sobre EA de morfina, oxicodona, fentanilo, metadona e hidromorfona, la frecuencia de los AE más comúnmente reportados varió ampliamente: náuseas del 3 al 85% (Harris et al., 2003, Mercadante et al., 1998), vómitos del 4 al 50% (Klepstad et al., 2003, Pan et al., 2007), estreñimiento del 5 al 97% (Klepstad et al., 2000, Vijayaram et al., 1990), somnolencia del 3 al 88% (Kang et al., 2015) y boca seca del 1 al 94% (Ljuca and Husic, 2010). Fueron reportados con baja frecuencia confusión, mareos y prurito. Ningún estudio reportó alucinaciones o mioclonías. En general, hubo una gran heterogeneidad entre los estudios incluidos, especialmente con respecto a la evaluación y registro de EA. El estudio concluye que, aunque los AE son un tema importante en la

práctica clínica habitual, se desconocen las tasas reales de incidencia de EA por tipo de opioide (Oosten et al., 2015).

El sistema de registro de EA diseñado en este estudio permite una eficaz exploración de dichos eventos, así como el seguimiento de los mismos, indicando que los EA más frecuentes en la población estudiada fueron: boca seca (56%), estreñimiento (46%), nerviosismo (44%), depresión (35%), insomnio (35%) y somnolencia (32%). Debemos matizar el número de EA reportados por los pacientes relacionados con el sueño (Smith and Haythornthwaite, 2004, Moore and Kelz, 2009, Hudson et al., 2008), hecho que también se observa en la literatura consultada y que, además, se encuentra relacionado con la variante alélica G del SNP A118G del gen *OPRM1*.

Además, el sistema de registro de EA implantado ha detectado que los pacientes con DCNO y tratamiento crónico con opioides, asume la mayor parte de los EA asociados a su terapia para el dolor, no comunicándolos verbalmente en la consulta de la UDO, pero sí indicándolo en el cuestionario que se ha diseñado para tal fin.

En 2013, el manejo del DCNO en España era inadecuado, con una gran variabilidad en las combinaciones farmacológicas utilizadas. En la literatura publicada, al igual que en nuestro estudio, la mayor parte de los pacientes con tratamiento para el DC moderado a intenso consistente en combinaciones farmacológicas eran mujeres con edad superior a 65 años (Perez et al., 2013b). Un 89% de los pacientes de nuestro estudio tenía prescrito, junto con el tratamiento opioide, algún fármaco concomitante relacionado con el tratamiento del dolor. Hasta un 63% tomaban antiepilépticos, un 37% ansiolíticos y un 36% antidepresivos.

Los nuevos analgésicos, como tapentadol y oxycodona/naloxona, están implicados en nuestro estudio en un 20% y 11% de las sospechas de RAM, respectivamente. Ambos han sido comercializados sugiriendo que implican un menor número de EA gastrointestinales, concretamente del estreñimiento producido por opioides (Buynak et al., 2010, Wild et al., 2010, Afilalo et al., 2010, Ueberall and Mueller-Schwefe, 2016), hecho que no se confirma con los resultados obtenidos en este estudio, en el que la prevalencia de estreñimiento para ambos fármacos es similar a la del resto de opioides (46%). Este hecho puede ser explicado por el elevado porcentaje de polifarmacia de los pacientes incluidos en el estudio y las potenciales interacciones farmacológicas, así como por la prescripción de otros opioides junto con los nuevos (Richarz et al., 2012).

En nuestra población caso, el porcentaje de polifarmacia fue más elevado en los pacientes con sospecha de RAM que en los controles. Aunque, según varias publicaciones, los pacientes tratados para DCNO muestran polifarmacia de forma habitual (Feinstein et al., 2015, Nawai et al., 2017, Liang et al., 2016).

Una revisión sistemática sobre los fármacos con más probabilidad de provocar una RAM, concluyó que un manejo sistemático de los pacientes tratados con opioides podría reducir hospitalizaciones, vistas a urgencias, reacciones graves e incluso las posibles muertes relacionadas con ellos hasta en un 50% (Saedder et al., 2014, Feng et al., 2017).

En general, las conclusiones alcanzadas tras el análisis de la población con DCNO de la UDO, concuerdan con los principios de la Declaración del Escorial sobre el Dolor de 2015, de la Sociedad Española del Dolor, en la que se subraya la necesidad de dar voz a la epidemia silenciosa que supone el DC en nuestro país; fomentar la creación de políticas que vayan encaminadas a la prevención del DC, entendiendo este como una patología transversal y no como un síntoma dentro de otra patología; crear redes implicando a todos (instituciones, profesionales y pacientes) que trabajen al unísono para mejorar el tratamiento del dolor; trabajar en Unidades de Dolor con equipos multidisciplinares, debidamente formados en profundidad y que esto permita aplicar las terapias más coste efectivas; así como la necesidad de promocionar la investigación en dolor, tanto en los mecanismos biológicos como en su tratamiento (SED, 2015).

5.2. SUBESTUDIO FARMACOGENÉTICO

En el subestudio farmacogenético, el análisis de la relación entre la distribución genotípica y alélica del SNP A118G del gen *OPRM1* con la presencia de EA mostró que el genotipo AG asociaba una media de EA por paciente mayor que el genotipo AA; del mismo modo, la variante alélica G asoció mayor número de EA por paciente que el alelo ancestral A. Además, se encontró una diferencia significativa en la distribución genotípica y alélica del SNP A118G con los EA depresión, insomnio, disminución del deseo sexual, estreñimiento y cefalea, en ambos sexos. Estos datos están de acuerdo con la escasa literatura publicada al respecto (Wang et al., 2012, Wang et al., 2013b, El-Mallakh et al., 2016, Laugsand et al., 2015).

El análisis del SNP G472A del gen *COMT* mostró una diferencia significativa en la distribución de los genotipos de los pacientes con los EA somnolencia y mareos, así como en la presencia de la variante alélica 472A. Se asociaron los EA somnolencia y mareos con el genotipo AA, siendo la prevalencia de ambos EA menor en pacientes con genotipo GA y GG.

Actualmente se asume que, en un paciente individual, el nivel de analgesia que alcanza un opioide y la aparición de EA es el resultado de una interacción compleja entre la farmacocinética y la farmacodinamia del fármaco, pudiendo la farmacogenética ayudar a comprender mejor las relaciones entre ambas disciplinas (Droney et al., 2013, Branford et al., 2012). En la literatura publicada se han descrito multitud de genes candidatos relacionados con las diferentes vías de neurotransmisión del dolor y su influencia en un perfil de respuesta, en términos de efectividad y seguridad. Dos de los genes más relevantes son los que codifican el receptor mu opioide, cuya variante A118G pueden dar lugar a un receptor tres veces más activo y a un requerimiento mayor de dosis de morfina (Lötsch et al., 2002); y la variante G472A del gen *COMT*, que puede disminuir la actividad enzimática COMT de 3 a 4 veces.

5.2.1. Influencia del genotipo *OPRM1*

Para el SNP A118G, la variante alélica G supuso en la población caso un 24% y en la población control un 19%, siendo más elevada la presencia del alelo G en la población caso (con sospecha de RAM) que en la control, pero sin ser un contraste estadísticamente significativo. Este hecho podría ser coherente con las conclusiones revisadas en la bibliografía relativas a que el alelo G del SNP A118G asocia una mayor sensibilidad al dolor así como la necesidad de dosis mayores de opioides para alcanzar la analgesia, que podría desencadenar una RAM en nuestra población caso (Zhang et al., 2010, Fukuda et al., 2009, Webster and Belfer, 2016). Respecto a las frecuencias genotípicas de este SNP, no se encontraron diferencias significativas entre la población caso y control que nos ayuden a explicar la influencia de la variante alélica en la probabilidad de sufrir una RAM. Además, la regresión logística realizada, permite afirmar que no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que el SNP 118G esté relacionado con la posibilidad de sufrir una RAM. Este hecho se cumple realizando la regresión logística tanto con la distribución genotípica como con la distribución alélica. Sin embargo, la regresión logística sí muestra que el genotipo GG para el SNP A118G parece mostrar cierta tendencia de asociación con la probabilidad de sufrir RAM, hecho que se podría comprobar ampliando la muestra de nuestro subestudio.

En la población del subestudio, la evaluación de la influencia del SNP A118G del gen *OPRM1* y el SNP G472A del gen *COMT* en la aparición de una RAM relacionada con el sistema nervioso o psiquiátrico (los tipos de RAM más abundantes en nuestra población) mostró que no existe tal asociación para ambos SNP. Sin embargo, sí se observó asociación entre ambos SNP y la aparición de EA referidos por los pacientes relacionados con el sistema nervioso y desórdenes psiquiátricos.

Respecto a la relación del SNP A118G con la efectividad analgésica, en nuestra población control, se encontraron diferencias significativas al comparar la distribución genotípica de dicho SNP con la EVA de intensidad y de alivio de dolor.

En la población caso, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables de efectividad analizadas. Sin embargo, sí se observó, que la mediana de la EVA de intensidad de dolor fue más elevada en los pacientes heterocigotos AG que en los homocigotos AA. Del mismo modo, la mediana de la EVA de alivio del dolor en los sujetos heterocigotos AG es inferior a la de los homocigotos AA. Para la EVA-EuroQol, la distribución genotípica y alélica fue semejante entre los sujetos de la población caso.

Este hecho concuerda con lo publicado en la bibliografía revisada donde la presencia de los dos alelos homocigóticos ancestrales-naturales AA del SNP A118G protege de la percepción del dolor (Oertel et al., 2009, Mura et al., 2013, Lötsch and Geisslinger, 2007). Sin embargo, para la variable EVA-EuroQol, no se pudo comprobar lo publicado en la literatura, tal vez por la limitación del tamaño muestral. Hay evidencia de que los pacientes portadores del SNP heterocigotos y homocigotos (AG y GG), al ser más sensibles al dolor, ven más afectada su vida diaria y presentan una peor evolución a este nivel (Chou et al., 2006a, Olsen et al., 2012, Liu and Wang, 2012).

La mediana de la DDEM fue más elevada en los sujetos con genotipo AG que en aquellos con genotipo homocigoto AA, en la población caso. Este hecho concuerda con la mayoría de los estudios preclínicos que sugieren que el SNP A118G produce una pérdida de función en relación con los efectos de los opioides (Befort et al., 2001). Sin embargo, un metaanálisis publicado en *Pain* en 2009 evidenció una asociación débil entre la presencia del alelo 118G y los requerimientos de opioides, la intensidad del dolor, así como los EA (Walter and Lötsch, 2009). En cambio, otros autores plantean que la presencia del alelo 118G puede también alterar la respuesta a los opioides (oxicodona, morfina, metadona y fentanilo) en pacientes con DCNO en tratamiento con opioides a largo plazo (Lötsch and Geisslinger, 2007). Al analizar toda nuestra población (pacientes casos y controles), se observa una diferencia significativa entre la distribución genotípica del SNP y la DDEM, requiriendo, como en la literatura, los sujetos con genotipos AG y GG más DDEM.

Respecto a la relación del SNP A118G y el perfil de seguridad de los pacientes en la población caso, se encontró, una diferencia significativa entre el número de EA por pacientes y la distribución genotípica del SNP; presentando un promedio mayor de EA los sujetos heterocigotos AG frente a los homocigotos AA. Este hecho no coincide con los resultados encontrados en otros estudios en los que la presencia de la variante alélica G del SNP, no se relacionó con la presencia de EA (Mura et al., 2013). Aunque es importante matizar que los estudios de asociación entre el SNP A118G y los EA son limitados.

En la población caso del subestudio, se encontró una diferencia significativa en la distribución genotípica y alélica del SNP A118G con los EA depresión, insomnio, disminución del deseo sexual y cefalea; datos que concuerdan con la escasa literatura publicada al respecto (Wang et al., 2012, Wang et al., 2013b, El-Mallakh et al., 2016, Laugsand et al., 2015). La aparición de dichos EA se asoció a los pacientes portadores del genotipo AG y de la variante alélica G, frente al genotipo homocigoto AA. En los

cuatro EA indicados, el modelo que mejor predice la herencia es el superdominante, tal vez debido al pequeño tamaño muestral de la población homocigota GG, seguido del modelo codominante.

Sin embargo, otros estudios relacionan, aunque con cierta controversia, el alelo G del SNP con los EA náuseas y vómitos (Chou et al., 2006b, Chou et al., 2006a, Klepstad et al., 2004, Lötsch et al., 2002, Sia et al., 2008). En la población caso, no sólo no se encontró ningún EA gastrointestinal relacionado con la variante alélica, sino que, además, los EA que sí están relacionados con ella son los relacionados con el sistema nervioso. En la población control sí se encontró una diferencia significativa en la distribución genotípica y alélica del SNP A118G con el EA estreñimiento, como también sucede en un estudio realizado con pacientes en tratamiento opioide a largo plazo (Laugsand et al., 2015).

En un estudio realizado en China en 2013 se encontró relación entre el SNP A118G y la predicción de EA, concretamente, asociaron la variante alélica G con los EA insomnio y disminución de libido, tal y como sucede en nuestro estudio (Wang et al., 2013a). En general, los autores de la bibliografía consultada refieren que es necesaria más investigación relacionada con el valor clínico predictivo este SNP y la presencia o no de dichos EA.

Todos estos datos en conjunto, parecen apuntar a un efecto protector frente al dolor y sus consecuencias en los pacientes homocigotos del alelo ancestral (AA) para el SNP A118G, que permitiría, al reducir los problemas derivados de la percepción del dolor, mejorar la calidad de vida y reducir los problemas relacionados con la depresión e insomnio de los pacientes. Por el contrario, los pacientes portadores de la variante alélica G, tanto los heterocigotos AG como los homocigotos GG, presentarían una peor evolución a este nivel.

5.2.2. Influencia del genotipo *COMT*

Para el SNP G472A del gen de la *COMT*, la variante alélica A supuso en la población caso un 49% y en la población control un 56%, no suponiendo la presencia del alelo A un contraste estadísticamente significativo. Por lo tanto, no se pudo asociar la variante alélica A del SNP, que produce una enzima COMT disfuncional con un pobre metabolismo de las catecolaminas, con la posibilidad de aparición de una RAM.

Respecto a las frecuencias genotípicas del SNP G472A, no se encontraron diferencias significativas en su distribución entre la población caso y control que nos ayuden a explicar la influencia del SNP en la probabilidad de sufrir una RAM. Además, la regresión logística realizada nos permite afirmar que no existe evidencia estadística suficiente para afirmar que el SNP G472A esté relacionado con la posibilidad de aparición de una RAM. Sin embargo, igual que ocurre con el SNP A118G del gen *OPRM1*, la regresión logística realizada sí muestra que el genotipo GA y el alelo A del SNP G472A parecen mostrar cierta tendencia de asociación con la probabilidad de sufrir RAM, hecho que se podría comprobar ampliando la muestra del subestudio farmacogenético.

En la población caso del subestudio, tal vez también debido al tamaño muestral, no se logró encontrar ninguna asociación significativa entre la distribución genotípica del SNP y las variables de efectividad analgésica analizadas. Tampoco se encontró asociación entre dichas variables y la presencia de la variante alélica 472A. Así pues, no podemos confirmar las conclusiones extraídas de la literatura sobre la asociación de la variante alélica 472A con un aumento de la percepción del dolor en 1.5 veces frente a los sujetos homocigotos GG y con mayor requerimiento de dosis de opioides (Zubieta et al., 2003, Cargnin et al., 2013). Sí se observó que los sujetos con genotipo AA y GA de la población caso, muestran una mediana de la DDEM mayor que los homocigotos GG, hecho que no confirma la literatura revisada (Reyes-Gibby et al., 2007a, Kambur and Mannisto, 2010).

Según la bibliografía consultada, la presencia del SNP G472A se relacionó con que los homocigotos AA y heterocigotos GA eran más sensibles al dolor y respondieron menos a los fármacos analgésicos, experimentando menor grado de alivio con los tratamientos y requiriendo mayor nivel de analgesia (Inanir et al., 2014). Este hecho sí se confirma en el análisis de la población control, en la que sí se encontró una diferencia significativa entre la distribución del genotipo G472A y la EVA de alivio del dolor, mostrando menor alivio los sujetos AA y GA.

Podemos concluir que los sujetos homocigotos para el alelo ancestral GG del SNP G472A responden mejor al tratamiento analgésico. Mientras que los portadores de la variante alélica 472A, tanto hetero como homocigotos (GA y AA), son más sensibles al dolor y, al responder menos a los analgésicos, experimentan menor grado de alivio con los tratamientos por lo que precisarían de un mayor grado de analgesia.

Respecto a la seguridad, el análisis de la distribución genotípica del SNP G472A en la población caso con respecto a los EA por paciente, indicó que el genotipo AA asociaba una mediana de EA por paciente mayor que el genotipo GA y GG para el modelo de herencia recesivo; del mismo modo, la variante alélica A asoció mayor número de EA por paciente que el alelo G. Aunque no se encontró en la población caso ni en la control diferencia significativa entre la distribución de los EA y los genotipos del SNP. En la literatura revisada se asocia la presencia del SNP con un aumento de EA en DC oncológico (Kambur and Mannisto, 2010).

Se encontró en la población caso una diferencia significativa en la distribución de las frecuencias genotípicas del SNP con el EA somnolencia; siendo el genotipo GA y AA, así como el alelo A más prevalente en los pacientes con dichos EA. Sin embargo, en la literatura, los EA que sí se han relacionado con el alelo G del SNP, aunque con cierta controversia, son los EA gastrointestinales náuseas y vómitos (Laugsand et al., 2011). En la actualidad se cree que el SNP funcional más frecuente del gen *COMT* ejercería una importante influencia en las funciones cognitivas relacionadas con el córtex prefrontal como son la regulación del sueño y patologías asociadas (Dauvilliers et al., 2015). En general, los autores de la bibliografía consultada, refieren que es necesaria más investigación relacionada con el valor clínico predictivo este SNP y la presencia o no de EA.

La respuesta a los fármacos opioides es un proceso complejo en el que intervienen gran cantidad de proteínas codificadas por otros tantos genes, cuya expresión también puede ser el resultado de mecanismos independientes del ADN. Las perspectivas a corto plazo indican que la obtención de esta información genética será cada vez más accesible. Sin embargo, se nos presenta el problema de la validación de los datos genéticos disponibles y de su interpretación para que su aplicación clínica permita cumplir las expectativas de la mejora en la salud de los pacientes. Para ello, es preciso impulsar la investigación, formar expertos en la aplicación clínica de estas técnicas y a los médicos prescriptores, en el significado y limitaciones de la aplicación de la PGT (Maronas et al., 2016). Por último, será necesario demostrar que los hallazgos en un grupo poblacional concreto

pueden ser extrapolados a otros, definiendo el porcentaje de personas que se beneficiarían de la prueba genética. Todo ello sin olvidar que la información PGt debe ser sólo un elemento de juicio más para intentar predecir la respuesta a un fármaco en un paciente con dolor.

Existen pues dos grandes temas relacionados con la genética y la medicina del 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 la población de la UDO del HGUA con el fin de ahondar más en todos los aspectos relacionados con la respuesta individual ante un fármaco. El tratamiento de los pacientes podría mejorar mediante genotipado y medición de niveles plasmáticos de fármacos (Trescot, 2014, Trescot and Faynboym, 2014).

Ambas acciones, PGt y monitorización terapéutica de fármacos pueden potencialmente minimizar los EA, y maximizar la eficacia (Jannetto and Bratanow, 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 et al., 2012). A pesar de que los biomarcadores genéticos actualmente en el área de DC no presentan un valor predictivo con evidencia robusta, sí que aportan y complementan la información clínica de los pacientes, suponen un paso hacia delante en la medicina personalizada y podrían mejorar el manejo de las estrategias terapéuticas.

5.3. LIMITACIONES

El presente trabajo muestra una serie de limitaciones que se pueden leer a continuación según los dos apartados correspondientes.

5.3.1. Sistema de registro de EA

Se trata de un estudio observacional que presenta las limitaciones de sesgos propios de este sistema de investigación. Una de las limitaciones más importantes es el componente subjetivo del dolor, además de la falta de criterios claros para clasificar los subtipos de dolor. Esta información se obtuvo del cuestionario diseñado en el estudio VigiDol que fue autocompletado por los pacientes y de los registros del sistema electrónico de salud Abucasis, donde el dolor puede estar subclasificado por varios diagnósticos. Otra cuestión relevante es el número limitado de EA que incluía el apartado de seguridad del cuestionario diseñado, que se encuentra en proceso de validación.

Respecto al perfil de seguridad, los pacientes indicaron bajo su criterio los EA que presentaban en el apartado de seguridad del cuestionario, sin haber podido ser evaluados con cuestionarios específicos validados. Además, el estudio ha sido realizado en un único centro, circunstancia que podría afectar a la validez externa de los datos.

5.3.2. Subestudio farmacogenético

No se realizó el análisis descriptivo de haplotipos y, por lo tanto, no se pudo determinar la asociación de los haplotipos con las variables a estudiar. Es necesario aumentar el tamaño muestral y ampliar el estudio a otros grupos de dolor para poder verificar la asociación entre los SNP A118G y G472A de los genes estudiados y la respuesta al dolor. Una dificultad añadida a la comprensión de nuestros resultados es la gran heterogeneidad de resultados en los estudios publicados sobre estos y otros SNP de los genes estudiados, lo que conlleva a una dificultad en la comprensión de sus significados clínicos (Lötsch et al., 2009, Kadiev et al., 2008, Somogyi et al., 2015a).

5.4. LÍNEAS FUTURAS

El presente trabajo ha abierto una serie líneas de trabajo que se están desarrollando en el HGUA vinculadas a la UDO. En primer lugar, ha generado la implantación de un sistema de farmacovigilancia intensiva ligada a la prescripción de opioides, por el que se generan alertas cada vez que el médico notifica una RAM, siendo derivado el paciente a la consulta de Farmacología Clínica de la UDO. Además, ha abierto la posibilidad de desarrollar nuevos estudios sobre las siguientes áreas de trabajo:

- Validación del cuestionario de registro de EA que autocompleta el paciente (Estudio ExtremaDol, aprobado por CEIC-HGUA el 25 de enero 2017, IP: Beatriz Planelles).
- Comprobar que nuestro sistema de monitorización intensiva de EA y RAM es coste-efectivo, desarrollando el análisis del coste en base al Estudio VigiDol de coste-efectividad (aprobado por el CEIC-HGUA el 4 de junio de 2013, IP: Dra. Ana M Peiró, Investigadora Colaboradora: Lda. Beatriz Planelles).
- Implementación de marcadores genéticos como factores predictivos de la probabilidad de sufrir EA y sospecha de RAM en base a opioides de reciente comercialización, siendo un subanálisis del Estudio paralelo genético VigiDol-Gen (aprobado por el CEIC del HGUA el 2 de mayo de 2016 en su versión v2.1, de 29 de febrero de 2016, IP: Beatriz Planelles). De esta línea, el presente año se han elaborado 2 trabajos fin de grado y 1 trabajo fin de máster vinculados a la Universidad Miguel Hernández (UMH).



6. CONCLUSIONES





1- El sistema de registro de EA comunicados por los pacientes ha mostrado ser efectivo para mejorar el perfil de seguridad de los pacientes con DCNO tratados con opioides a largo plazo:

- a. Ha permitido disminuir de forma significativa el número de EA comunicados por los pacientes ambulatorios atendidos en la UDO del HGUA y aumentar su calidad de vida.
- b. Ha permitido optimizar la detección de sospechas de RAM, triplicando su notificación, que se relacionaron principalmente con desórdenes del sistema nervioso y psiquiátricos, seguidos de gastrointestinales.
- c. Ha permitido detectar 13 nuevas sospechas de RAM no descritas previamente en las FT de los fármacos.

2- Las sospechas de RAM se presentaron de modo significativamente mayor en mujeres, con un dolor más intenso, que comunicaron un mayor número medio de EA, tratadas con una DDEM mayor, más polifarmacia y con una frecuentación sanitaria mayor, que la población control. Estos parámetros se normalizaron a lo largo del seguimiento de estos pacientes, mejorando su perfil de seguridad.

3- Las variantes genéticas estudiadas podrían ser las responsables de que una proporción de los pacientes con DCNO tratados con opioides a largo plazo, presente un perfil de seguridad diferente, y podría evaluarse su potencial uso como biomarcadores:

- a. El genotipo *OPRM1* 118 - AG presentó, en la población caso, un número total de EA significativamente mayor que el resto de genotipos.
- b. El genotipo *OPRM1* 118 - AA fue, en la población caso, más frecuente en los EA depresión, insomnio, disminución del deseo sexual y cefalea; siendo el genotipo *COMT* 472 - GA más frecuente en el EA somnolencia.



7. BIBLIOGRAFÍA





- 1- *Herramientas y aplicaciones* [Online]. <http://portal.sedolor.es>: Sociedad Española del Dolor. [Accessed 18 april 2017].
- 2- 2015. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.htm>: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- 3- ABS, R., VERHELST, J., MAEYAERT, J., VAN BUYTEN, J. P., OPSOMER, F., ADRIAENSEN, H., VERLOOY, J., VAN HAVENBERGH, T., SMET, M. & VAN ACKER, K. 2000. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 2215-22.
- 4- AEMPS-CIMA, S. A. O. M. A. H. P. 2016. Online information center of medicines of Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS-CIMA). <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 5- AFILALO, M., ETROPOLSKI, M. S., KUPERWASSER, B., KELLY, K., OKAMOTO, A., VAN HOVE, I., STEUP, A., LANGE, B., RAUSCHKOLB, C. & HAEUSSLER, J. 2010. 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. *Clinical drug investigation*, 30, 489.
- 6- AGUIRRE, C. & GARCIA, M. 2016. [Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system]. *Med Clin (Barc)*, 147, 461-464.
- 7- AHLERS, S. J., ELENS, L. L., GULIK, L., SCHAIK, R. H., DONGEN, E., BRUINS, P., TIBBOEL, D. & KNIBBE, C. A. 2013. The Val158Met polymorphism of the COMT gene is associated with increased pain sensitivity in morphine-treated patients undergoing a painful procedure after cardiac surgery. *British journal of clinical pharmacology*, 75, 1506-1515.
- 8- AJO, R., SEGURA, A., INDA, M. D., MARGARIT, C., BALLESTER, P., MARTINEZ, E., FERRANDEZ, G., SANCHEZ-BARBIE, A. & PEIRO, A. M. 2017a. Erectile dysfunction in patients with chronic pain treated with opioids. *Med Clin (Barc)*, 149, 49-54.
- 9- AJO, R., SEGURA, A., INDA, M. D., PLANELLES, B., MARTINEZ, L., FERRANDEZ, G., SANCHEZ, A., CESAR, M. & PEIRO, A. M. 2016. Opioids Increase Sexual Dysfunction in Patients With Non-Cancer Pain. *J Sex Med*, 13, 1377-86.
- 10- AJO, R., SEGURA, A., MIRA, L., INDA, M. D., ALFAYATE, R., SANCHEZ-BARBIE, A., MARGARIT, C. & PEIRO, A. M. 2017b. The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid-associated androgen deficiency (OPIAD). *Aging Male*, 20, 1-8.
- 11- ALOISI, A. M., BERLINCIONI, V., TORTA, R., NAPPI, R. E., TASSORELLI, C., BARALE, F., IERACI, V., GIUSTI, E. M., PIETRABISSA, G. & TAMBURIN, S. 2016. The role of gender, psycho-social factors and anthropological-cultural dimensions on pain in neurorehabilitation. Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 52, 730-740.
- 12- ALOISI, A. M., CECCARELLI, I., CARLUCCI, M., SUMAN, A., SINDACO, G., MAMELI, S., PACI, V., RAVAIOLI, L., PASSAVANTI, G., BACHIOCCO, V. & PARI, G. 2011. Hormone replacement therapy in morphine-induced hypogonadic male chronic pain patients. *Reprod Biol Endocrinol*, 9, 26.
- 13- AMER, M., BEAD, V. R., BATHON, J., BLUMENTHAL, R. S. & EDWARDS, D. N. 2010. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiol Rev*, 18, 204-12.
- 14- ANNEMANS, L. 2011. Pharmacoeconomic impact of adverse events of long-term opioid treatment for the management of persistent pain. *Clin Drug Investig*, 31, 73-86.
- 15- ARGOFF, C. E. 2010. Clinical implications of opioid pharmacogenetics. *The Clinical journal of pain*, 26, S16-S20.
- 16- ARMERO, P., MURIEL, C., SANTOS, J., SÁNCHEZ-MONTERO, F., RODRÍGUEZ, R. & GONZÁLEZ-SARMIENTO, R. 2004. Bases genéticas del dolor. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 11, 64-71.
- 17- BADIA, X., ROSET, M., MONTSERRAT, S., HERDMAN, M. & SEGURA, A. 1999. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clin (Barc)*, 112 Suppl 1, 79-85.

- 18- BALLANTYNE, J. C. 2007. Opioid analgesia: perspectives on right use and utility. *Pain Physician*, 10, 479-91.
- 19- BARUTELL, C. 2008. Guía de práctica clínica en dolor neuropático de la Sociedad Española del Dolor. *Madrid: Ed. IMC*.
- 20- BAXTER, K. & PRESTON, C. L. 2010. *Stockley's drug interactions*, Pharmaceutical Press London.
- 21- BEFORT, K., FILLIOL, D., DÉCAILLOT, F. M., GAVÉRIAUX-RUFF, C., HOEHE, M. R. & KIEFFER, B. L. 2001. A single nucleotide polymorphic mutation in the human μ -opioid receptor severely impairs receptor signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 3130-3137.
- 22- BELEDO, J. F., SIMÓN, J. A. A. & MARTÍNEZ, Á. M. 2013. *Farmacología humana*, Elsevier Health Sciences Spain.
- 23- BELFER, I., SEGALL, S. K., LARIVIERE, W. R., SMITH, S. B., DAI, F., SLADE, G. D., RASHID, N. U., MOGIL, J. S., CAMPBELL, C. M., EDWARDS, R. R., LIU, Q., BAIR, E., MAIXNER, W. & DIATCHENKO, L. 2013. Pain modality- and sex-specific effects of COMT genetic functional variants. *Pain*, 154, 1368-76.
- 24- BIANCHI, M., FORNASARI, D., ANTONINI, R. A., BERETTA-PICCOLI, B. T., NAVA, S. & NEUENSCHWANDER, H. 2008. The pharmacogenetics of morphine-induced analgesia: a case report. *Journal of pain and symptom management*, 36, e10-e12.
- 25- BOND, C., LAFORGE, K. S., TIAN, M., MELIA, D., ZHANG, S., BORG, L., GONG, J., SCHLUGER, J., STRONG, J. A. & LEAL, S. M. 1998. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters β -endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, 9608-9613.
- 26- BONICA, J. J. 1990. Evolution and current status of pain programs. *J Pain Symptom Manage*, 5, 368-74.
- 27- BOUSQUET, C., LAGIER, G., LILLO-LE LOUET, A., LE BELLER, C., VENOT, A. & JAULENT, M. C. 2005. Appraisal of the MedDRA conceptual structure for describing and grouping adverse drug reactions. *Drug Saf*, 28, 19-34.
- 28- BRANFORD, R., DRONEY, J. & ROSS, J. 2012. Opioid genetics: the key to personalized pain control? *Clinical genetics*, 82, 301-310.
- 29- BREIVIK, H., COLLETT, B., VENTAFRIDDA, V., COHEN, R. & GALLACHER, D. 2006. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 10, 287-333.
- 30- BRENNAN, M. J. 2013. The effect of opioid therapy on endocrine function. *Am J Med*, 126, S12-8.
- 31- BUDNITZ, D. S., POLLOCK, D. A., WEIDENBACH, K. N., MENDELSON, A. B., SCHROEDER, T. J. & ANNEST, J. L. 2006. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*, 296, 1858-66.
- 32- BUYNAC, R., SHAPIRO, D. Y., OKAMOTO, A., HOVE, I. V., RAUSCHKOLB, C., STEUP, A., LANGE, B., LANGE, C. & ETROPOLSKI, M. 2010. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 11, 1787-1804.
- 33- CAMACHO, M. C. 2012 Opioid drug use in the province of Seville, Spain. *In: WELFARE, D. O. H. A. S. (ed.)*. Andalusian Health Service.
- 34- CAMILLERI, M., LEMBO, A. & KATZKA, D. A. 2017. Opioids in Gastroenterology: Treating Adverse Effects and Creating Therapeutic Benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
- 35- CAMPA, D., GIOIA, A., TOMEI, A., POLI, P. & BARALE, R. 2008. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 83, 559-566.
- 36- CARACENI, A., HANKS, G., KAASA, S., BENNETT, M. I., BRUNELLI, C., CHERNY, N., DALE, O., DE CONNO, F., FALLON, M. & HANNA, M. 2012a. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *The lancet oncology*, 13, e58-e68.
- 37- CARACENI, A., HANKS, G., KAASA, S., BENNETT, M. I., BRUNELLI, C., CHERNY, N., DALE, O., DE CONNO, F., FALLON, M., HANNA, M., HAUGEN, D. F., JUHL, G., KING, S., KLEPSTAD, P., LAUGSAND, E. A., MALTONI, M., MERCADANTE, S., NABAL, M., PIGNI, A., RADBRUCH, L., REID, C., SJOGREN, P., STONE, P. C., TASSINARI, D., ZEPPESELLA, G., EUROPEAN PALLIATIVE CARE RESEARCH, C. & EUROPEAN ASSOCIATION FOR PALLIATIVE, C. 2012b.

- Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*, 13, e58-68.
- 38- CARGNIN, S., MAGNANI, F., VIANA, M., TASSORELLI, C., MITTINO, D., CANTELLO, R., SANCES, G., NAPPI, G., CANONICO, P. L., GENAZZANI, A. A., RAFFAELI, W. & TERRAZZINO, S. 2013. An opposite-direction modulation of the COMT Val158Met polymorphism on the clinical response to intrathecal morphine and triptans. *J Pain*, 14, 1097-106.
 - 39- CARRANZA, J. H., TORREJÓN, J. C. M. & PÉREZ, B. A. 2007. *Atención farmacéutica en pediatría*, Elsevier España.
 - 40- CAZACU, I., MIREMONT-SALAME, G., MOGOSAN, C., FOURRIER-REGLAT, A., LOGHIN, F. & HARAMBURU, F. 2015. Preventability of adverse effects of analgesics: analysis of spontaneous reports. *Eur J Clin Pharmacol*, 71, 625-9.
 - 41- CELAYA LECEA, M. C. M. M., M^a MAR 2014. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*, 22, 17.
 - 42- CLARK, A. J., AHMEDZAI, S. H., ALLAN, L. G., CAMACHO, F., HORBAY, G. L., RICHARZ, U. & SIMPSON, K. 2004. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin*, 20, 1419-28.
 - 43- CLARKE, L., ZHENG-BRADLEY, X., SMITH, R., KULESHA, E., XIAO, C., TONEVA, I., VAUGHAN, B., PREUSS, D., LEINONEN, R. & SHUMWAY, M. 2012. The 1000 Genomes Project: data management and community access. *Nature methods*, 9, 459-462.
 - 44- COX, B. M. 2001. *Mecanismos de tolerancia. Opioides en el control del dolor. Aspectos básicos y clínicos.*, Barcelona, Masson.
 - 45- CURROW, D. C., PHILLIPS, J. & CLARK, K. 2016. Using opioids in general practice for chronic non-cancer pain: an overview of current evidence. *Med J Aust*, 205, 334-5.
 - 46- CHEN, Y., MESTEK, A., LIU, J., HURLEY, J. A. & YU, L. 1993. Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Molecular Pharmacology*, 44, 8-12.
 - 47- CHERNY, N., RIPAMONTI, C., PEREIRA, J., DAVIS, C., FALLON, M., MCQUAY, H., MERCADANTE, S., PASTERNAK, G. & VENTAFRIDDA, V. 2001. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol*, 19, 2542-54.
 - 48- CHOU, W.-Y., WANG, C.-H., LIU, P.-H., LIU, C.-C., TSENG, C.-C. & JAWAN, B. 2006a. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 105, 334-337.
 - 49- CHOU, W. Y., YANG, L. C., LU, H. F., KO, J. Y., WANG, C. H., LIN, S. H., LEE, T. H., CONCEJERO, A. & HSU, C. J. 2006b. Association of μ -opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 50, 787-792.
 - 50- CHRISTO, P. J. & MAZLOOMDOOST, D. 2008. Cancer pain and analgesia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1138, 278-298.
 - 51- CHUNG, J. W., ZENG, Y. & WONG, T. K. 2013. Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*, 16, E685-704.
 - 52- DBSNP. 2017. *Database of single nucleotide polymorphisms (SNPs) and multiple small-scale variations that include insertions/deletions, microsatellites, and non-polymorphic variants.* [Online]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>: National Center for Biotechnology Information. U.S. National Library of Medicine. [Accessed 2017].
 - 53- DEMYTTENAERE, K., BONNEWYN, A., BRUFFAERTS, R., BRUGHA, T., DE GRAAF, R. & ALONSO, J. 2006. Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *Journal of affective disorders*, 92, 185-193.
 - 54- DEYO, R. A., SMITH, D. H., JOHNSON, E. S., TILLOTSON, C. J., DONOVAN, M., YANG, X., PETRIK, A., MORASCO, B. J. & DOBSCHA, S. K. 2013. Prescription opioids for back pain and use of medications for erectile dysfunction. *Spine (Phila Pa 1976)*, 38, 909-15.
 - 55- DIATCHENKO, L., NACKLEY, A. G., SLADE, G. D., BHALANG, K., BELFER, I., MAX, M. B., GOLDMAN, D. & MAIXNER, W. 2006. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain*, 125, 216-24.
 - 56- DRONEY, J., RILEY, J. & ROSS, J. 2012. Opioid genetics in the context of opioid switching. *Curr Opin Support Palliat Care*, 6, 10-6.

- 57- DRONEY, J. M., GRETTON, S. K., SATO, H., ROSS, J. R., BRANFORD, R., WELSH, K. I., COOKSON, W. & RILEY, J. 2013. Analgesia and central side-effects: two separate dimensions of morphine response. *British journal of clinical pharmacology*, 75, 1340-1350.
- 58- DUENAS, M., SALAZAR, A., OJEDA, B., FERNANDEZ-PALACIN, F., MICO, J. A., TORRES, L. M. & FAILDE, I. 2015. A nationwide study of chronic pain prevalence in the general spanish population: identifying clinical subgroups through cluster analysis. *Pain Med*, 16, 811-22.
- 59- DWEIK, R. A., YAYA, S., STACEY, D. & KOHEN, D. 2016. Spontaneous adverse drug reaction reporting by patients in Canada: a multi-method study-study protocol. *Springerplus*, 5, 213.
- 60- EHMANN, F., CANEVA, L., PRASAD, K., PAULMICHL, M., MALIEPAARD, M., LLERENA, A., INGELMAN-SUNDBERG, M. & PAPALUCA-AMATI, M. 2015. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharmacogenomics J*, 15, 201-10.
- 61- EINARSON, T. R. 1993. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*, 27, 832-40.
- 62- EL-MALLAKH, R. S., ROBERTS, R. J., EL-MALLAKH, P. L., FINDLAY, L. J. & REYNOLDS, K. K. 2016. Pharmacogenomics in Psychiatric Practice. *Clin Lab Med*, 36, 507-23.
- 63- EVANS, C. J., KEITH, D., MORRISON, H., MAGENDZO, K. & EDWARDS, R. H. 1992. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *SCIENCE-NEW YORK THEN WASHINGTON*, 258, 1952-1952.
- 64- FAILDE, I., DUENAS, M., AGUERA-ORTIZ, L., CERVILLA, J. A., GONZALEZ-PINTO, A. & MICO, J. A. 2013. Factors associated with chronic pain in patients with bipolar depression: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 13, 112.
- 65- FEINSTEIN, J. A., FEUDTNER, C., VALUCK, R. J. & KEMPE, A. 2015. The depth, duration, and degree of outpatient pediatric polypharmacy in Colorado fee-for-service Medicaid patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 24, 1049-57.
- 66- FENG, X. Q., ZHU, L. L. & ZHOU, Q. 2017. Opioid analgesics-related pharmacokinetic drug interactions: from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management. *J Pain Res*, 10, 1225-1239.
- 67- FILLINGIM, R. B., KAPLAN, L., STAUD, R., NESS, T. J., GLOVER, T. L., CAMPBELL, C. M., MOGIL, J. S. & WALLACE, M. R. 2005. The A118G single nucleotide polymorphism of the μ -opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *The Journal of Pain*, 6, 159-167.
- 68- FINAN, P. H., ZAUTRA, A. J., DAVIS, M. C., LEMERY-CHALFANT, K., COVAULT, J. & TENNEN, H. 2010. Genetic influences on the dynamics of pain and affect in fibromyalgia. *Health Psychology*, 29, 134.
- 69- FINCH, P. M., ROBERTS, L. J., PRICE, L., HADLOW, N. C. & PULLAN, P. T. 2000. Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine. *Clin J Pain*, 16, 251-4.
- 70- FINE, P. G. & PORTENOY, R. K. 2009. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage*, 38, 418-25.
- 71- FLÓREZ, J. 2014. *Farmacología humana*, Elsevier.
- 72- FLÓREZ, J. & FAURA, C. 2002. Farmacología de los analgésicos opioides. *Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna, editores. Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. 2ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer*, 85-109.
- 73- FOLEY, K. M. 1996. Controlling the pain of cancer. *Sci Am*, 275, 164-5.
- 74- FRICKE-GALINDO, I., JUNG-COOK, H., A, L. L. & LOPEZ-LOPEZ, M. 2015. Pharmacogenetics of adverse reactions to antiepileptic drugs. *Neurología*.
- 75- FUKUDA, K., HAYASHIDA, M., IDE, S., SAITA, N., KOKITA, Y., KASAI, S., NISHIZAWA, D., OGAI, Y., HASEGAWA, J. & NAGASHIMA, M. 2009. Association between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *PAIN®*, 147, 194-201.
- 76- FURLAN, A. D., SANDOVAL, J. A., MAILIS-GAGNON, A. & TUNKS, E. 2006. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*, 174, 1589-94.
- 77- GÁLVEZ, R., MARSAL, C., VIDAL, J., REAL, M., RUIZ, M. & REJAS, J. 2006. El dolor neuropático como causa de ansiedad, depresión y trastornos del sueño en condiciones de práctica médica habitual: resultados del estudio naturalístico DONEGA. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 13, 81-95.
- 78- GENCO, E. K., FORSTER, J. E., FLATEN, H., GOSS, F., HEARD, K. J., HOPPE, J. & MONTE, A. A. 2016. Clinically Inconsequential Alerts: The Characteristics of Opioid Drug Alerts and Their

- Utility in Preventing Adverse Drug Events in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*, 67, 240-248 e3.
- 79- GEWANDTER, J. S., MCDERMOTT, M. P., MCKEOWN, A., SMITH, S. M., PAWLOWSKI, J. R., POLI, J. J., ROTHSTEIN, D., WILLIAMS, M. R., BUJANOVER, S., FARRAR, J. T., GILRON, I., KATZ, N. P., ROWBOTHAM, M. C., TURK, D. C. & DWORKIN, R. H. 2014. Reporting of intention-to-treat analyses in recent analgesic clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *Pain*, 155, 2714-9.
- 80- GOEL, N., BANKS, S., LIN, L., MIGNOT, E. & DINGES, D. F. 2011. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism associates with individual differences in sleep physiologic responses to chronic sleep loss. *PLoS One*, 6, e29283.
- 81- GOICOECHEA, P. C., GÁLVEZ R, MARGARIT C, DE ANDRÉS J, MONTERO A 2016. *Manual de Medicina del Dolor: Fundamentos, Evaluación y Tratamiento*, Editorial Médica Panamericana.
- 82- GONG, L., STAMER, U. M., TZVETKOV, M. V., ALTMAN, R. B. & KLEIN, T. E. 2014. PharmGKB summary: tramadol pathway. *Pharmacogenet Genomics*, 24, 374-80.
- 83- GONZÁLEZ-BARIOS, A. 2004. Bases moleculares del tratamiento del dolor con fármacos opioides. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 9.
- 84- GRAZIANI, M. & NISTICO, R. 2016. Gender difference in prescription opioid abuse: A focus on oxycodone and hydrocodone. *Pharmacol Res*, 108, 31-38.
- 85- GROUP, T. E. 1990. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy*, 16, 199-208.
- 86- GUREJE, O., VON KORFF, M., SIMON, G. E. & GATER, R. 1998. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *Jama*, 280, 147-51.
- 87- HAJJ, A., KHABBAZ, L., LAPLANCHE, J.-L. & PEOC'H, K. 2013. Pharmacogenetics of opiates in clinical practice: the visible tip of the iceberg. *Pharmacogenomics*, 14, 575-585.
- 88- HANLON, J., GUAY, D. & IVES, T. 2005. Oral analgesics: Efficacy, mechanism of action, pharmacokinetics, adverse effects, drug interactions, and practical recommendations for use in older adults. *PROGRESS IN PAIN RESEARCH AND MANAGEMENT*, 35, 205.
- 89- HARLAND, N. J., DAWKIN, M. J. & MARTIN, D. 2015. Relative utility of a visual analogue scale vs. a six-point Likert scale in the measurement of global subject outcome in patients with low back pain receiving physiotherapy. *Physiotherapy*, 101, 50-4.
- 90- HARRIS, J., KUMAR, K. S. & RAJAGOPAL, M. 2003. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliative medicine*, 17, 248-256.
- 91- HARRIS, Y., HU, D. J., LEE, C., MISTRY, M., YORK, A. & JOHNSON, T. K. 2015. Advancing Medication Safety: Establishing a National Action Plan for Adverse Drug Event Prevention. *Jt Comm J Qual Patient Saf*, 41, 351-60.
- 92- HAZELL, L., CORNELIUS, V., HANNAFORD, P., SHAKIR, S., AVERY, A. J. & YELLOW CARD STUDY, C. 2013. How do patients contribute to signal detection? : A retrospective analysis of spontaneous reporting of adverse drug reactions in the UK's Yellow Card Scheme. *Drug Saf*, 36, 199-206.
- 93- HERDMAN, M., BADIA, X. & BERRA, S. 2001. [EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care]. *Aten Primaria*, 28, 425-30.
- 94- HERR, K., TITLER, M., FINE, P., SANDERS, S., CAVANAUGH, J., SWEGLE, J., FORCUCCI, C. & TANG, X. 2010. Assessing and treating pain in hospices: current state of evidence-based practices. *J Pain Symptom Manage*, 39, 803-19.
- 95- HERXHEIMER A, C. R., ALVES TL 2010. Direct patient reporting of adverse drug reactions: a 12-country survey. Briefing Paper. In: HEALTH ACTION INTERNATIONAL, E. (ed.).
- 96- HOLLIDAY, K. L., NICHOLL, B. I., MACFARLANE, G. J., THOMSON, W., DAVIES, K. A. & MCBETH, J. 2009. Do genetic predictors of pain sensitivity associate with persistent widespread pain? *Molecular Pain*, 5, 56.
- 97- HOOMAN KHADEMI, M., FARIN KAMANGAR, M., PAUL BRENNAN, M. & REZA MALEKZADEH, M. 2016. Opioid Therapy and its Side Effects: A Review. *Archives of Iranian medicine*, 19, 870.
- 98- HUDSON, T. J., EDLUND, M. J., STEFFICK, D. E., TRIPATHI, S. P. & SULLIVAN, M. D. 2008. Epidemiology of regular prescribed opioid use: results from a national, population-based survey. *J Pain Symptom Manage*, 36, 280-8.
- 99- HUGHES, J., SMITH, T.-W., KOSTERLITZ, H.-W., FOTHERGILL, L. A., MORGAN, B.-A. & MORRIS, H. 1975. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 258, 577.

- 100-ICH. 2007. *Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories* [Online]. <http://www.ich.org/home.html>: The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). [Accessed 15/03/2017].
- 101-INANIR, A., KARAKUS, N., ATES, O., SEZER, S., BOZKURT, N., INANIR, S. & YIGIT, S. 2014. Clinical symptoms in fibromyalgia are associated to catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism. *Xenobiotica*, 44, 952-6.
- 102-ISAZA, C., SEPÚLVEDA-ARIAS, J. C. & HENAO, J. 2009. Pharmacogenomics in medicine. *Colombia Médica*, 40, 327-346.
- 103-IVANOVA, J. I., BIRNBAUM, H. G., YUSHKINA, Y., SORG, R. A., REED, J. & MERCHANT, S. 2013. The prevalence and economic impact of prescription opioid-related side effects among patients with chronic noncancer pain. *J Opioid Manag*, 9, 239-54.
- 104-JANICKI, P. K., 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 μ -opioid receptor gene in patients with acute and chronic pain. *Anesthesia & Analgesia*, 103, 1011-1017.
- 105-JANNETTO, P. J. & BRATANOW, N. C. 2011. Pain management in the 21st century: utilization of pharmacogenomics and therapeutic drug monitoring. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 7, 745-52.
- 106-JARERNSIRIPORNKUL, N., KRKA, J., RICHARDS, R. M. & CAPPS, P. A. 2003. Patient reporting of adverse drug reactions: useful information for pain management? *Eur J Pain*, 7, 219-24.
- 107-KADIEV, E., PATEL, V., RAD, P., THANKACHAN, L., TRAM, A., WEINLEIN, M., WOODFIN, K., RAFFA, R. B. & NAGAR, S. 2008. Role of pharmacogenetics in variable response to drugs: focus on opioids. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 4, 77-91.
- 108-KAHAN, M., MAILIS-GAGNON, A., WILSON, L. & SRIVASTAVA, A. 2011. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. *Can Fam Physician*, 57, 1257-66, e407-18.
- 109-KALSO, E., EDWARDS, J. E., MOORE, R. A. & MCQUAY, H. J. 2004. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain*, 112, 372-80.
- 110-KAMBUR, O. & MANNISTO, P. T. 2010. Catechol-O-methyltransferase and pain. *Int Rev Neurobiol*, 95, 227-79.
- 111-KANE-GILL, S. L., RUBIN, E. C., SMITHBURGER, P. L., BUCKLEY, M. S. & DASTA, J. F. 2014. The cost of opioid-related adverse drug events. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 28, 282-93.
- 112-KANG, J. H., OH, S. Y., SONG, S.-Y., LEE, H.-Y., KIM, J. H., LEE, K. E., LEE, H. R., HWANG, I. G., PARK, S. H. & KIM, W. S. 2015. The efficacy of low-dose transdermal fentanyl in opioid-naïve cancer patients with moderate-to-severe pain. *The Korean journal of internal medicine*, 30, 88.
- 113-KAPUR, B. M., LALA, P. K. & SHAW, J. L. 2014. Pharmacogenetics of chronic pain management. *Clinical biochemistry*, 47, 1169-1187.
- 114-KARCH, F. E. & LASAGNA, L. 1977. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 21, 247-54.
- 115-KELLY, W., ARELLANO, F., BARNES, J., BERGMAN, U., EDWARDS, R., FERNANDEZ, A., FREEDMAN, S., GOLDSMITH, D., HUANG, K., JONES, J., MCLEAY, R., MOORE, N., STATHER, R., TRENQUE, T., TROUTMAN, W., VAN PUIJENBROEK, E., WILLIAMS, F., WISE, R., INTERNATIONAL SOCIETY OF, P. & INTERNATIONAL SOCIETY OF, P. 2009. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Therapie*, 64, 289-94.
- 116-KIEFFER, B. L. 1995. Recent advances in molecular recognition and signal transduction of active peptides: receptors for opioid peptides. *Cellular and molecular neurobiology*, 15, 615-635.
- 117-KLEPSTAD, P., BORCHGREVINK, P. C. & KAASA, S. 2000. Effects on cancer patients' health-related quality of life after the start of morphine therapy. *Journal of pain and symptom management*, 20, 19-26.
- 118-KLEPSTAD, P., KAASA, S., JYSTAD, Å., HVAL, B. & BORCHGREVINK, P. C. 2003. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain*, 101, 193-198.

- 119-KLEPSTAD, P., RAKVÅG, T., KAASA, S., HOLTHE, M., DALE, O., BORCHGREVINK, P., BAAR, C., VIKAN, T., KROKAN, H. & SKORPEN, F. 2004. The 118 A> G polymorphism in the human μ -opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48, 1232-1239.
- 120-KRASHIN, D., MURINOVA, N., JUELLE, P. & BALLANTYNE, J. 2015. Opioid risk assessment in palliative medicine. *Expert Opin Drug Saf*, 14, 1023-33.
- 121-LANDAU, R., KERN, C., COLUMB, M. O., SMILEY, R. M. & BLOUIN, J.-L. 2008. Genetic variability of the μ -opioid receptor influences intrathecal fentanyl analgesia requirements in laboring women. *Pain*, 139, 5-14.
- 122-LANGLEY, P., MULLER-SCHWEFE, G., NICOLAOU, A., LIEDGENS, H., PERGOLIZZI, J. & VARRASSI, G. 2010. The impact of pain on labor force participation, absenteeism and presenteeism in the European Union. *J Med Econ*, 13, 662-72.
- 123-LANGLEY, P. C. 2011. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin*, 27, 463-80.
- 124-LAUGSAND, E. A., FLADVAD, T., SKORPEN, F., MALTONI, M., KAASA, S., FAYERS, P. & KLEPSTAD, P. 2011. Clinical and genetic factors associated with nausea and vomiting in cancer patients receiving opioids. *European journal of cancer*, 47, 1682-1691.
- 125-LAUGSAND, E. A., SKORPEN, F., KAASA, S., SABATOWSKI, R., STRASSER, F., FAYERS, P. & KLEPSTAD, P. 2015. Genetic and non-genetic factors associated with constipation in cancer patients receiving opioids. *Clinical and translational gastroenterology*, 6, e90.
- 126-LESKO, L. J. & WOODCOCK, J. 2004. Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: a regulatory perspective. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, 763-769.
- 127-LIANG, Y., GOROS, M. W. & TURNER, B. J. 2016. Drug Overdose: Differing Risk Models for Women and Men among Opioid Users with Non-Cancer Pain. *Pain Med*, 17, 2268-2279.
- 128-LIU, Y. C. & WANG, W. S. 2012. Human mu-opioid receptor gene A118G polymorphism predicts the efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (ultract) in oxaliplatin-induced painful neuropathy. *Cancer*, 118, 1718-1725.
- 129-LJUICA, D. & HUSIC, S. 2010. The effects of oral morphine in "titration phase" of carcinoma pain treatment. *HealthMED*, 434.
- 130-LOHMAN, D., SCHLEIFER, R. & AMON, J. J. 2010. Access to pain treatment as a human right. *BMC Med*, 8, 8.
- 131-LÖTSCH, J. & GEISSLINGER, G. 2007. Current evidence for a modulation of nociception by human genetic polymorphisms. *Pain*, 132, 18-22.
- 132-LÖTSCH, J., VON HENTIG, N., FREYNHAGEN, R., GRIESSINGER, N., ZIMMERMANN, M., DOEHRING, A., ROHRBACHER, M., SITTL, R. & GEISSLINGER, G. 2009. Cross-sectional analysis of the influence of currently known pharmacogenetic modulators on opioid therapy in outpatient pain centers. *Pharmacogenetics and genomics*, 19, 429-436.
- 133-LÖTSCH, J., ZIMMERMANN, M., DARIMONT, J., MARX, C., DUDZIAK, R., SKARKE, C. & GEISSLINGER, G. 2002. Does the A118G polymorphism at the μ -opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 97, 814-819.
- 134-MANCHIKANTI, L., KAYE, A. M., KNEZEVIC, N. N., MCANALLY, H., SLAVIN, K., TRESCOT, A. M., BLANK, S., PAMPATI, V., ABDI, S., GRIDER, J. S., KAYE, A. D., MANCHIKANTI, K. N., CORDNER, H., GHARIBO, C. G., HARNED, M. E., ALBERS, S. L., ATLURI, S., AYDIN, S. M., BAKSHI, S., BARKIN, R. L., BENYAMIN, R. M., BOSWELL, M. V., BUENAVENTURA, R. M., CALODNEY, A. K., CEDENO, D. L., DATTA, S., DEER, T. R., FELLOWS, B., GALAN, V., GRAMI, V., HANSEN, H., HELM II, S., JUSTIZ, R., KOYYALAGUNTA, D., MALLA, Y., NAVANI, A., NOURI, K. H., PASUPULETI, R., SEHGAL, N., SILVERMAN, S. M., SIMOPOULOS, T. T., SINGH, V., SOLANKI, D. R., STAATS, P. S., VALLEJO, R., WARGO, B. W., WATANABE, A. & HIRSCH, J. A. 2017. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*, 20, S3-S92.
- 135-MARONAS, O., LATORRE, A., DOPAZO, J., PIRMOHAMED, M., RODRIGUEZ-ANTONA, C., SIEST, G., CARRACEDO, A. & A, L. L. 2016. Progress in pharmacogenetics: consortiums and new strategies. *Drug Metab Pers Ther*, 31, 17-23.
- 136-MARSCHALL, U., L'HOEST, H., RADBRUCH, L. & HAUSER, W. 2016. Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany. *Eur J Pain*, 20, 767-76.

- 137- MARTÍNEZ-JAUAND, M., SITGES, C., RODRIGUEZ, V., PICORNELL, A., RAMON, M., BUSKILA, D. & MONTOYA, P. 2013. Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *European Journal of Pain*, 17, 16-27.
- 138- MATHER, L. & SMITH, M. 2001. Farmacología clínica y efectos adversos. *Opioides en el control del dolor. Aspectos básicos y clínicos. Barcelona: Masson*, 183-205.
- 139- MCDERMOTT, A. M., TOELLE, T. R., ROWBOTHAM, D. J., SCHAEFER, C. P. & DUKES, E. M. 2006. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain*, 10, 127-35.
- 140- MCNICOL, E., HOROWICZ-MEHLER, N., FISK, R. A., BENNETT, K., GIALELI-GOUDAS, M., CHEW, P. W., LAU, J., CARR, D. & AMERICAL PAIN, S. 2003. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain*, 4, 231-56.
- 141- MEDDRA, C. V. I. F. O. P. M. A. A. 2016. MedDRA Maintenance and Support Services Organization. Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries (SMQs) Version 19.0. http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_19_0_english.pdf. .
- 142- MENON, S., LEA, R. A., ROY, B., HANNA, M., WEE, S., HAUPT, L. M. & GRIFFITHS, L. R. 2012. The human μ -opioid receptor gene polymorphism (A118G) is associated with head pain severity in a clinical cohort of female migraine with aura patients. *The journal of headache and pain*, 13, 513-519.
- 143- MERCADANTE, S., CASUCCIO, A., AGNELLO, A., SERRETTA, R., CALDERONE, L. & BARRESI, L. 1998. Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. *Journal of clinical oncology*, 16, 3656-3661.
- 144- MERSKEY, H. 2007. The taxonomy of pain. *Med Clin North Am*, 91, 13-20, vii.
- 145- MINISTERIO DE SANIDAD, S. S. E. I. 2013. Real Decreto (RD) 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE N.º179.
- 146- MOGIL, J. S. & PASTERNAK, G. W. 2001. The molecular and behavioral pharmacology of the orphanin FQ/nociceptin peptide and receptor family. *Pharmacological reviews*, 53, 381-415.
- 147- MOORE, J. T. & KELZ, M. B. 2009. Opiates, sleep, and pain: the adenosinergic link. *Anesthesiology*, 111, 1175-6.
- 148- MORA, R. M. 2015. Are changing use patterns opioid analgesic? Journal of therapeutic information. Vol. 26, núm. 6: Drug Information Center of Catalonia (CedimCat).
- 149- MORLION, B. 2011. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. *Curr Med Res Opin*, 27, 11-33.
- 150- MOULIN, D., BOULANGER, A., CLARK, A., CLARKE, H., DAO, T., FINLEY, G., FURLAN, A., GILRON, I., GORDON, A. & MORLEY-FORSTER, P. 2014. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Research and Management*, 19, 328-335.
- 151- MULLER-SCHWEFE, G. H. 2011. European survey of chronic pain patients: results for Germany. *Curr Med Res Opin*, 27, 2099-106.
- 152- MURA, E., GOVONI, S., RACCHI, M., CAROSSA, V., RANZANI, G. N., ALLEGRI, M. & VAN SCHAİK, R. H. 2013. Consequences of the 118A>G polymorphism in the OPRM1 gene: translation from bench to bedside? *J Pain Res*, 6, 331-53.
- 153- NARANJO, C. A., BUSTO, U., SELLERS, E. M., SANDOR, P., RUIZ, I., ROBERTS, E. A., JANECEK, E., DOMEQ, C. & GREENBLATT, D. J. 1981. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 30, 239-45.
- 154- NARUMOL, J., ARUNROT, P. & KRASKA, J. 2015. Survey of patients' experiences and their certainty of suspected adverse drug reactions. *Int J Clin Pharm*, 37, 168-74.
- 155- NAWAI, A., LEVEILLE, S. G., SHMERLING, R. H., VAN DER LEEUW, G. & BEAN, J. F. 2017. Pain severity and pharmacologic pain management among community-living older adults: the MOBILIZE Boston study. *Aging Clin Exp Res*.
- 156- NOBLE, M., TREADWELL, J. R., TREGGAR, S. J., COATES, V. H., WIFFEN, P. J., AKAFOMO, C. & SCHOELLES, K. M. 2010. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd006605.
- 157- NWULU, U., NIRANTHARAKUMAR, K., ODESANYA, R., MCDOWELL, S. E. & COLEMAN, J. J. 2013. Improvement in the detection of adverse drug events by the use of electronic health and prescription records: an evaluation of two trigger tools. *Eur J Clin Pharmacol*, 69, 255-9.

- 158-OBRADOVIC, M., LAL, A. & LIEDGENS, H. 2013. Validity and responsiveness of EuroQol-5 dimension (EQ-5D) versus Short Form-6 dimension (SF-6D) questionnaire in chronic pain. *Health Qual Life Outcomes*, 11, 110.
- 159-OERTEL, B. G., KETTNER, M., SCHOLICH, K., RENNÉ, C., ROSKAM, B., GEISLINGER, G., SCHMIDT, P. H. & LÖTSCH, J. 2009. A common human μ -opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *Journal of Biological Chemistry*, 284, 6530-6535.
- 160-OHAYON, M. M. 2003. Specific characteristics of the pain/depression association in the general population. *The Journal of clinical psychiatry*, 65, 5-9.
- 161-OHAYON, M. M. 2005. Relationship between chronic painful physical condition and insomnia. *Journal of psychiatric research*, 39, 151-159.
- 162-OHAYON, M. M. & SCHATZBERG, A. F. 2003. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Archives of general psychiatry*, 60, 39-47.
- 163-OLSEN, M. B., JACOBSEN, L. M., SCHISTAD, E. I., PEDERSEN, L. M., RYGH, L. J., RØE, C. & GJERSTAD, J. 2012. Pain intensity the first year after lumbar disc herniation is associated with the A118G polymorphism in the opioid receptor mu 1 gene: evidence of a sex and genotype interaction. *Journal of Neuroscience*, 32, 9831-9834.
- 164-OOSTEN, A. W., OLDENMENGER, W. H., MATHIJSSSEN, R. H. & VAN DER RIJT, C. C. 2015. A Systematic Review of Prospective Studies Reporting Adverse Events of Commonly Used Opioids for Cancer-Related Pain: A Call for the Use of Standardized Outcome Measures. *J Pain*, 16, 935-46.
- 165-OSWALD, L. M., MCCAUL, M., CHOI, L., YANG, X. & WAND, G. S. 2004. Catechol-O-methyltransferase polymorphism alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to naloxone: a preliminary report. *Biological psychiatry*, 55, 102-105.
- 166-PAIN, I. A. F. T. S. O. 2017. *IASP Taxonomy* [Online]. <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain>. [Accessed 03/APRIL/2017 2017].
- 167-PAN, H., ZHANG, Z., ZHANG, Y., XU, N., LU, L., DOU, C., GUO, Y., WU, S., YUE, J. & WU, D. 2007. Efficacy and tolerability of oxycodone hydrochloride controlled-release tablets in moderate to severe cancer pain. *Clinical drug investigation*, 27, 259-267.
- 168-PASTERNAK, G. W. 2014. Opiate pharmacology and relief of pain. *J Clin Oncol*, 32, 1655-61.
- 169-PEIRO, A. M., MARGARIT, C. & A, L. L. 2017. What is the future of pharmacogenomics in pain management? *Pharmacogenomics*, 18, 101-103.
- 170-PEIRÓ, A. M., MARGARIT, C., GIMÉNEZ, P. & HORGA, J. F. 2010. Pharmacogenetic testing is of limited utility for predicting analgesic response to morphine. *Journal of pain and symptom management*, 39, e8-e11.
- 171-PEREZ, C., MARGARIT, C. & SERRANO, M. 2013a. Survey of European patients assessing their own noncancer chronic pain: results from Spain. *Curr Med Res Opin*, 29, 643-51.
- 172-PEREZ, C., MARGARIT, C., SERRANO, M. & SPANISH GROUP OF, C. P. P. S. 2013b. Survey of European patients assessing their own noncancer chronic pain: results from Spain. *Curr Med Res Opin*, 29, 643-51.
- 173-PIERETTI, S., DI GIANNUARIO, A., DI GIOVANNANDREA, R., MARZOLI, F., PICCARO, G., MINOSI, P. & ALOISI, A. M. 2016. Gender differences in pain and its relief. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 52, 184-189.
- 174-PUERRO, M. 2004. *O custo das reações adversas medicamentosas em hospitais*. MSc thesis, Universidade de São Paulo.
- 175-RAKVAG, T. T., KLEPSTAD, P., BAAR, C., KVAM, T. M., DALE, O., KAASA, S., KROKAN, H. E. & SKORPEN, F. 2005. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain*, 116, 73-8.
- 176-RAY, W. A., CHUNG, C. P., MURRAY, K. T., HALL, K. & STEIN, C. M. 2016. Prescription of Long-Acting Opioids and Mortality in Patients With Chronic Noncancer Pain. *Jama*, 315, 2415-23.
- 177-REED, M. D. & VAN NOSTRAN, W. 2014. Assessing pain intensity with the visual analog scale: a plea for uniformity. *J Clin Pharmacol*, 54, 241-4.
- 178-REID, K. J., HARKER, J., BALA, M. M., TRUYERS, C., KELLEN, E., BEKKERING, G. E. & KLEIJNEN, J. 2011. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin*, 27, 449-62.

- 179-REISINE, T. 1996. Opioid analgesics and antagonists. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 521-537.
- 180-REYES-GIBBY, C. C., SHETE, S., RAKVAG, T., BHAT, S. V., SKORPEN, F., BRUERA, E., KAASA, S. & KLEPSTAD, P. 2007a. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain*, 130, 25-30.
- 181-REYES-GIBBY, C. C., SHETE, S., RAKVÅG, T., BHAT, S. V., SKORPEN, F., BRUERA, E., KAASA, S. & KLEPSTAD, P. 2007b. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain*, 130, 25-30.
- 182-ROELOFS, P. D., DEYO, R. A., KOES, B. W., SCHOLTEN, R. J. & VAN TULDER, M. W. 2008. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*, 33, 1766-74.
- 183-ROHRER VITEK, C. R., NICHOLSON, W. T., SCHULTZ, C. & CARABALLO, P. J. 2015. Evaluation of the use of clinical decision support and online resources for pharmacogenomics education. *Pharmacogenomics*, 16, 1595-603.
- 184-ROSS, J., RUTTER, D., WELSH, K., JOEL, S., GOLLER, K., WELLS, A., DU BOIS, R. & RILEY, J. 2005. Clinical response to morphine in cancer patients and genetic variation in candidate genes. *The pharmacogenomics journal*, 5, 324-336.
- 185-SAEDDER, E. A., BROCK, B., NIELSEN, L. P., BONNERUP, D. K. & LISBY, M. 2014. Identifying high-risk medication: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol*, 70, 637-45.
- 186-SALZMAN, R. T., ROBERTS, M. S., WILD, J., FABIAN, C., REDER, R. F. & GOLDENHEIM, P. D. 1999. Can a controlled-release oral dose form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control? *J Pain Symptom Manage*, 18, 271-9.
- 187-SÁNCHEZ, I. P. 2011. Unidad de tratamiento del dolor: estándares y recomendaciones de calidad y seguridad.
- 188-SANITARIOS, A. E. D. M. Y. P. 2006. *UTILIZACION DE OPIOIDES EN ESPAÑA (1992-2006)* [Online]. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf>. [Accessed].
- 189-SAVIGNY, P., WATSON, P., UNDERWOOD, M. & GUIDELINE DEVELOPMENT, G. 2009. Early management of persistent non-specific low back pain: summary of NICE guidance. *BMJ*, 338, b1805.
- 190-SCOTT, J. & HUSKISSON, E. 1976. Graphic representation of pain. *Pain*, 2, 175-184.
- 191-SCHACHT, J. P. 2016. COMT val158met moderation of dopaminergic drug effects on cognitive function: a critical review. *Pharmacogenomics J*, 16, 430-8.
- 192-SCHRÖDER, W., TZSCHENTKE, T., TERLINDEN, R., DE VRY, J., JAHNEL, U., CHRISTOPH, T. & TALLARIDA, R. 2011. Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 337, 312-320.
- 193-SED. 2015. *Declaración del Escorial sobre el Dolor* [Online]. <http://www.declaraciondelescorial.es/>: Sociedad Española del Dolor. [Accessed Abril 2017].
- 194-SEGURA-JIMÉNEZ, V., ESTÉVEZ-LÓPEZ, F., SORIANO-MALDONADO, A., ÁLVAREZ-GALLARDO, I. C., DELGADO-FERNÁNDEZ, M., RUIZ, J. R. & APARICIO, V. A. 2016. Gender Differences in Symptoms, Health-Related Quality of Life, Sleep Quality, Mental Health, Cognitive Performance, Pain-Cognition, and Positive Health in Spanish Fibromyalgia Individuals: The Al-Ándalus Project. *Pain Research and Management*, 2016.
- 195-SHERRY, S. T., WARD, M.-H., KHOLODOV, M., BAKER, J., PHAN, L., SMIGIELSKI, E. M. & SIROTKIN, K. 2001. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic acids research*, 29, 308-311.
- 196-SIA, A. T., LIM, Y., LIM, E. C., GOH, R. W., LAW, H. Y., LANDAU, R., TEO, Y.-Y. & TAN, E. C. 2008. A118G single nucleotide polymorphism of human μ -opioid receptor gene influences pain perception and patient-controlled intravenous morphine consumption after intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 109, 520-526.
- 197-SIM, L. J., SELLEY, D. E., DWORKIN, S. I. & CHILDERS, S. R. 1996. Effects of chronic morphine administration on mu opioid receptor-stimulated [35S] GTPgammaS autoradiography in rat brain. *Journal of Neuroscience*, 16, 2684-2692.

- 198-SIMON, E. J., HILLER, J. M. & EDELMAN, I. 1973. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic [3H] etorphine to rat-brain homogenate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 70, 1947-1949.
- 199-SMITH, M. T. & HAYTHORNTHWAITE, J. A. 2004. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep medicine reviews*, 8, 119-132.
- 200-SOARES, K., SOLA, I., AROMATARIS, E., TORNERO, J., PÉREZ, C., MARGARIT, C. & KLEIJNEN, J. 2010. Epidemiology of Chronic Non-Malignant Pain in Spain. *United Kingdom: Fundación Grünenthal*.
- 201-SOMOGYI, A., COLLER, J. & BARRATT, D. 2015a. Pharmacogenetics of opioid response. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 97, 125-127.
- 202-SOMOGYI, A. A., COLLER, J. K. & BARRATT, D. T. 2015b. Pharmacogenetics of opioid response. *Clin Pharmacol Ther*, 97, 125-7.
- 203-SPANISH AGENCY OF MEDICINES AND SANITARY PRODUCTS. MINISTRY OF HEALTH, S. S. A. E. April 13, 2015. Information for reports of suspected adverse drug reactions by health professionals. V.2. Update: April 13, 2015. Madrid.
- 204-STARCK, P. L., SHERWOOD, G. D., ADAMS-MCNEILL, J. & THOMAS, E. J. 2001. Identifying and addressing medical errors in pain mismanagement. *Jt Comm J Qual Improv*, 27, 191-9.
- 205-TAFELSKI, S., KERPER, L. F., SALZ, A.-L., SPIES, C., REUTER, E., NACHTIGALL, I., SCHÄFER, M., KRANNICH, A. & KRAMPE, H. 2016. Prospective clinical observational study evaluating gender-associated differences of preoperative pain intensity. *Medicine*, 95.
- 206-TAMMIMAKI, A. & MANNISTO, P. T. 2012. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*, 22, 673-91.
- 207-TASSINARI, D., SARTORI, S., TAMBURINI, E., SCARPI, E., RAFFAELI, W., TOMBESI, P. & MALTONI, M. 2008. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med*, 11, 492-501.
- 208-TAVASSOLI, N., LAPEYRE-MESTRE, M., SOMMET, A. & MONTASTRUC, J. L. 2009. Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmacovigilance system with three step 2 analgesic drugs: dextropropoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol). *British journal of clinical pharmacology*, 68, 422-426.
- 209-TAYLOR, D. A. & FLEMING, W. W. 2001. Unifying perspectives of the mechanisms underlying the development of tolerance and physical dependence to opioids. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297, 11-18.
- 210-THORISSON, G. A., SMITH, A. V., KRISHNAN, L. & STEIN, L. D. 2005. The international HapMap project web site. *Genome research*, 15, 1592-1593.
- 211-TOLLE, T., DUKES, E. & SADOSKY, A. 2006a. Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Pract*, 6, 153-60.
- 212-TOLLE, T., XU, X. & SADOSKY, A. B. 2006b. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications*, 20, 26-33.
- 213-TORRES MORERA, L. 2011. Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 18, 283-290.
- 214-TRESCOT, A. M. 2014. Genetics and implications in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 28, 153-66.
- 215-TRESCOT, A. M. & FAYNBOYM, S. 2014. A review of the role of genetic testing in pain medicine. *Pain Physician*, 17, 425-45.
- 216-TUCKER, G. T. 1999. *Variability in Human Drug Response: Proceedings of the Esteve Foundation Symposium VIII, Sitges, Spain, 7-10 October 1998*, Elsevier Science & Technology.
- 217-TUNBRIDGE, E. M., HARRISON, P. J. & WEINBERGER, D. R. 2006. Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val 158 Met and beyond. *Biological psychiatry*, 60, 141-151.
- 218-TURK, D. & OKIFUJI, A. 2001. Pain terms and taxonomies of pain. Loeser JD. *Bonica's management of pain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- 219-TURK, D. C., WILSON, H. D. & CAHANA, A. 2011. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet*, 377, 2226-35.
- 220-TZSCHENTKE, T. M., CHRISTOPH, T. & KÖGEL, B. Y. 2014. The Mu-Opioid Receptor Agonist/Noradrenaline Reuptake Inhibition (MOR–NRI) Concept in Analgesia: The Case of Tapentadol. *CNS drugs*, 28, 319-329.
- 221-UEBERALL, M. A. & MUELLER-SCHWEFE, G. H. 2016. Efficacy and tolerability balance of oxycodone/naloxone and tapentadol in chronic low back pain with a neuropathic component: a blinded end point analysis of randomly selected routine data from 12-week prospective open-label observations. *Journal of Pain Research*, 9, 1001.
- 222-UGUZ, F., ÇIÇEK, E., SALLI, A., KARAHAN, A. Y., ALBAYRAK, İ., KAYA, N. & UĞURLU, H. 2010. Axis I and Axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *General hospital psychiatry*, 32, 105-107.
- 223-VAN GROOTHEEST, K. & DE JONG-VAN DEN BERG, L. 2004. Patients' role in reporting adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Saf*, 3, 363-8.
- 224-VAN SEVENTER, R., SADOSKY, A., LUCERO, M. & DUKES, E. 2006. A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in patients with postherpetic neuralgia. *Age Ageing*, 35, 132-7.
- 225-VELLA-BRINCAT, J. & MACLEOD, A. D. 2007. Adverse effects of opioids on the central nervous systems of palliative care patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 21, 15-25.
- 226-VENDRELL, C. R. & YUDOWSKI, G. A. 2016. Mecanismos moleculares del sistema opioide. *Cáncer*.
- 227-VENTAFRIDDA, V., TAMBURINI, M., CARACENI, A., DE CONNO, F. & NALDI, F. 1987. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*, 59, 850-6.
- 228-VIJAYARAM, S., RAMAMANI, P., CHANDRASHEKHAR, N., SUDHARSHAN, R., HERANJAL, R., LOBO, B., OBEDULLAH, D. & BHARGAVA, M. K. 1990. Continuing care for cancer pain relief with oral morphine solution. One-year experience in a regional cancer center. *Cancer*, 66, 1590-1595.
- 229-VON KORFF, M. & DEYO, R. A. 2004. Potent opioids for chronic musculoskeletal pain: flying blind? *Pain*, 109, 207-9.
- 230-VONDRACKOVA, D., LEYENDECKER, P., MEISSNER, W., HOPP, M., SZOMBATI, I., HERMANN, K., RUCKES, C., WEBER, S., GROTHE, B., FLEISCHER, W. & REIMER, K. 2008. Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination With Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients With Moderate to Severe Chronic Pain. *The Journal of Pain*, 9, 1144-1154.
- 231-VUILLEUMIER, P. H., STAMER, U. M. & LANDAU, R. 2012. Pharmacogenomic considerations in opioid analgesia. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 5, 73.
- 232-WALTER, C. & LÖTSCH, J. 2009. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A> G genetic variant for pain treatment. *Pain*, 146, 270-275.
- 233-WANG, S.-C., TSOU, H.-H., HO, K., LIN, K.-M. & LIU, Y.-L. 2013a. Pharmacogenomics study in a Taiwanese methadone maintenance cohort. *Journal of food and drug analysis*, 21, S62-S68.
- 234-WANG, S. C., TSOU, H. H., CHEN, C. H., CHEN, Y. T., HO, I. K., HSIAO, C. F., CHOU, S. Y., LIN, Y. F., FANG, K. C., HUANG, C. L., SU, L. W., FANG, Y. C., LIU, M. L., WU, H. Y., LIN, K. M., LIU, S. C., KUO, H. W., CHIANG, I. C., CHEN, A. C., TIAN, J. N. & LIU, Y. L. 2012. Genetic polymorphisms in the opioid receptor mu1 gene are associated with changes in libido and insomnia in methadone maintenance patients. *Eur Neuropsychopharmacol*, 22, 695-703.
- 235-WANG, S. C., TSOU, H. H., HO, I. K., LIN, K. M. & LIU, Y. L. 2013b. Pharmacogenomics study in a Taiwan methadone maintenance cohort. *J Food Drug Anal*, 21, S62-s68.
- 236-WEBSTER, L. R. & BELFER, I. 2016. Pharmacogenetics and personalized medicine in pain management. *Clinics in laboratory medicine*, 36, 493-506.
- 237-WENDEL, B. & HOEHE, M. R. 1998. The human μ opioid receptor gene: 5 regulatory and intronic sequences. *Journal of molecular medicine*, 76, 525-532.
- 238-WHIRL-CARRILLO, M., MCDONAGH, E. M., HEBERT, J. M., GONG, L., SANGKUH, K., THORN, C. F., ALTMAN, R. B. & KLEIN, T. E. 2012. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*, 92, 414-7.

- 239-WHO, C. C. F. D. S. M. W. H. O. 2016. ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)/ DDD (Classification Index including Defined Daily Doses) Index 2016. Oslo. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- 240-WIFFEN, P. J., WEE, B. & MOORE, R. A. 2013. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 7.
- 241-WILD, J. E., GROND, S., KUPERWASSER, B., GILBERT, J., MCCANN, B., LANGE, B., STEUP, A., HÄUFEL, T., ETROPOLSKI, M. S. & RAUSCHKOLB, C. 2010. Long-term Safety and Tolerability of Tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain or Osteoarthritis Pain. *Pain Practice*, 10, 416-427.
- 242-WISNIEWSKI, A. B., BROWN, T. T., JOHN, M., FRANKOWICZ, J. K., COFRANCESO, J., JR., GOLUB, E. T., RICKETTS, E. P. & DOBS, A. S. 2007. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in men and women using heroin and cocaine, stratified by HIV status. *Gen Med*, 4, 35-44.
- 243-WOODCOCK, J. 2009. A difficult balance—pain management, drug safety, and the FDA. *New England Journal of Medicine*, 361, 2105-2107.
- 244-XIANG, X., JIANG, Y., NI, Y., FAN, M., SHEN, F., WANG, X., HAN, J. & CUI, C. 2012. Catechol-O-methyltransferase polymorphisms do not play a significant role in pain perception in male Chinese Han population. *Physiol Genomics*, 44, 318-28.
- 245-XU, Y. & JOHNSON, A. 2013. Opioid therapy pharmacogenomics for noncancer pain: efficacy, adverse events, and costs. *Pain Res Treat*, 2013, 943014.
- 246-ZADINA, J. E., CHANG, S. L., GE, L. & KASTIN, A. J. 1993. Mu opiate receptor down-regulation by morphine and up-regulation by naloxone in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 265, 254-262.
- 247-ZHANG, F., TONG, J., HU, J., ZHANG, H., OUYANG, W., HUANG, D., TANG, Q. & LIAO, Q. 2015. COMT gene haplotypes are closely associated with postoperative fentanyl dose in patients. *Anesth Analg*, 120, 933-40.
- 248-ZHANG, W., CHANG, Y., KAN, Q., ZHANG, L., LU, H., CHU, Q., WANG, Z., LI, Z. & ZHANG, J. 2010. Association of human μ -opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia*, 65, 130-135.
- 249-ZHANG, Y., WANG, D., JOHNSON, A. D., PAPP, A. C. & SADÉE, W. 2005. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *Journal of Biological Chemistry*, 280, 32618-32624.
- 250-ZUBIETA, J.-K., HEITZEG, M. M., SMITH, Y. R., BUELLER, J. A., XU, K., XU, Y., KOEPPE, R. A., STOHLER, C. S. & GOLDMAN, D. 2003. COMT val158met genotype affects μ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, 299, 1240-1243.





ANEXOS



ANEXO 1. Dictamen favorable CEIC HGUA Proyecto VigiDol.



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono y Fax: 965-91-38-68
Correo electrónico: ceic_hgua@gva.es

Ref. CEIC: 2013/039

DICTAMEN DEL CEIC A PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL

Dña. Elena López Navarro, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor *Dra. Ana Mª Peiró Peiró (Sección de Farmacología Clínica del Hospital General Universitario de Alicante)* para el investigador principal *Dra. Ana Mª Peiró Peiró de la Sección de Farmacología Clínica*, para que se realice el estudio posautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD):

| | |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TÍTULO | Análisis coste-efectividad de los tratamientos del dolor crónico no oncológico moderado-intenso en la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Alicante |
| PROMOTOR | Dra. Ana Mª Peiró Peiró |
| CÓDIGO DEL PROTOCOLO | APP-DOL-2013-01 |
| VERSION DEL PROTOCOLO | 2 |
| FECHA DEL PROTOCOLO | 4 de Junio de 2013 |

Y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos de la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano y el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

- El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

- El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos, y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono y Fax: 965-91-38-68
Correo electrónico: ceic_hgua@gva.es

-La capacidad del investigador y sus colaboradores son apropiados para llevar a cabo el estudio.

-Las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

-El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este Comité emite Dictamen Favorable para la realización de dicho estudio en España

Que el Comité tanto en su composición con en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

- **Presidente:** Dr. José Francisco Horga de la Parte.

- **Vicepresidente:** Dr. Víctor Soriano Gomis.

- **Secretaria:** D^{ña}. Elena López Navarro.

- **Vocales:**

Dr. José Antonio Viudas Imbernon (Gerente del Hospital)

Dr. Bartomeu Massuti Sureda (Jefe de Servicio de Oncología).

Dra. Amparo Burgos San José (Farmacéutica Adjunta del Servicio de Farmacia).

D^{ña}. M^ª Teresa Domenech Varón (Auxiliar Administrativo del CEIC).

Dr. Vicente Boix Martínez (Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas).

D^{ña}. Grisel Beviá Puche (Diplomado de Enfermería).

Dr. Mariano Esteban García-Fontecha (Médico Adjunto de la UCI).

Dr. Fernando Quirce Andrés (Médico de Atención Primaria del C.S. Florida).

Dra. M^ª Anunciación Freire Ballesta (Farmacéutica de Atención Primaria Dep.19).

D^{ña}. María Gazapo Martínez (Lda. en Psicología, Miembro lego ajeno al centro).

D. Óscar Fuentes Coso (Jurista).

Dr. Julián Megías Garrigós (Médico Adjunto del Servicio de Urología).

Dra. Caridad Tapia Collados (Servicio de Pediatría).

Dra. Ana M^ª Peiró Peiró (Unidad de Farmacología Clínica).

Lo que firmo en Alicante, 26 de Junio de 2013

LA SECRETARIA DEL CEIC,




Fdo.: D^{ña}. Elena López Navarro.

ANEXO 2. Dictamen favorable CEIC HGUA Proyecto VigiDol-Gen.



(Ref. CEIC PI2016/16)

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante, en su sesión del día 27 de Abril de 2016, y una vez estudiada la documentación presentada por **D^a. Beatriz Planelles García**, Coordinadora de ensayos clínicos de la Unidad del Dolor en el Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **Estudio paralelo de factores predictivos genéticos asociado al estudio titulado "Análisis coste-efectividad de los tratamientos del dolor crónico no oncológico moderado-intenso en la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Alicante, código: APP-DOL-2013-01", versión 2.1 de 29 de Febrero de 2016**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste, lo firma en Alicante con fecha dos de Mayo de dos mil dieciseis.



Fdo. Mayte Domenech Varón
Secretaria del CEIC

ANEXO 3. Resolución clasificación del estudio VigiDol por la AEMPS.



ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a RAQUEL AJO FERRER

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **31 de mayo de 2013**, por D^a RAQUEL AJO FERRER, para la clasificación del estudio titulado "**Análisis Coste-Efectividad de los tratamientos del dolor crónico no oncológico moderado-intenso en la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Alicante.**", con código **APP-DOL-2013-01**, y cuyo promotor es **DRA. ANA M^a PEIRÓ PEIRÓ**, se emite propuesta de resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ propone clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo**" (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



