

# TRATAMIENTO DEL TRASTORNO POR CONSUMO DE OPIOIDES DE PRESCRIPCIÓN EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO: EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y MARCADORES FARMACOGENÉTICOS

Programa de Doctorado en Bioingeniería

Doctorando  
Javier Muriel Serrano

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



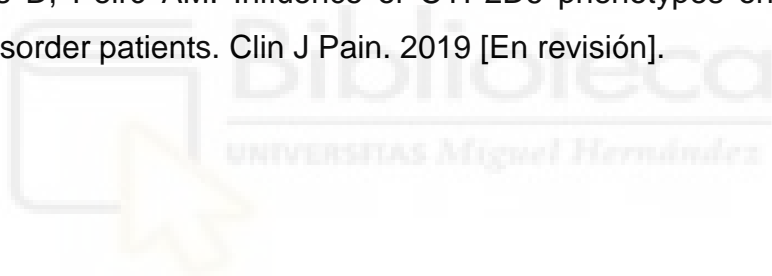
Alicante 2019

**La presente tesis es un compendio de trabajos publicados, los cuales se detallan a continuación:**

**Muriel J**, Margarit C, Planelles B, Serralta MJ, Puga C, Inda MD, Cutillas E, Morales D, Horga JF, Peiró AM. *OPRM1* influence on and effectiveness of an individualized treatment plan for prescription opioid use disorder patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 May 20. doi: 10.1111/nyas.13735. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29781244.

**Muriel J**, Margarit C, Barrachina J, Ballester P, Flor A, Morales D, Horga JF, Fernández E, Peiró AM. Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019 Apr;124(4):439-448. doi: 10.1111/bcpt.13155. Epub 2018 Dec 13. PubMed PMID: 30549211.

**Muriel J**, Margarit C, Barrachina J, Del Barco G, Ballester P, Planelles B, Inda MM, Morales D, Peiró AM. Influence of CYP2D6 phenotypes on prescription opioid use disorder patients. *Clin J Pain.* 2019 [En revisión].





## 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 **JAVIER MURIEL SERRANO**, titulada “**Tratamiento del trastorno por consumo de opioides de prescripción, en pacientes con dolor crónico no oncológico: efectividad, seguridad y marcadores farmacogenéticos**” considerando que cumple con los requisitos necesarios, para ser presentada como Tesis Doctoral por compendio de publicaciones, en la Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante).

Alicante, 1 de mayo de 2019

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



## AUTORIZACIÓN DEL COORDINADOR

Dr. JOSÉ MANUEL PÉREZ PÉREZ, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante).

HACE CONSTAR:

Que da su conformidad a la lectura de la Tesis Doctoral presentada por **JAVIER MURIEL SERRANO**, titulada “**Tratamiento del trastorno por consumo de opioides de prescripción, en pacientes con dolor crónico no oncológico: efectividad, seguridad y marcadores farmacogenéticos**” considerando que cumple con los requisitos necesarios, para ser presentada como Tesis Doctoral por compendio de publicaciones, en la Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante).

Alicante, 1 de mayo de 2019

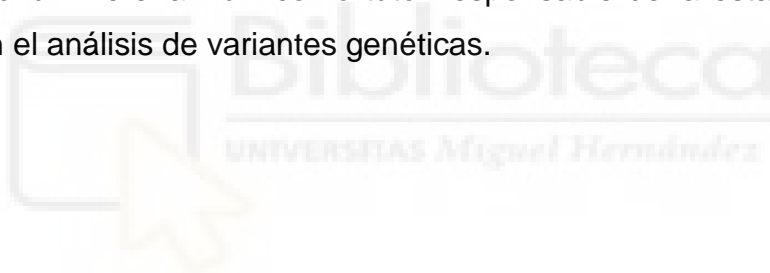
Fdo.: Dr. José Manuel Pérez Pérez  
Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Bioingeniería  
Instituto de Bioingeniería  
Universidad Miguel Hernández de Elche



## **Financiación**

Para el desarrollo de los proyectos que comprenden la presente tesis doctoral, se ha contado con las siguientes vías de financiación:

- “I Convocatoria de ayudas a proyectos de investigación de la Fundación para la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO)- Alicante” (marzo 2015, código beca: BE2015)
- “Ayuda destinada a la realización de prácticas en actividades de fomento de la investigación en los departamentos e institutos universitarios” de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH) (abril, 2016, código beca: P-2862/16).
- “Ayuda destinada para la realización de estancias breves” de la Fundación Española del Dolor (FED) (cuarto trimestre de 2016, código beca: BF4-16-02), en el Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz (CICAB), con el Dr. Adrián Llerena Ruiz como tutor responsable de la estancia, para la formación en el análisis de variantes genéticas.



*Sólo existen dos cosas: ciencia y opinión. La primera engendra conocimiento;  
la última, ignorancia.*

-Hipócrates-

*En lo referente a la ciencia, la autoridad de un millar no es superior al humilde  
razonamiento de una sola persona.*

-Galileo Galilei-

*La ciencia hace verdaderos progresos cuando una verdad nueva encuentra un  
ambiente preparado para acogerla.*

-Piotr Alekseevich-



*En algún lugar, algo increíble está esperando a ser descubierto.*

-Carl Sagan-

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseo expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible la realización del presente trabajo:

En primer lugar, a la Dra. Ana M<sup>a</sup> Peiró, Farmacóloga Clínica y Directora de esta Tesis, por su confianza, implicación y entusiasmo durante estos años. De ella, aún a día de hoy, continúo aprendiendo y descubriendo virtudes. Sin su inquietud, este estudio y muchos otros nunca habrían nacido ni se habrían podido desarrollar.

Al Dr. César Margarit, Jefe de Servicio de la Unidad del Dolor del Hospital General de Alicante, por la confianza que ha depositado en mí desde la Unidad y por ser una referencia de esfuerzo, dedicación y buen hacer.

Al Dr. Domingo Morales, Catedrático de la Universidad Miguel Hernández, en el Departamento de Estadística, Matemáticas e Informática, a quien agradezco su voluntariedad y entera disposición durante estos años de inmersión estadística.

A todos mis compañeros de laboratorio. A nuestra investigadora senior, M<sup>a</sup> del Mar, que ha sido clave en mi formación, a quien agradezco su gran implicación, su sensatez y su autenticidad. De igual forma, a mis compañeros de doctorado Pura y Jordi, a quienes gracias a su enorme sentido del compañerismo y a sus valores personales, a día de hoy, considero verdaderos amigos. A Bea, Emi, Raquel, Santi, Vicente, Rafa, Amaya, Cristina y Guillermo, quienes han contribuido con su trabajo, interés y disposición a la realización de este trabajo.

A todos los compañeros del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital General de Alicante, incluidos el Dr. Zapater, Marian, Mayte, Susana, Cecilia, Ana Londoño, y especialmente al Dr. José Francisco Horga, por sus consejos y recomendaciones, y por ser un referente único de sabiduría. También a Ana Segura por su compañerismo desde la Unidad de Andrología.

A todos los profesionales de la Unidad del Dolor del Hospital General de Alicante, y en especial a Luis, Yolanda, Andrea, Fernanda y Montse, que siempre han mostrado atención y disposición para ayudarnos con nuestros proyectos.

Al Dr. Adrián Llerena y a su equipo del Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz por su formación metodológica, esencial para el desarrollo de nuestros proyectos.

Por supuesto, a los pacientes con dolor crónico y trastorno por consumo de opioides de prescripción, que son el eje central y la motivación de este estudio, y cuya desinteresada participación lo ha hecho posible.

A mis padres y a mi hermano, por dar en todo momento lo mejor de sí mismos. Por su dedicación, paciencia y por desear siempre lo mejor para mi vida. Porque lo que soy es gracias a ellos y nunca podré agradecerles lo suficiente. A mis familiares y amigos de Salamanca y de Benidorm, que siempre están presentes en cada uno de mis pasos. A Cristina, por su absoluta confianza en mí desde el momento de conocerme. A Celia, por su súper ayuda de urgencia. A Bibi, por TODO y por mucho más.

De la confluencia de virtudes de cada una de estas personas, ha devenido el éxito de este trabajo. Gracias a todos.





## ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	1
RESUMEN.....	3
SUMMARY.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
<i>DCNO: la epidemia silenciosa del dolor.....</i>	<i>8</i>
1.1. Perfil de seguridad del uso de opioides a largo plazo en el DCNO.....	10
1.2. Trastorno por Consumo de Opioides de Prescripción (TCOP).....	11
<i>Situación del consumo de opioides por países.....</i>	<i>13</i>
<i>Confusión entre términos: del mal uso al TCOP.....</i>	<i>15</i>
1.3. Diferencias relacionadas con el sexo.....	17
1.4. Programa de Deprescripción Individualizado (PDI).....	18
<i>Deprescripción farmacológica.....</i>	<i>18</i>
1.5. Marcadores farmacogenéticos.....	19
<i>Potenciales marcadores farmacogenéticos en el TCOP.....</i>	<i>20</i>
<i>Fenotipo Metabolizador CYP2D6.....</i>	<i>22</i>
<i>Implementación de la PGt en la práctica asistencial.....</i>	<i>23</i>
2. OBJETIVOS.....	25
<i>Hipótesis.....</i>	<i>25</i>
2.1. Objetivo principal.....	26
2.2. Objetivos secundarios.....	26
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
<i>Proyectos realizados.....</i>	<i>27</i>
3.1. Diseño del estudio.....	28
3.2. Selección de sujetos.....	30
3.3. Procedimiento del PDI.....	30
3.4. Recogida de datos.....	31
<i>Datos sociodemográficos.....</i>	<i>31</i>
<i>Datos clínicos.....</i>	<i>31</i>

<i>Datos farmacológicos</i> .....	32
<i>Perfil de efectividad y respuesta al PDI</i> .....	33
<i>Perfil de seguridad en relación al PDI</i> .....	33
3.5. Diagrama de flujo.....	34
3.6. Análisis farmacogenético.....	36
<i>Genotipado del CYP2D6</i> .....	37
<i>Conversión a fenotipo metabolizador CYP2D6</i> .....	39
3.7. Análisis estadístico.....	40
3.8. Aspectos éticos.....	41
4. RESULTADOS.....	43
4.1. Primer artículo. Efectividad y marcadores farmacogenéticos del PDI.....	43
4.2. Segundo artículo. Seguridad y marcadores farmacogenéticos del PDI.....	54
4.3. Tercer artículo. Análisis farmacogenético del <i>CYP2D6</i> .....	64
5. DISCUSIÓN.....	70
5.1. Efectividad y seguridad del PDI.....	70
5.2. Análisis de diferencias según el sexo.....	72
5.3. Influencia del perfil PGt sobre el PDI.....	73
5.4. Influencia del fenotipo CYP2D6 sobre el PDI.....	75
5.5. Limitaciones.....	76
5.6. Líneas futuras.....	78
6. CONCLUSIONES.....	79
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80
8. ANEXOS	
ANEXO I: PUBLICACIONES	
ANEXO II: COMUNICACIONES A CONGRESOS	
ANEXO III: PREMIOS CONCEDIDOS	
ANEXO IV: APROBACIÓN DE LOS PROYECTOS	

## LISTADO DE ABREVIATURAS

*ABCB1*: gen codificante de la glicoproteína-p (en inglés, ATP-binding cassette sub-family B member 1)

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ANOVA: Análisis de la Varianza (en inglés, ANalysis Of VAriance)

*ARRB2*: gen codificante de la Arrestina beta 2 (en inglés, Arrestin Beta 2)

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

AS: Activity Score

BHE: Barrera hematoencefálica

CEIC: Comité de ética de investigación clínica

CEIm: Comité de ética de investigación con medicamentos

CICAB: Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz

*COMT*: gen codificante de la Catecol O-metiltransferasa (en inglés, Catechol-O-methyltransferase)

*CYP2D6*: Isoforma 2D6 del citocromo P450

DCNO: Dolor crónico no oncológico

DDD: Dosis diarias definidas

DHD: Dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes

DE: Desviación Estándar

DEMD: Dosis Equivalente de Morfina Diaria

DSA-HG: Departamento de Salud Alicante-Hospital General

DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (en inglés, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)

EA: Evento Adverso

EE: Error Estándar

EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global

EEUU: Estados Unidos de América

EQ: Escala EuroQol50

EMA: Agencia Europea del Medicamento (en inglés, European Medicines Agency)

EVA: Escala Visual Análoga

FED: Fundación Española del Dolor

FISABIO: Fundación para la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana

ISABIAL: Instituto para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante

IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (en inglés, International Association for the Study of Pain)

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

OR: Odds Ratio

MedDRA: Diccionario médico para Actividades Regulatoras (en inglés, Medical Dictionary for Regulatory Activities)

ML: Metabolizador lento

ME: Metabolizador extensivo

MU: Metabolizador ultra-rápido

OMS: Organización Mundial de la Salud

*OPRM1*: gen codificante del receptor opioide  $\mu$  (en inglés, opioid receptor  $\mu$ )

*OPRD1*: gen codificante del receptor opioide  $\delta$  (en inglés, opioid receptor  $\delta$ )

OWS: Escala de Abstinencia a opiáceos (en inglés, Opiate Withdrawal Scale)

p25-p75: Percentil 25-Percentil 75

PBS: Tampón fosfato salino (en inglés, Phosphate buffered saline)

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa (en inglés, Polymerase Chain Reaction)

PDI: Programa de deprescripción individualizado

PGt: Farmacogenética

RAM: Reacción Adversa a Medicamento

RIBEF: Red Iberoamericana de Farmacogenética y Farmacogenómica

RT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa a tiempo real (en inglés, Real-Time Polymerase Chain Reaction)

SAO: Síndrome de abstinencia a opiáceos

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido (en inglés, Single Nucleotide Polymorphism)

TCO: Trastorno por consumo de opioides

TCOP: Trastorno por consumo de opioides de prescripción.

UMH: Universidad Miguel Hernández de Elche

UDO: Unidad del Dolor

XL-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa Extra-Larga (en inglés, Extra-Large Polymerase Chain Reaction)



## RESUMEN

### *Introducción*

Durante las últimas décadas, se ha producido un aumento del uso de analgésicos opioides para el tratamiento del dolor crónico no oncológico (DCNO). En algunos países, esto se ha acompañado de un aumento de la prevalencia de trastornos por consumo de opioides de prescripción (TCOP), generando una gran alarma social, sin existir un consenso en cómo realizar una deprescripción farmacológica. El objetivo fue evaluar la efectividad y la seguridad de un programa de deprescripción individualizado (PDI) en TCOP, incluyendo análisis de marcadores farmacogenéticos en el paciente con DCNO.

### *Métodos*

Se diseñó un estudio observacional, prospectivo, de 6 meses de duración, sobre pacientes ambulatorios con TCOP (n=88) de la Unidad del Dolor, del Hospital General de Alicante. El PDI consistió en una reducción progresiva durante las visitas de seguimiento, de la dosis equivalente de morfina diaria (DEMD), con retirada de opioides o rotación a opioides de un mejor perfil de seguridad (buprenorfina transdérmica), previniendo el síndrome de abstinencia a opioides (SAO). En la visita final, fueron categorizados en “respondedores” (reducción 30% DEMD basal, incluyendo un grupo de “altos respondedores” con una reducción 50% DEMD basal) y otro de “no respondedores”. Se registraron variables: sociodemográficas, clínicas (intensidad y alivio de dolor, calidad de vida, funcionalidad y SAO), farmacológicas (opioides, DEMD) y de seguridad (eventos adversos (EA) y sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM)). Se recogió una muestra de saliva para el análisis de los genes *OPRM1* (A118G), *OPRD1* (T921C), *COMT* (G472A), *ABCB1* (C3435T), *ARRB2* (C8622T) y *CYP2D6* mediante técnicas de PCR a tiempo real. A partir del genotipo *CYP2D6* los sujetos fueron clasificados en metabolizadores lentos (ML), extensivos (ME) o ultra-rápidos (MU). El estudio fue aprobado por el CEIm del centro y analizado por R Studio y GraphPad.

### *Resultados*

El PDI logró un 64% de “respondedores” y entre éstos, un 53% “alto respondedor”, reduciendo significativamente la DEMD (basal 167±179 vs. final

87±104 mg/día,  $p=0.007$ ) sin incremento del SAO. En la visita final, los participantes (53±13 años, 64% mujeres) presentaron un mayor porcentaje de prescripción de buprenorfina o con retirada total de opioides (65%,  $p<0.001$ ) sin cambios en su dolor, calidad de vida y funcionalidad. Los sujetos refirieron una mediana de 6 (3-9) EA, sobre todo, boca seca (61% de los pacientes), insomnio (47%) y estreñimiento (47%), notificándose 17 sospechas de RAM. Los portadores de la variante *OPRM1*- alelo G requirieron una mayor DEMD basal (247±58 vs 120±18 mg/día final,  $p=0.018$ ), siendo el genotipo nativo *OPRM1*-AA el que se asoció con un mayor número total de EA, sobre todo, relacionados con el sistema gastrointestinal. En cambio, los sujetos con un fenotipo *CYP2D6*-MU presentaron un SAO final significativamente mayor (30±20 vs. 46±10 puntos final,  $p=0.014$ ), así como cefalea (100% vs. 37%,  $p=0.022$ ), edema (50% vs. 12%,  $p=0.044$ ), nerviosismo (86% vs. 41%,  $p=0.042$ ) y boca seca (100% vs. 0%,  $p=0.012$ ).

### *Conclusiones*

El PDI se mostró efectivo y seguro reduciendo la DEMD, en pacientes ambulatorios con DCNO que han desarrollado TCOP, previniendo la aparición de un SAO. La rotación a buprenorfina o retirada de opioides fue óptima, y sin cambios significativos en la situación media del dolor de los pacientes. El genotipo *OPRM1* 118-A y *CYP2D6*-MU presentaron una menor DEMD basal y un SAO final significativamente mayor, respectivamente, así como un perfil de seguridad menos óptimo.

## **SUMMARY**

### *Introduction*

During the last decades, an increased use of opioid analgesics for the treatment of chronic non-cancer pain (CNCP) has been reported. This fact has been accompanied by an increased prevalence of prescription opioid use disorder (POUD) cases, and a great social alarm has been generated in the Western World. The aim of the present study was to assess the effectiveness and safety of an individualized deprescription program (IDP) on patients with CNCP that have developed POUD, including analysis of pharmacogenetic markers related to opioid analgesics.

### *Methods*

A prospective observational study was designed on ambulatory patients with POUD (n=88) from the Pain Unit of the General Hospital of Alicante. Subjects were enrolled in a structured IDP consisting in a progressive reduction of opioid dose (diary equivalent doses of morphine, DEDM), opioid withdrawal or rotation to opioids with better safety profile (transdermal buprenorphine) and close clinical supervision in order to prevent the symptoms related with opiate withdrawal syndrome (OWS). Once the IDP was completed, patients were categorized according to their response to the IDP in "responders" (including a group of "high responders") and "non-responders". Demographic (age, sex and ethnicity), clinical (pain intensity and relief, quality of life, functionality and OWS), pharmacological (opioids, DEDM and adjuvant medication) and safety (adverse events, AEs, and suspected adverse drug reactions, ADR) data was collected through validated questionnaires and scales. Also, a sample of saliva was collected to perform the analysis of the *OPRM1* (A118G), *OPRD1* (T921C), *COMT* (G472A), *ABCB1* (C3435T), *ARRB2* (C8622T) and *CYP2D6* genes by real time PCR. From *CYP2D6* genotype subjects were classified as poor (PM), extensive (EM) or ultra-rapid (UM) metabolizers.

### *Results*

Participants (53±13 years old, 64% women) showed a moderate pain intensity (55±27 mm), low pain relief (39±30mm), moderate quality of life (47±23 mm) and functionality (71±15 scores) and 32±19 scores at OWS scale. 64% of the

participants were classified as "responders", and among these, 53% were "high responders". The IDP significantly reduced the DEDM compared to the baseline visit ( $167\pm 179$  vs.  $87\pm 104$  mg/day,  $p=0.007$ ), as well as increased the percentage of patients without opioid medication or with buprenorphine at the final visit (22% vs 65%,  $p < 0.001$ ). The participants reported a median of 6 (3-9) AEs and the most frequently reported were dry mouth (61% of patients), insomnia (47%) and constipation (47%). A total of 17 suspected ADR were notified.

Pharmacogenetic analysis of the *OPRM1* gene, revealed a greater DEDM requirements in the G allele carriers ( $120\pm 18$  vs  $247\pm 58$  mg/day,  $p=0.018$ ). Furthermore, the total number of AEs was higher in the AA carriers than the AG/GG patients (7 (5-11) vs. 5 (3-9),  $p=0.046$ ). The prevalence of gastrointestinal disorders (AA=90%, AG=67%, GG=0%  $p=0.031$ ) and specifically of nausea (AA=33%, AG=0%, GG=0%,  $p=0.034$ ) varied significantly between the different *OPRM1* genotypes.

At the final visit, the *CYP2D6*-UM subjects presented a significantly higher OWS symptomatology than the PM/EM ( $30\pm 20$  vs.  $46\pm 10$  scores,  $p=0.014$ ), as well as headache (100% vs. 37%,  $p=0.022$ ), edema (50% vs. 12%,  $p=0.044$ ) and nervousness (86% vs. 41%,  $p=0.042$ ). In addition, UM presented more dry mouth than PM (100% vs. 0%,  $p=0.012$ ).

### *Conclusions*

The IDP was shown to be effective and safe, reducing the DEDM with a good rotation to buprenorphine and preventing the symptomatology of the OWS. *OPRM1* 118-A and *CYP2D6*-UM showed a reduced DEDM requirements and a higher OWS, respectively, as well as an association with worse safety profile.



El objetivo del tratamiento del dolor es lograr su control adecuado en el menor tiempo posible, de forma efectiva y segura. Sin embargo, la respuesta a los tratamientos analgésicos con opioides se caracteriza por presentar una amplia variabilidad interindividual, lo 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. Esto, sumado a los pocos datos que existen sobre el uso de opioides a largo plazo y a la alarma social generada por el riesgo de dependencia, generan aún más incertidumbre sobre su uso, en el mundo real, en el paciente con dolor crónico de origen no oncológico (DCNO) (1).

Esta tesis doctoral pretende estudiar la implantación de un programa de deprescripción individualizado (PDI) de opioides, en pacientes ambulatorios que han desarrollado trastorno por consumo de opioides de prescripción (TCOP) en la Unidad del Dolor (UDO) del Departamento de Salud Alicante-Hospital General (DSA-HG). El programa incluye una valoración de su efectividad y seguridad junto con el uso de marcadores farmacogenéticos relacionados con los medicamentos opioides.

## 1. INTRODUCCIÓN

Durante las últimas tres décadas, los profesionales de la salud han reconocido que cerca del 20% de todos los pacientes sufren dolor, tanto en el ámbito hospitalario como desde la atención primaria, donde sigue siendo la primera causa de atención médica (2, 3). Según la definición original de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*International Association for the Study of Pain*, IASP), el dolor es “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”. El más frecuente de ellos es el DCNO que, generalmente, se establece cuando su duración es superior a 3 meses o mayor de la esperada tras la cicatrización o curación de la enfermedad subyacente (4), y cuyo tratamiento se considera un gran reto terapéutico (3, 5).

Menos del 10 % de quienes padecen DCNO son atendidos en unidades especializadas y de hecho, el 40% de estos pacientes no reciben ningún tratamiento analgésico. Del 60% que sí lo que reciben, el 64% no logra controlar satisfactoriamente su dolor debido a la falta de efectividad o problemas relacionados con la seguridad de los medicamentos analgésicos (6-9). Este dato es más relevante si cabe porque la presencia de un dolor no controlado, puede conducir a cambios fisiopatológicos secundarios a la activación simpática de estructuras hipotalámicas y límbicas, provocando una liberación de ciertas hormonas marcadores de la respuesta al estrés (catecolaminas, corticotropina, cortisol, glucagón, aldosterona) con una disminución de sustancias anabólicas (insulina y testosterona) (10).

Posiblemente, por todo lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró, en el año 2010, “el alivio del dolor persistente” como un derecho humano, estableciendo “el consumo de opioides” como un indicador de la forma en que se trata adecuadamente el dolor en un país (11, 12).

#### *DCNO: la epidemia silenciosa del dolor*

El abordaje del dolor es un tema cada vez más demandado por la sociedad en general, que asume que el dolor es en sí una enfermedad y, por ello, hay que tratarlo. En 2014 el Ministerio de Sanidad Español creó una estrategia para su abordaje y un año más tarde, en 2015, se constituyó el grupo interterritorial para aunar estrategias comunitarias y desde la Sociedad Española del Dolor (SED) se creó la creación de la Declaración de El Escorial como vehículo de unión de estrategias, sociedades, pacientes, profesionales sanitarios y universidad (13). Esta declaración también habla “de formación de especialistas y pacientes, de empoderamiento de los enfermos, de implicación del Ministerio de Sanidad y de mejora de la calidad de vida”. Sus diez puntos básicos son:

- 1- La necesidad de dar voz a la epidemia silenciosa que supone el dolor crónico en nuestro país.
- 2- Que el abordaje del dolor es responsabilidad de instituciones, profesionales sanitarios y pacientes.

3- La necesidad de fomentar la creación de políticas que vayan encaminadas a la prevención del dolor crónico, asumiendo que la cronicidad del dolor es mucho más difícil de abordar y tratar y debiendo evitar en la medida de lo posible esta cronificación.

4- El deber de cualquier profesional de la salud a estar formado en el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico de manera específica. Instando a los responsables de las políticas tanto de educación de pregrado como de formación de postgrado a instaurar medidas que incluyan el tratamiento del dolor, entendiendo este como una patología transversal y no como un síntoma dentro de otra patología.

5- Que la formación y el empoderamiento del paciente son tareas pendientes que permitirán a éste tomar el control de su enfermedad y le ayudarán a tomar decisiones sobre la misma y su tratamiento. Del mismo modo reconocemos la necesidad y el deber de los pacientes a ser responsables de su dolor y a apoyarles en los cambios de estilo de vida y cumplimiento terapéutico que implica el tratamiento del mismo.

6- Que existen poblaciones marginales que requieren un esfuerzo añadido en el abordaje del dolor como son los niños, los ancianos, los pacientes con cáncer independientemente de su estadio y pacientes con enfermedades raras, entre otros.

7- La necesidad de crear redes implicando a todos (instituciones, profesionales y pacientes) que trabajen al unísono para mejorar. Teniendo en cuenta la lucha contra el dolor es una tarea común.

8- Que el dolor crónico es una patología transversal que requiere aunar esfuerzos por parte de los diferentes especialistas sanitarios y cohesión entre ellos y empatía con el paciente y sus familiares.

9- Que el tratamiento de los pacientes con dolor crónico intenso debe ser realizada por equipos multidisciplinares integrados en Unidades del Dolor, debidamente formados en profundidad y que esto permite aplicar las terapias más coste-efectivas.

10- La necesidad de promocionar la investigación en dolor, tanto en los mecanismos biológicos como en su tratamiento.

Sin embargo, pesar de todos los esfuerzos, se sigue observando una alta variabilidad de respuesta al tratamiento analgésico en pacientes con DCNO. Se ha sugerido que esta amplia variabilidad interindividual en la respuesta analgésica podría estar influenciada por factores fisiológicos, ambientales y por el perfil genético (7). Además, a día de hoy, todavía son escasos los estudios de efectividad y seguridad a largo plazo en el mundo real del paciente ambulatorio tratado con opioides. Entre los factores genéticos, pese a que existen muchos estudios sobre genes candidatos, su implementación en la rutina clínica sigue sin producirse. Tal vez, sean múltiples las barreras, pero también lo son las oportunidades de mejorar el tratamiento y calidad de vida de las personas que presentan dolor intenso y a diario (14).

### **1.1. Perfil de seguridad del uso de opioides a largo plazo en el DCNO.**

Los fármacos opioides suponen el tratamiento de referencia en casos de dolor severo, debido a la potencia analgésica desencadenada de la interacción con los receptores opioides  $\mu$  (principalmente) o  $\kappa$  (15). En el caso del tratamiento del DCNO, cuando otras alternativas terapéuticas no proporcionan una analgesia adecuada, puede estar indicada la prescripción de opioides (16). Aunque se han propuesto e implementado guías clínicas sobre su buen uso (17), su prescripción a largo plazo en el manejo del DCNO genera dudas sobre su efectividad, en términos de funcionalidad y calidad de vida, así como de seguridad (18, 19). Una revisión sistemática reciente concluye que la evidencia para determinar la efectividad de los opioides a largo plazo es insuficiente, que los riesgos en términos de seguridad podrían ser dosis-dependientes (20) y que requieren una monitorización apropiada (21).

Se entiende como EA cualquier evento no deseado experimentado por un paciente, sin considerar si fuese sospechado o no de ser atribuido a un fármaco administrado (22). Los más frecuentes asociados al uso de opioides son la boca seca (afectando al 25% de los pacientes), náuseas (21%) y estreñimiento (15%). Una gran proporción de pacientes con opioides abandona el tratamiento a causa de sus EA (22%) (23). En un estudio observacional retrospectivo, llevado a cabo en nuestra UDO con cerca de 1500 registros, se



observó que los EA más frecuentes observados en tratamiento con opioides se encuentran los que involucran al sistema nervioso y psiquiátricos, habiéndose observado la boca seca (59%), el estreñimiento (49%) y el nerviosismo (45%) como algunos de los más comunes (24). En todo caso, sólo se han publicado unos pocos ensayos aleatorizados y controlados en los cuales se comparen diferentes opioides y estos estudios no superan, habitualmente, los 2 años de seguimiento y tampoco incluyen análisis sobre mal uso, abuso o incluso, dependencia (23, 25).

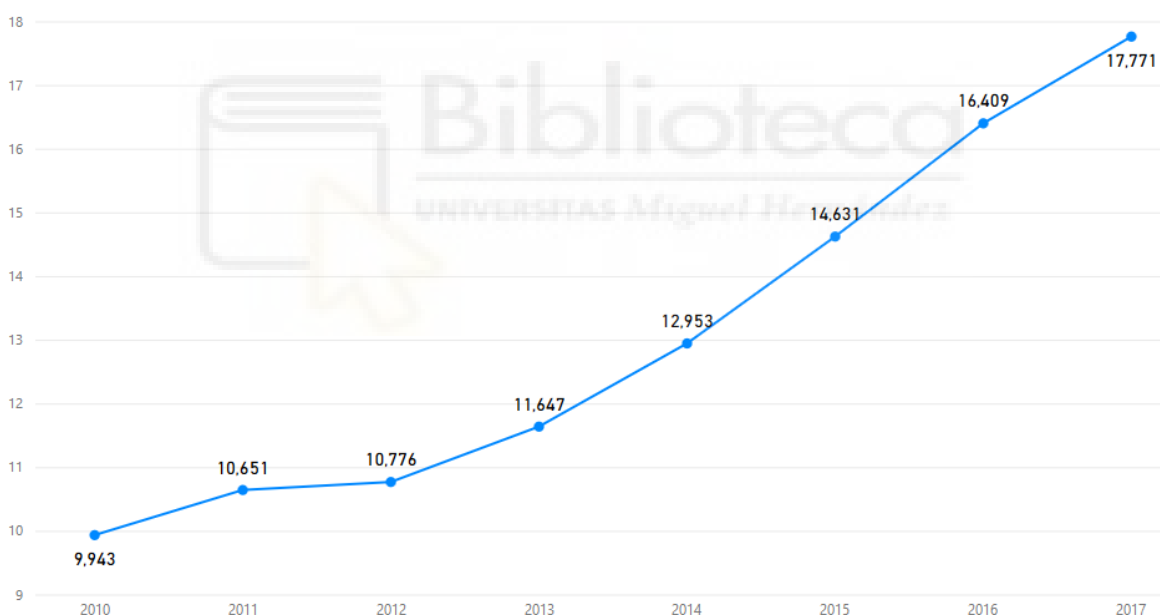
Dentro de la encuesta europea sobre DCNO, los resultados de España indicaron que los pacientes generalmente reciben un tratamiento farmacológico combinado (51%) pero hasta el 55% de los pacientes no están satisfechos con su analgésica alcanzada (26). El manejo farmacológico del dolor habitualmente requiere múltiples fármacos que pueden producir interacciones o efectos sinérgicos. Este perfil paciente polimedicado, a menudo, se pasa por alto y/o se infravalora en estos ensayos clínicos (27) por lo que es muy complicado extrapolar estos resultados a nuestra población, en el mundo real, para que puedan ser aplicados a los pacientes que atendemos, por rutina asistencial, en nuestras consultas médicas. Esta situación convive con el reciente incremento de uso de opioides en DCNO, reflejando un cambio importante en la cultura de prescripción debido, entre otros, posiblemente al incremento de conciencia y un mejor diagnóstico del DCNO (21).

## **1.2. Trastorno por Consumo de Opioides de Prescripción (TCOP)**

La última versión del Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales (DSM-5) introduce el término de “Trastorno por consumo de opioides” (TCO) que engloba a los diagnósticos de dependencia y abuso. Según el DSM-5, el TCO se caracteriza por “una serie de signos y síntomas que reflejan una administración compulsiva y prolongada de las sustancias opioides que no se utilizan para ningún propósito médico legítimo o, por la utilización de los mismos en dosis muy superiores a la cantidad necesaria para su afección” (17, 28). Al tratar esta tesis, sobre una población que desarrolla un trastorno por el consumo de analgésicos opioides prescritos por los facultativos durante el

seguimiento clínico, hablaremos de trastorno por consumo de opioides de prescripción (TCOP).

El consumo de opioides se intentará expresar mediante la dosis diaria definida (DDD) que corresponde a la dosis de mantenimiento en la principal indicación para una vía de administración determinada en adultos. En España, el consumo de medicamentos opioides en receta oficial ha pasado de 9,9 DDD por cada 1000 habitantes (DHD) en el año 2010 a 17,7 DHD en el año 2017 (Figura 1), lo que supone un incremento del 79%. El uso del DDD como indicador de consumo de opioides resulta controvertido (29) porque no podría reflejar la prescripción o el uso en el mundo real o podría estar relacionado con otros motivos, como la mayor concienciación en el tratamiento del DCNO intenso, citado con anterioridad.

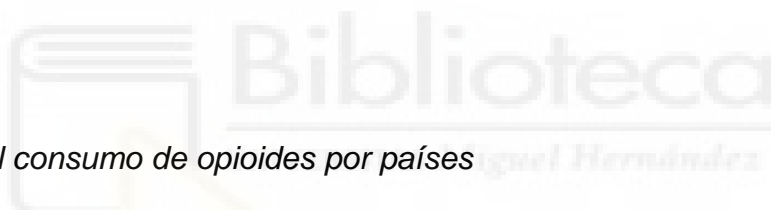


**Figura 1.** Consumo de fármacos opioides en Receta Oficial durante el periodo 2010-2017 expresado en dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes (DHD) (30).

Este incremento, favorable o no, a un mejor abordaje del DCNO, se suma a la falta de datos sobre la efectividad y seguridad del uso de opioides a largo plazo. También, a la falta de estrategias de deprescripción en caso de falta de efectividad, deben de abrir la reflexión a si se están usando bien este tipo de

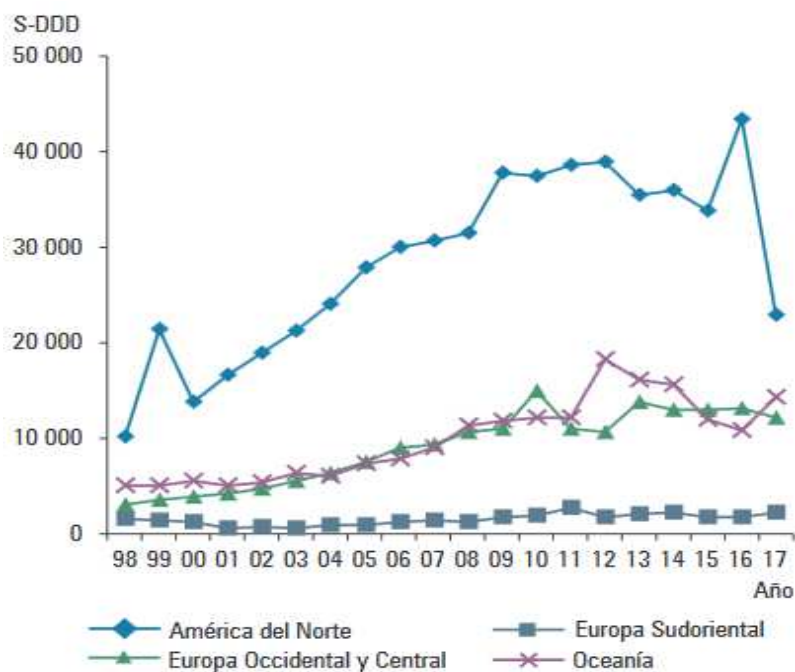
medicamentos o si se están monitorizando de modo adecuado (30).

Realizar un buen seguimiento a largo plazo del paciente con DCNO tratado con opioides, es más relevante si cabe, en relación a los casos de abuso de opioides de prescripción que están sucediendo en los Estados Unidos (EEUU) (31). De acuerdo a un meta-análisis reciente, los ratios de dependencia se estiman entre 8% y 12% de los pacientes con DCNO (32). Esto ha conllevado a que, desde 1999, la mortalidad por sobredosis asociada a opioides de prescripción se haya cuadruplicado (33-36). Además, pese a que las ventas de opioides de prescripción en EEUU se han incrementado un 300% desde 1999, el dolor referido por los pacientes ha permanecido inalterado, un hecho todavía más preocupante (37). Este patrón de mal uso de los opioides ha provocado, en EEUU, un mayor control de las dosis máxima opioides, prescritas por persona que, tras el máximo en 2010, ha ido descendiendo gradualmente cada año hasta 2015, recordemos, sin lograr mejorar el control de la enfermedad del dolor (38).



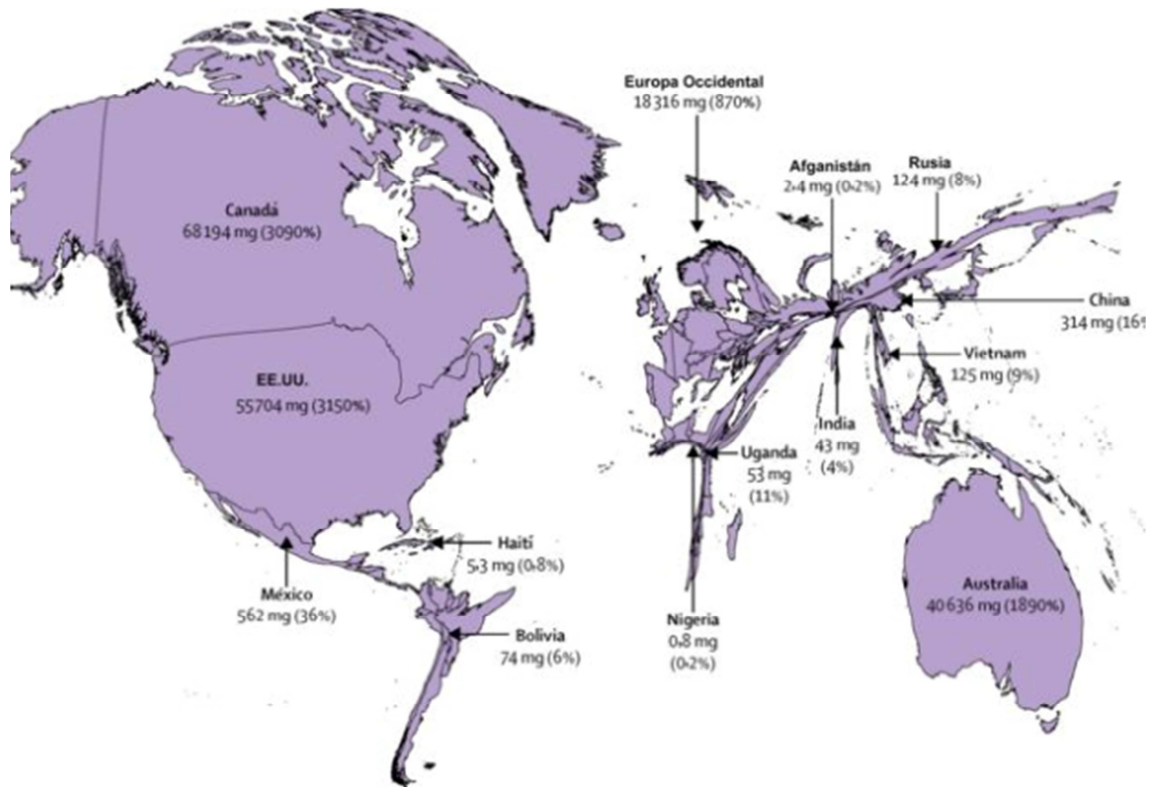
#### *Situación del consumo de opioides por países*

En Europa, la situación es distinta y el incremento de opioides de prescripción es hasta 4 veces menor al de EEUU (Figura 2), y se considera que el uso con fines diferentes a los médicos, así como los incidentes fatales, son raros (39).



**Figura 2.** Consumo medio de opioides para el tratamiento del dolor en las regiones con mayor consumo, expresado en DDD por millón de habitantes, periodo 1997-2017 (40).

Entre las posibles causas de esta diferencia se encuentran (a) la diferente regulación de fármacos de prescripción, (b) una publicidad farmacéutica menos agresiva y no dirigida al consumidor, (c) diferentes actitudes sobre el uso médico y no médico, y (d) la cultura en cuanto a la prescripción y a la expectativa de los pacientes, entre otros (41). Además, esta crisis convive con otra situación de una infraprescripción en otros países, como América Latina o África, mostrando la existencia de una enorme brecha entre la epidemia de abuso de opioides en EEUU y la escasez de los mismos en muchos otros países (Figura 3) (42).



**Figura 3.** Distribución de las dosis equivalentes de morfina diarias (DEMD, mg/paciente) entre 2010-2013, y porcentaje estimado de necesidad satisfecha según las condiciones de salud asociadas a un mayor sufrimiento. Figura extraída de Knaul, F.M. et al, 2018 (42) con permiso de Elsevier, cuya fuente fue International Narcotics Control Board and WHO Global Health Estimates, 2015 (43, 44).

Por estos motivos, aunque el riesgo en Europa parece más bien limitado, esta situación claramente apoya la necesidad de realizar estudios a largo plazo del uso de opioides en DCNO (39). En este contexto, la prevención y la detección de casos potenciales de mal uso de opioides deberían ser una parte esencial del cuidado en los pacientes con DCNO tratados con opioides, especialmente cuando se presentan signos y síntomas que pueden sugerirlo (28).

#### *Confusión entre términos: del mal uso al TCOP*

Es importante identificar y diferenciar estos casos de aquellos en los que el comportamiento de búsqueda de fármaco podría ser debido a una analgesia insuficiente, pudiendo ser interpretado de forma equivocada como una adicción

(16). Además, persiste cierta confusión entre los términos de abuso, mal uso, dependencia y adicción a opioides, siendo importante su diferenciación del TCOP (Tabla 1).

**Tabla 1.** Terminología relacionada con el consumo de fármacos opioides, proveniente de las definiciones incluidas en la Guía de Buen Uso Opioides (17).

<b>Uso aberrante</b>	Usos fuera de los límites del plan de tratamiento establecido y acordado con el paciente al inicio del mismo. Sugieren la presencia de abuso a opioides.
<b>Abuso</b>	Uso intencional, recurrente y con fines no médicos de los opioides, con la intención de modificar o controlar un efecto físico o emocional determinado.
<b>Dependencia</b>	Necesidad fisiológica en la cual el organismo habituado a la presencia del opioide, los necesita para su correcto funcionamiento. Es la responsable de la aparición de los síntomas desagradables de abstinencia cuando se suspenden de forma brusca los fármacos opioides.
<b>Adicción</b>	Enfermedad neurobiológica primaria y crónica en la que intervienen factores genéticos, psicosociales y ambientales. Se caracteriza por un patrón dominante, desadaptativo, compulsivo y problemático del comportamiento, con pérdida de control sobre el uso del fármaco a pesar de las consecuencias negativas.
<b>TCO</b>	Una serie de signos y síntomas que reflejan una administración compulsiva y prolongada de las sustancias opioides que no se utilizan para ningún propósito médico legítimo o, por la utilización de los mismos en dosis muy superiores a la cantidad necesaria para su afección
<b>Tolerancia</b>	Fenómeno adaptativo que se produce con la administración repetida de los fármacos opioides que implica una disminución de la respuesta analgésica a una dosis estable del fármaco, de forma que será necesario aumentar la dosis del mismo para lograr mantener el grado inicial de analgesia.

### 1.3. Diferencias relacionadas con el sexo

Entre los pacientes con DCNO en España, se ha observado que hasta un 57% son mujeres, principalmente de entre 45-64 años (26). Además de la diferente frecuencia de DCNO entre sexos, se ha sugerido que la respuesta a los analgésicos opioides podría variar entre éstos. A partir de estudios clínicos sobre las posibles diferencias entre sexos sobre la efectividad de los fármacos opioides, globalmente se ha sugerido un mayor efecto analgésico en mujeres (45). Respecto a la vulnerabilidad a desarrollar TCOP, en USA se ha observado que hasta un 59% de quienes la presentan son hombres (46). También, en algunos estudios en preclínicos, se ha observado un patrón de dolor diferencial (47). De hecho, se está intentando relacionar con una regulación epigenética diferencial (48) en base a una cuestión hormonal. Sin embargo, estos datos suelen basarse en estudios con un bajo número de sujetos y a veces, de etnias muy determinadas por lo que no se tienen datos contrastados y que puedan aportar una clara evidencia.

Los presentes estudios que configuran la tesis doctoral, provienen de una línea de trabajo en la UDO del DSA-HG, donde también se han apreciado ciertas diferencias en cuanto al perfil de seguridad de los opioides en DCNO, entre mujeres y hombres. En pacientes con lumbalgia crónica, se observó en mujeres una mayor presencia de náuseas (52% vs. 31%) y prurito (42% vs. 12%) y menor de cefalea (10% vs. 27%) (49). Entre los EA por el uso de opioides también se ha reportado disfunción sexual especialmente en hombres (33% afectados) con DCNO y uso de opioides a largo plazo, asociándose significativamente con la dosis (50).

En base a la evidencia actual y sin poder confirmar que existan diferencias entre sexos en cuanto a la respuesta a los fármacos opioides, que podrían estar determinadas por un compendio de factores fisiológicos, genéticos y hormonales (51), se consideraba de interés incluir esta variable demográfica para su análisis en los pacientes con DCNO que han desarrollado TCOP.

#### **1.4. Programa de Deprescripción Individualizado (PDI)**

Dado el impacto sanitario tan negativo asociado con los TCOP y los EA relacionadas con opioides, la estrategia más efectiva podría consistir en su prevención. Identificar pacientes vulnerables para poder anticipar el riesgo de dependencia es una prioridad en el manejo clínico de los pacientes con uso prolongado de opioides (52).

Los factores de riesgo de mal uso o adicción a opioides incluyen abuso actual o previo de otras sustancias, trastornos psiquiátricos no tratados, edades jóvenes y ambientes sociales o familiares que promuevan su mal uso. Los profesionales de la salud deben ser capaces de identificar factores que predispongan a ciertos individuos al mal uso o sobredosis de opioides de prescripción (53-55).

Sin embargo, una vez detectados los signos y síntomas específicos, y confirmado el diagnóstico de TCOP (DSM-5), debería aplicarse un PDI.

##### *Deprescripción farmacológica*

El término deprescripción es el cese de un tratamiento de larga duración bajo la supervisión de un profesional médico, reconsiderando la propia prescripción de los fármacos desde el principio (56). La deprescripción debería aplicarse siempre que se vayan acumulando medicamentos en el régimen terapéutico, ante cambios clínicos relevantes o en cuando la percepción y actitud del paciente ante los medicamentos se hayan alterado, como es el caso del TCOP (57, 58).

La presente tesis doctoral propone un PDI que consiste en un desescalado progresivo de opioides, conjuntamente con recomendaciones generales, las cuales incluyen: rotación de opioides, discontinuación de la terapia, prevención de EA y supervisión estrecha de estos pacientes (59).

La interrupción de opioides puede desencadenar un síndrome de abstinencia a opioides (SAO) característico, el cual puede incluir temblores, sudoración, insomnio o falta de apetito, entre muchos otros (60). Es por ello que la retirada opioide durante el PDI se debe efectuar de forma lenta y progresiva minimizando su sintomatología (61).



Los tratamientos de deshabituación a opioides de prescripción generalmente incluyen terapias estructuradas con agonistas opioides (62). En ocasiones, podrían incluir rotación a opioides con mejor perfil de seguridad. Se ha sugerido la posibilidad de emplear agonistas opioides de mantenimiento como la buprenorfina transdérmica, debido a su perfil farmacocinético, su mayor tolerabilidad y comodidad de administración, habiendo demostrado su efectividad en varios estudios (63, 64). La buprenorfina, comparada con clonidina o lofexidina, presentó una menor frecuencia de aparición de signos o síntomas severos, menor frecuencia de EA y mayor de adherencia y cumplimentación del tratamiento (65). De igual forma, se ha sugerido el beneficio del uso de tramadol en estos tratamientos, aunque es necesaria más evidencia (66). Además de la administración de agonistas, el paciente con abstinencia debe ser también provisto de tratamientos para aminorar algunos de sus síntomas, incluyendo habitualmente antidepresivos y/o anticonvulsivantes (67, 68).

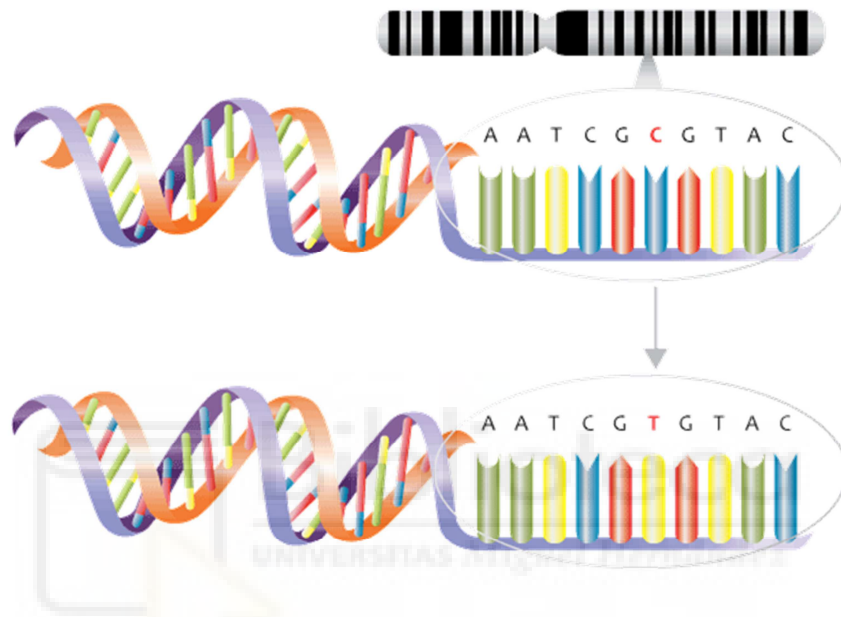
En la actualidad, todavía no existen guías de deprescripción para el tratamiento para el TCOP en pacientes DCNO ambulatorio. De igual forma, establecer un perfil de respuesta al PDI, incluyendo factores sociodemográficos y clínicos, podría ser de gran utilidad en estos programas de tratamiento para esta población.

### **1.5. Marcadores farmacogenéticos**

La farmacogenética (PGt) es la disciplina que se encarga de explicar la variabilidad en la respuesta a un fármaco en función de las variaciones en la secuencia de ADN de cada individuo (69).

La particular dotación genética de un individuo (genotipo), modulada por factores fisiológicos, patológicos y ambientales (epigenética), podría explicar, en parte o totalmente, las variaciones en la acción del fármaco (farmacodinámica) o la concentración alcanzada en su lugar de acción (farmacocinética), condicionando así la eficacia y seguridad de un fármaco un individuo concreto (70).

Gran parte de estas diferencias genéticas se deben a cambios en un solo nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) en la secuencia de un gen. Un SNP es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base nitrogenada (adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G)) y que se presenta en, al menos, el 1% de la población (Figura 4).



**Figura 4.** Representación del cambio de una única base nitrogenada en la secuencia del ADN, lo que se conoce como Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP). Figura de dominio público (Wikimedia Commons).

#### *Potenciales marcadores farmacogenéticos en el TCOP*

En el campo del dolor, se han estudiado principalmente los genes que codifican los receptores opioides, transportadores de membrana, moléculas implicadas en la transmisión del impulso doloroso y enzimas responsables del metabolismo de los opioides (71, 72). El presente trabajo se ha centrado en el estudio de SNP de los siguientes genes:

El receptor opioide  $\mu$ 1 (OPRM1) es la principal diana de las moléculas opioides. El SNP más estudiado del gen que lo codifica, el gen *OPRM1*, es el A118G, el cual conduce a la pérdida de un sitio de N-glicosilación en la región

extracelular del receptor (73). Algunos estudios señalaron que los portadores de la variante alélica G requirieron mayores dosis de morfina o fentanilo para alcanzar la analgesia (74, 75). Por su parte, el gen *OPRD1* codifica el receptor opioide  $\delta$ , cuyo principal ligando endógeno son las endorfinas. Se ha sugerido que un incremento de su expresión podría aumentar los efectos de recompensa de las sustancias de abuso, a través de una mayor liberación de dopamina en el núcleo accumbens, aumentando así la vulnerabilidad a la dependencia de estas sustancias (76).

Para alcanzar su lugar de acción y activar los receptores opioides, los fármacos opioides deben atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Este paso a través de la BHE está regulado por transportadores como la glicoproteína-p, codificada por el gen *ABCB1*. El SNP C3435T de este gen, se ha asociado con una alteración de la expresión de la glicoproteína-p, alterando la distribución del fármaco (77).

La activación de los receptores inhibe la transmisión del dolor a través de una cascada de señalización intracelular que incluye la interacción con otros sistemas como el catecolaminérgico. La enzima catecol-O-metiltransferasa, regulada por el gen *COMT*, desempeña un papel fundamental en la degradación de las catecolaminas. El SNP G472A, cuya variante conduce a una reducción de la actividad enzimática se asoció con una disminución de la respuesta del sistema opioide al dolor y a un aumento de la densidad de receptores, sugiriendo una mejora en la eficacia de los analgésicos opioides (78), necesitando menos dosis de morfina para aliviar el dolor (79).

Otro gen estudiado en este campo codifica la arrestina beta-2 (*ARRB2*), una proteína que participa en la desensibilización mediada por agonistas de los receptores acoplados a proteína G y causa una inhibición de respuestas celulares a diferentes estímulos. Algunos estudios han señalado que podría estar implicado en los requerimientos de dosis de metadona en pacientes con dependencia (80, 81).

### *Fenotipo metabolizador CYP2D6*

La enzima CYP2D6, integrante de la familia de enzimas del citocromo P450, es responsable del metabolismo de una gran cantidad de fármacos incluidos varios opioides (82). De la presencia de determinadas variantes genéticas en el gen *CYP2D6*, es posible estimar la actividad enzimática resultante, la cual podría verse aumentada o disminuida. Por lo tanto, a partir del análisis del genotipo *CYP2D6*, se podría estimar el perfil metabolizador (fenotipo), clasificándose en metabolizador lento (ML), extensivo (ME) o ultra-rápido (UM) (83).

Algunos fármacos necesitan del metabolismo para su activación y desencadenar su efecto farmacológico. En varios estudios, se ha observado que los individuos con un metabolismo más lento (ML) presentaban un mayor índice de fracaso terapéutico por falta de eficacia, mientras los MU se han asociado con mayor toxicidad relacionada a opioides (84, 85).

No obstante, además de la configuración genotípica, la actividad de la enzima CYP2D6 está regulada por un gran número de factores fisiológicos (ciclo menstrual, embarazo, entre otros) patológicos (enfermedad hepática, inflamación, entre otros) o ambientales (tabaco, alcohol, entre otros). Además, la expresión y por tanto la actividad de esta enzima puede estar influenciada por factores epigenéticos, los cuales se refieren a modificaciones genómicas que pueden condicionar la expresión y los fenotipos sin cambiar la secuencia de DNA. La hipermetilación y modificaciones de histonas inactivan la transcripción del gen *CYP2D6*, reprimiendo su expresión. A su vez, se conoce que un gran número de sustratos de la enzima CYP2D6 tienen capacidad de inhibirla. La co-medicación con estos inhibidores podría causar severas interacciones fármaco-fármaco, muchas de las cuales han sido observadas en la práctica clínica (86).

A continuación, se representan algunos de los SNP más estudiados en el campo del tratamiento del dolor a modo de resumen (Tabla 2):

**Tabla 2.** Efecto clínico de algunas de las variantes en genes clave de la farmacodinamia y farmacocinética de los fármacos opioides.

Gen	Variantes	Efecto / Clínico
<b>OPRM1</b> Opioid receptor $\mu$	A118G <i>rs1799971</i>	Pérdida de un sitio de N-glicosilación en el receptor. GG- Mayor requerimiento de dosis de morfina (74, 75).
<b>OPRD1</b> Opioid receptor $\delta$	T921C <i>rs4985</i>	Relacionado con vulnerabilidad a dependencia (76).
<b>ABCB1</b> P-glicoproteína	C3435T <i>rs1045642</i>	Disminución de la expresión de la glicoproteína-p, influyendo en la distribución del fármaco (77).
<b>COMT</b> Catecol-O- metiltransferasa	G472A <i>rs4985</i>	Reducción de la actividad de la enzima COMT. Asociación con requerimientos analgésicos menores (79).
<b>ARRB2</b> $\beta$ 2- arrestina	C8622T <i>rs1045280</i>	Posible contribución a la variabilidad interindividual en la respuesta a la deshabituación con opiáceos (80).
<b>CYP2D6</b> Citocromo P450	Lento Extensivo Ultra-rápido	Influencia sobre el metabolismo y concentración plasmática de varios fármacos opioides (82).

### *Implementación de la PGt en la práctica asistencial*

La PGt se postula como una herramienta útil en la práctica clínica habitual que podría proporcionar un gran beneficio a nivel sanitario y económico. Es por ello, que desde la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ya se cuenta con guías para el buen uso de la farmacogenética en la práctica (87). De la misma forma, en los últimos años se han publicado estrategias para la implementación de la medicina personalizada en la práctica clínica (88, 89).

A nivel nacional, se está impulsando su implementación mediante iniciativas ambiciosas como el proyecto de Implementación Clínica de la Medicina Personalizada en Servicios de Salud (MEDEA), dirigido por el Dr. Adrián Llerena, el cual pretende generar un sistema de prescripción farmacológica

individualizada. Este sistema, en base a características genéticas, clínicas y otros factores relevantes del individuo, podrá predecir la eficacia y seguridad de sus fármacos prescritos (90).

En el campo del dolor, una revisión reciente concluye que la aplicación de la PGt en el manejo del dolor con opioides presenta el potencial de mejorar la terapia, resaltando los genes más prometedores para su uso clínico en este contexto (91). A su vez, un ensayo clínico sobre pacientes con dolor crónico, demostró que las terapias con opioides basadas en la información genética *CYP2D6* de los sujetos resultaron más beneficiosas en el control del dolor (92). Así mismo, se ha sugerido la implantación de guías y pautas para proporcionar conocimientos sobre cómo incorporar test genéticos en la rutina durante el manejo clínico con opioides (93, 94).

En la actualidad, nos encontramos ante el gran desafío de conseguir un uso efectivo y seguro de los analgésicos opioides. En los casos en los que se presente TCOP es esencial para la asistencia médica disponer de guías y programas estructurados que consigan la retirada del fármaco de una forma segura. Paralelamente, el uso de marcadores farmacogenéticos se postula como una herramienta valiosa en la práctica clínica habitual del campo del dolor.

## 2. OBJETIVOS

### *Hipótesis*

Se considera que la prevención del TCOP deberían ser una parte del completo cuidado en los pacientes con DCNO que están siendo tratados con opioides a largo plazo, especialmente cuando se presentan ciertos signos y síntomas de su presencia. En estos casos, se considera que el uso de un PDI, sobre pacientes ambulatorios con DCNO que hubieran desarrollado TCOP, conseguiría la deprescripción efectiva y segura del medicamento opioide en base a su retirada, reducción de la dosis diaria o la rotación a opioides con mejor perfil de seguridad (buprenorfina) previniendo la aparición de un SAO.

Además, el estudio de marcadores farmacogenéticos sobre genes clave de la farmacodinámica y farmacocinética de los analgésicos opioides (*OPRM1*, *OPRD1*, *COMT*, *ABCB1*, *ARRB2* y *CYP2D6*) permitiría conocer la posible influencia de las características genéticas (genotipo) sobre la respuesta a los fármacos opioides (fenotipo) en cuanto a efectividad y seguridad en esta población. Proponiendo también un subanálisis sobre el sexo, para ver si tanto el TCOP como el PDI, presentan diferencias sustanciales en función de si el paciente es hombre o mujer.

## **2.1. Objetivo principal**

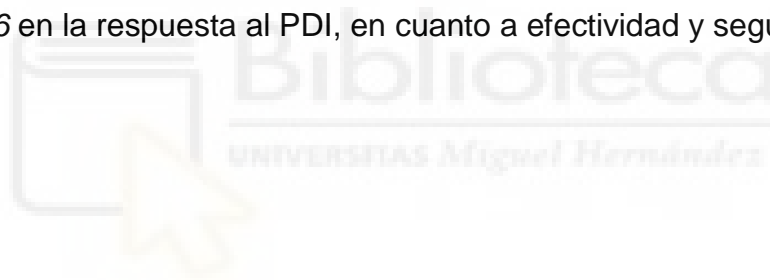
Evaluar la efectividad y seguridad del PDI en pacientes ambulatorios con DCNO y TCOP, que acuden de rutina a la UDO del DSA-HG.

## **2.2. Objetivos secundarios**

2.2.1. Analizar la influencia de otras variables clínicas o demográficas como el sexo, en la respuesta al PDI, con el fin de poder describir un patrón de respondedor.

2.2.2. Analizar la influencia de determinados SNP en genes clave en la farmacocinética y farmacodinámica de los analgésicos opioides (*OPRM1*, *OPRD1*, *COMT*, *ABCB1* y *ARRB2*) en la respuesta al PDI, en cuanto a efectividad y seguridad.

2.2.3. Analizar la influencia del fenotipo metabolizador a partir del genotipo del gen *CYP2D6* en la respuesta al PDI, en cuanto a efectividad y seguridad.





### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### *Proyectos realizados*

Durante el desarrollo de la presente tesis doctoral, se han llevado a cabo los siguientes tres proyectos de investigación:

<b>Título del proyecto 1</b>	Estudio observacional prospectivo para evaluar la efectividad del protocolo habitual de deshabitación en pacientes con dolor crónico y dependencia iatrogénica a opioides.
<b>Código del proyecto</b>	DESOPÍ
<b>Promotor e IP</b>	Dra. Ana María Peiró Peiró
<b>Investigadores colaboradores</b>	Dr. Enrique Pérez Martínez Dra. María José Serralta Dr. César Margarit Ferri Dra. Yolanda Sastre Peris Dr. Luis Gómez Salinas Lda. Raquel Ajo Ferrer Dra. Olga Alda Álvarez Ldo. Javier Muriel Serrano
<b>Fecha de aprobación del CEIC-DSA-HG</b>	25 de septiembre de 2013

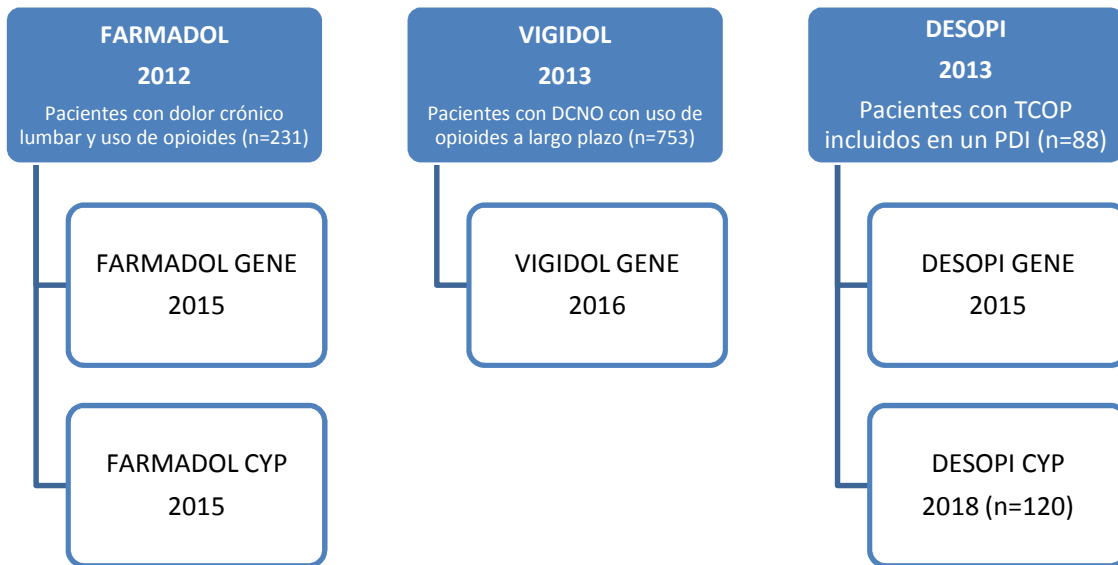
<b>Título del proyecto 2</b>	Estudio paralelo de factores predictivos genéticos, asociado al "Estudio observacional prospectivo para evaluar la efectividad del protocolo habitual de deshabitación en pacientes con dolor crónico y dependencia iatrogénica a opioides"
<b>Código del proyecto</b>	DESOPÍ-GENE
<b>Promotor e IP</b>	Dra. Beatriz Planelles García
<b>Investigadores colaboradores</b>	Dr. Enrique Pérez Martínez Dra. María José Serralta Dña. Charo Maldonado Dr. José Román Quiles
<b>Fecha de aprobación del CEIC-DSA-HG</b>	14 de julio de 2015

<b>Título del proyecto 3</b>	Farmacogenética y metabolismo de fármacos analgésicos en pacientes con dependencia inducida por opioides.
<b>Código del proyecto</b>	DESOPÍ-CYP
<b>Investigador Principal</b>	D. Javier Muriel Serrano
<b>Investigadores colaboradores</b>	Dr. César Margarit Ferri Dra. María del Mar Inda Pérez Dra. Ana María Peiró Peiró
<b>Fecha de aprobación del CEIC-DSA-HG</b>	12 de enero de 2018

### 3.1. Diseño del estudio

La UDO del DSA-HG cuenta con un grupo de investigación (grupo 10 denominado “Neurofarmacología aplicada al dolor y diversidad funcional” NED) ubicado en el Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Uno de sus primeros proyectos fue en el año 2012, sobre efectividad, seguridad y marcadores predictivos genéticos pacientes con dolor lumbar crónico y en tratamiento con analgésicos opioides (FARMADOL, n=231). Posteriormente, en 2013 se inició otro proyecto, el cual incluía un análisis coste-efectividad de los tratamientos del DCNO (VIGIDOL, n=731), durante el cual se diseñó un sistema de registro de EA comunicados por los pacientes ambulatorios y de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Este estudio fue ampliado 3 años más tarde incluyendo un sub-análisis de factores genéticos predictivos (VIGIDOL-GENE). En paralelo, se empezaron a diseñar proyectos que abordaran un aspecto relacionado con el perfil de seguridad, entre los que se encuentra el proyecto expuesto en la presente tesis (proyecto DESOPI), donde se abordaba en exclusiva.

El principal estudio de la línea DESOPI fue un estudio observacional prospectivo durante un periodo de inclusión de 30 meses, desde mayo de 2013 hasta diciembre de 2015 (n=88) en la UDO del DSA-HG. Se trató de un estudio de evaluación de la influencia genética en la efectividad del PDI, en pacientes con DCNO que han desarrollado dependencia a opioides de prescripción. Como parte de la ampliación del proyecto DESOPI, se diseñó en 2015 el estudio DESOPI-GENE, que incluiría el análisis de marcadores farmacogenéticos (genes *OPRM1*, *OPRD1*, *COMT*, *ABCB1* y *ARRB2*) en esta población. Por último, en 2017, se desarrolló un último estudio consistente en el análisis del genotipo *CYP2D6* y fenotipo metabólico en estos pacientes (DESOPI-CYP), con un periodo de inclusión hasta enero de 2018, obteniendo un tamaño muestra final de 120 sujetos. Todos los estudios fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC) actualmente denominado Comité de Ética en Investigación con medicamentos (CEIm) del DSA-HG (Figura 5).



**Figura 5.** Estudios desarrollados en la UDO del DSA-HG, sobre factores farmacogenéticos, en pacientes con uso de opioides y DCNO. DCNO: dolor crónico no oncológico; TCOP: trastorno por consumo de opioides de prescripción; PDI: programa de deprescripción individualizado.

Todos los participantes del estudio DESOPI fueron informados mediante la hoja de información al paciente y cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Una vez se explicó el propósito y la confidencialidad del estudio a los pacientes, se obtuvo la firma del consentimiento informado mediante el cual los participantes otorgaron a su vez, el consentimiento para permitir que sus muestras se pudieran utilizar en futuros estudios de investigación de farmacogenética, almacenándose en el Servicio de Biobanco del DSA-HG, siguiendo la legislación vigente.

Para analizar la distribución de genotipos de nuestra población y relacionarla con la de la población general, se recogieron datos del genotipo de pacientes correspondientes al grupo control (n=231) de la UDO del DSA-HG. Esta muestra pertenece a una cohorte de pacientes que se siguen de modo ambulatorio en las consultas UDO y que participaron en el estudio FARMADOL, precursor de este.

### **3.2. Selección de sujetos**

Para la realización del estudio, se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

1. Sujetos con edad superior a 18 años.
2. Sujetos con DCNO y con uso de opioides a largo plazo (>6 meses)
3. Sujetos con diagnóstico clínico de TCOP según los criterios del DSM-5.
4. Pacientes que vayan a seguir el PDI.

Como criterios de exclusión se encontrarían: no cumplir con los criterios de inclusión o presentar alguna patología psiquiátrica que pudiera interferir con el correcto desarrollo del estudio.

### **3.3. Procedimiento del PDI**

Todos los pacientes con DCNO que desarrollaron un TCOP siguieron un PDI de desescalado de opioides diseñado, estructurado y ejecutado de acuerdo a las guías nacionales e internacionales (21, 95, 96).

Cuatro facultativos (dos anestesiólogos, una farmacóloga clínica y una psiquiatra), una enfermera y una terapeuta ocupacional entrenados en el manejo del dolor se encargaron del seguimiento clínico de los pacientes. De igual forma, los investigadores involucrados, incluyendo farmacéuticos y biólogos, recogieron y registraron las distintas variables del estudio así como las muestras biológicas para su posterior análisis.

Todos los pacientes de la UDO con uso aberrante o mal uso potencial de opioides fueron dirigidos a una farmacóloga clínica. En la visita basal, se llevaron a cabo entrevistas clínicas para evaluar la salud física, el uso de fármacos y la historia médica de los pacientes. Una vez confirmado el diagnóstico de TCOP por el Servicio de Psiquiatría, los pacientes se enrolaron en un PDI, el cual consistió en un procedimiento de desescalado de dosis opioide conjunto a rotación de opioide. Éste PDI se estructuró de forma general en seis visitas clínicas: visita basal, visitas de seguimiento (a la semana, 2

semanas, 1 mes y 3 meses) y la visita final a los 6 meses. Los facultativos tuvieron en cuenta las condiciones clínicas de cada individuo al llevar a cabo este procedimiento, pero generalmente fue como sigue: retirada de opioides de liberación rápida; rotación a parches opioides (buprenorfina o, como alternativa, fentanilo) con reducción progresiva de dosis opioide; revisión farmacológica de retirada de medicación opioide.

Los pacientes fueron monitorizados para detectar la posible aparición el SAO o cualquier otro evento asociado con el procedimiento de retirada (nerviosismo, insomnio, ansiedad, desórdenes gastrointestinales, entre otros) y se emprendió una intervención individualizada para prevenir dichos eventos. Además, con propósitos de monitorización, los pacientes recibieron semanalmente llamadas telefónicas por parte de una terapeuta ocupacional.

### **3.4. Recogida de datos**

#### *Datos sociodemográficos*

Todos los pacientes fueron entrevistados en la primera visita para recoger la información demográfica (edad, sexo, etnia, peso corporal y altura).

#### *Datos clínicos*

Para evaluar la situación clínica de cada paciente se utilizaron una serie de escalas y cuestionarios validados que fueron cumplimentados en cada visita del estudio. La intensidad y el alivio del dolor se evaluaron usando la Escala Visual Análoga (EVA). Ambos consistieron en una línea horizontal de 100 mm abarcando desde el 0 (el mínimo) hasta el 100 mm (el máximo), donde el paciente señala sobre la línea, la intensidad de dolor en el momento de la consulta y el alivio que siente con el tratamiento, respectivamente. Tanto la intensidad como el alivio del dolor se clasificaron en: leve (<40 mm), moderado (40-70 mm) e intenso (>70 mm) (97).

A su vez, se valoró la calidad de vida del paciente mediante la escala EuroQol50. Ésta es una escala vertical que comprende desde el 0 (peor estado de salud imaginable) hasta el 100 (mejor estado de salud imaginable) y sobre la cual el paciente señala mediante un punto su estado de salud actual en cada visita (98).

Se utilizó la Escala de Evaluación de Actividad Global (EEAG), que evalúa la actividad psicológica, social y laboral, excluyendo alteraciones de la actividad debidas a limitaciones físicas o ambientales. Proporciona una puntuación única del 0 al 100 sobre la actividad global del paciente. A mayor puntuación, mejor nivel de actividad y funcionalidad (99).

El SAO fue evaluado usando la Escala de Abstinencia a Opiáceos (*Opiate Withdrawal Scale*, OWS). Este es un cuestionario compuesto por 32 signos y síntomas característicos y comunes en pacientes con abstinencia a opioides. Cada ítem puntúa como 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado) o 3 (severo) según el grado de manifestación de cada uno para cada paciente. El resultado se obtuvo de la suma de los 32 ítems, proporcionando puntuaciones finales que abarcan desde 0 hasta 96 puntos: a mayor puntuación, mayor intensidad (60).

### *Datos farmacológicos*

La información sobre el uso de los distintos fármacos para el tratamiento del dolor se obtuvo a partir de la aplicación electrónica de prescripción de la institución. Los opioides se registraron individualmente y categorizaron de acuerdo a la escalera analgésica de la OMS. Ésta incluye a la buprenorfina, oxicodona, fentanilo, morfina, hidromorfona y tapentadol como opioides fuertes y el tramadol como opioide débil. Para poder comparar las dosis entre los distintos tipos de opioides se calcularon las dosis equivalentes de morfina diarias (DEMD), expresadas en mg equivalentes de morfina por día. Otros analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se clasificaron como analgésicos no opioides. También se registró medicación coadyuvante incluyendo anticonvulsivantes (pregabalina y gabapentina), antidepresivos (duloxetina) y ansiolíticos (benzodiazepinas).

### *Perfil de efectividad y respuesta al PDI*

Según su respuesta, una vez finalizado el PDI, a los pacientes que finalizaron con éxito el PDI se les designó por “respondedores”, mientras a los que no finalizaron con éxito el PDI, se consideraron “no respondedores”, basándose en: (i) el paciente abandona el PDI, (ii) el diagnóstico de dependencia a opioides persiste, (iii) la conducta de uso aberrante del opioide persiste o (iv) el paciente no ha logrado una reducción de al menos el 30% de la DEMD. El resto de pacientes que no cumplieran los criterios de “no respondedores” fueron categorizados como “respondedores”, exceptuando los pacientes a quienes se perdió el seguimiento. Entre el grupo respondedor, un subgrupo de “altos respondedores” se definió como pacientes que alcanzaron una reducción de más del 50% de la DEMD basal.

### *Perfil de seguridad en relación al PDI*

En cada visita, se preguntó a los sujetos si habían experimentado cualquier EA que hubiera podido presentarse desde su visita previa. Para ello, se empleó un cuestionario compuesto por una lista de los 18 eventos más comunes (seleccionados según su indicación en el documento de características opioides, con frecuencias dadas como “muy comunes” o “comunes”) y un campo blanco para permitir a los pacientes añadir cualquier otro (24). En las visitas de seguimiento, cada EA o el uso de medicación fue considerado como “presente” para el propósito del análisis, cuando fueron observados en al menos el 50% del total de las visitas de seguimiento llevadas a cabo por el paciente.

Además, se emprendió una entrevista clínica por un facultativo durante el curso de cada una de las visitas durante el estudio para determinar si los EA reportadas por los pacientes sugirieran que podría tratarse de una RAM. Las sospechas de RAM fueron identificadas cuando el paciente comentaba que un EA había aparecido después de un cambio en el consumo de opioides (usualmente una nueva prescripción, una rotación de opioides o un cambio en la dosis prescrita) y la causalidad (entre la AE y la medicación) se entendía como razonable por razones médicas.

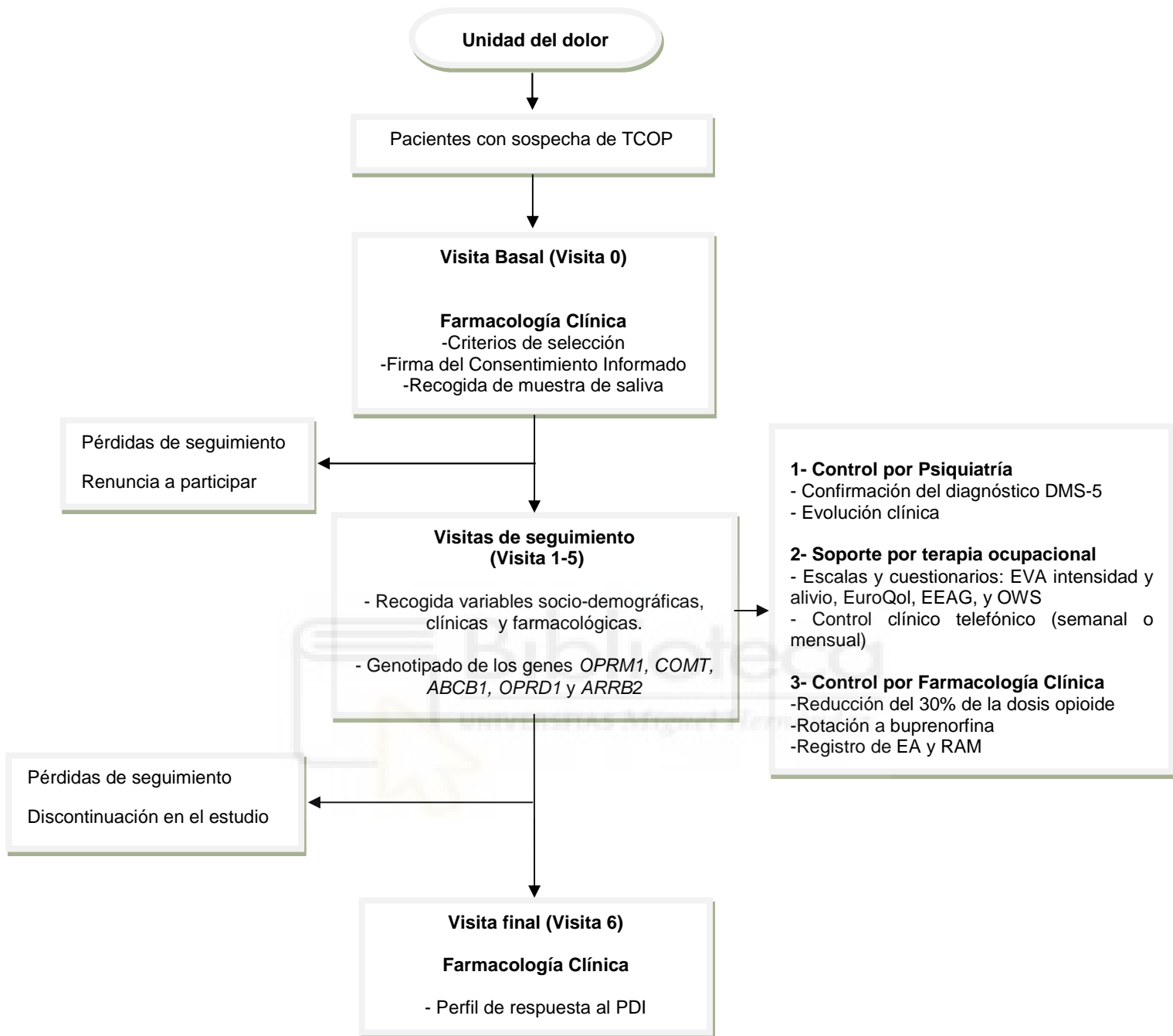
Todos los EA y todas las sospechas de RAM relacionadas con el tratamiento farmacológico del dolor se recogieron y clasificaron usando la terminología de la “System Organ Class” y “Preferred Term” del Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (100).

### **3.5. Diagrama de flujo PDI**

A continuación se muestra el diagrama de flujo que incluye los procedimientos del PDI desde la inclusión del sujeto hasta la visita final del estudio. Los pacientes con sospecha de haber desarrollado un TCOP entraron en el circuito del PDI de 6 meses de duración que consta de una visita basal (visita 0), algunas de seguimiento y una final (visita 6). Los pacientes siguieron una serie de controles por médicos especialistas (psiquiatría y farmacología clínica) que contaron con el soporte de terapeutas ocupacionales (Figura 6).







**Figura 6.** Diagrama de flujo que incluye los procedimientos del PDI desde la inclusión del sujeto hasta la visita final del estudio. DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, EVA: Escala Visual Análoga, EEAG: Escala de Evaluación y Actividad Global, OWS: *Opiate Withdrawal Scale*, EA: Evento Adverso, RAM: Reacción Adversa a Medicamento, PDI: Programa de Deprescripción Individualizado.

### 3.6. Análisis farmacogenético

Los participantes fueron genotipados para los siguientes SNP: *OPRM1* (A118G, rs1799971), *OPRD1* (C921T, rs2234918), *COMT* (G472A, rs4680), *ABCB1* (C3435T, rs1045642), y *ARRB2* (C8622T, rs1045280). El análisis genotípico se llevó a cabo en el Laboratorio de Apoyo a la Investigación ISABIAL en el DSA-HG.

La muestra de cada paciente se recogió coincidiendo con su primera visita, una vez incluido en el estudio. Se recogieron 2 ml de saliva de cada paciente en un tubo Falcon con 6 ml de Tampón fosfato salino (PBS, según sus siglas en inglés). Cada una de las muestras recogidas fue codificada en una base de datos y almacenada a -80°C en congelador.

A partir de la muestra de saliva, se procedió a la extracción de ADN, mediante el kit E.N.Z.A. Forensic DNA Kit (Omega bio-tek), siguiendo el protocolo del fabricante. Se cuantificó la concentración de ADN a partir de la absorbancia a 260 nm, y se evaluó su pureza respecto a la cantidad de proteínas de la muestra y a la de solventes orgánicos en base al ratio de las absorbancias 260/280 y 260/230, respectivamente. Para ello, se utilizó el espectrofotómetro Nanodrop 1000 (ThermoFisher Scientific). Una vez medidas las concentraciones, las muestras fueron almacenadas en el congelador a -20°C hasta su genotipado.

El genotipado se llevó a cabo mediante reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (RT-PCR). Todas las amplificaciones de la PCR se llevaron a cabo en el RT-PCR Rotor Gene Q (Qiagen) usando sondas específicas TaqMan MGB® (Applied Biosystems). Ésta técnica permite que la amplificación del ADN y la detección de los alelos específicos del SNP se produzcan simultáneamente mediante fluorescencia.

Todas las muestras se analizaron por duplicado y se emplearon controles negativos para cada SNP. Las condiciones del termociclador empleadas fueron las siguientes (Figura 7):

1: Tramo de pre-PCR: 60 °C; 30 segundos

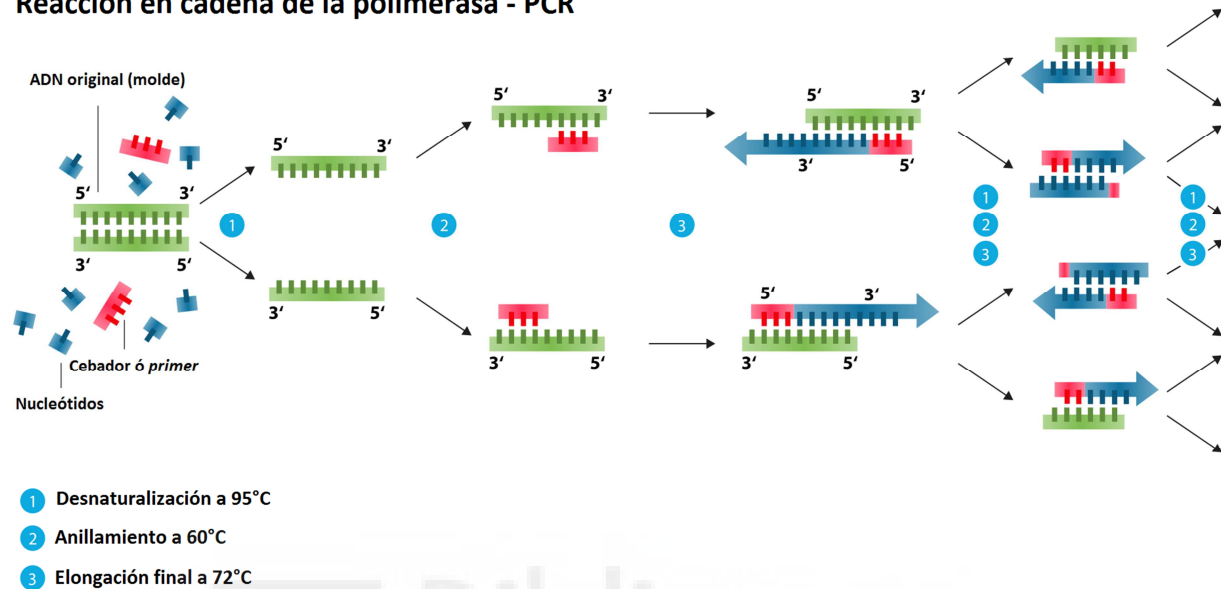
2: Desnaturalización inicial: 95 °C; 10 minutos

3: Desnaturalización: 95 °C; 15 segundos (45 ciclos)

4: Anillamiento y elongación: 60 °C; 1 minuto

5: Elongación final, 72 °C; 30 segundos.

### Reacción en cadena de la polimerasa - PCR



**Figura 7.** Representación de las distintas fases de la PCR y condiciones empleadas. Imagen modificada y traducida de Own Work, Enzoklop (2014): "Schematic drawing of the PCR cycle", bajo la licencia de Creative Commons Attribution 3.0 Unported.

### Genotipado del *CYP2D6*

El análisis genético del gen *CYP2D6* se llevó a cabo basándonos en la metodología propuesta por el consorcio CEIBA de la Red Iberoamericana de Farmacogenética y Farmacogenómica (RIBEF) para estos análisis (101).

Para llevar a cabo los genotipados de los SNP 2D6\*2, 2D6\*4, 2D6\*10, 2D6\*3, 2D6\*6, 2D6\*10, 2D6\*35, 2D6\*41, 2D6\*17, 2D6\*29, se empleó la misma metodología basada en RT-PCR detallada en el apartado anterior.

En el caso de las duplicaciones del gen y de la variante 2D6\*5 (deleción), éstas se llevaron a cabo mediante PCR extra-larga (XL-PCR) en un termociclador Veriti de Thermo Fisher. La técnica usada en esta PCR es la misma que en una RT-PCR, pero empleando las siguientes condiciones:

- Desnaturalización: 94 °C; 2 min.

- Anillamiento y elongación: 10 ciclos:

- 95 °C; 20 segundos.
- 68 °C; 4 min.

- Anillamiento y elongación: 20 ciclos:

- 95 °C; 20 segundos.
- 68 °C; 4 min.

- Elongación final: 68 °C; 7 min.

Posteriormente, con el producto obtenido se realizó una electroforesis en gel de agarosa. Para su correcta visualización se utilizó el producto SYBR Safe – DNA Gel Stain (ThermoFisher Scientific) y el gel fue visualizado en un transiluminador de luz ultravioleta.

En última instancia, para detectar el número de copias del gen se utilizó un sistema de RT-PCR, Applied Biosystems® 7500 Real-Time PCR System, mediante la sonda de variación del número de copias (TaqMan® Copy Number Variation, Applied Biosystems) del *CYP2D6* y los fluoróforos VIC y FAM.

Las condiciones de esta PCR fueron las siguientes:

- Pre-PCR: 60 °C; 30 segundos.
- Desnaturalización inicial: 95 °C; 10 min
- Desnaturalización: 95 °C; 15 segundos.
- Anillamiento y elongación: 60 °C; 1 min.

Una vez se produjo la reacción, obtuvimos el Ct de VIC y FAM para cada uno de los pocillos. Ya que las muestras se analizaron por triplicado, se calcularon las medias de valor de Ct para cada muestra. Una vez obtenido el  $\Delta\text{Ct}$ , se calculó el  $\Delta\Delta\text{Ct}$  entre cada muestra y la muestra referencia. Con el resultado de esta operación se obtiene la cantidad relativa de copias de cada muestra usando la ecuación:

$$\Delta\text{Ct} = \text{Ct FAM} - \text{Ct VIC}$$

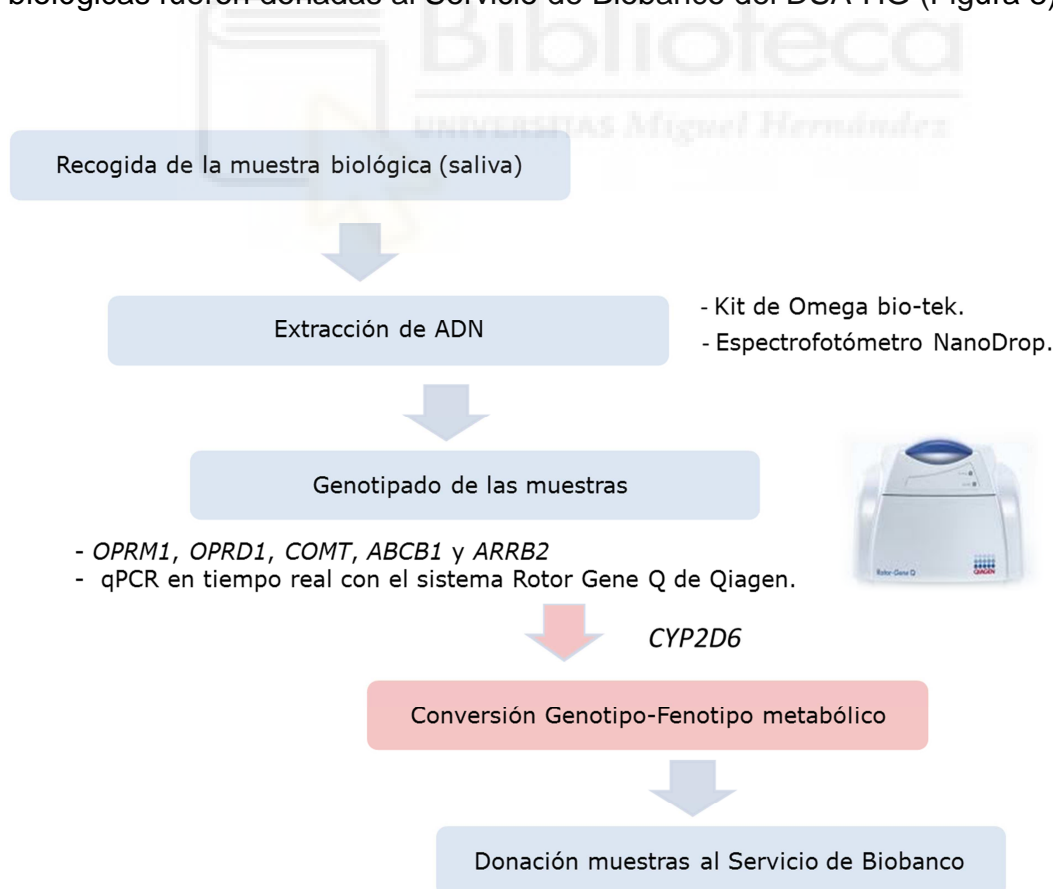
$$\Delta\Delta\text{Ct} = \Delta\text{Ct muestra} - \Delta\text{Ct referencia}$$

$$\text{Número de copias} = 2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$$

### Conversión a fenotipo metabolizador CYP2D6

Una vez obtenido el genotipo *CYP2D6* de cada sujeto, se llevó a cabo la conversión de esta información genética a una puntuación de actividad (Activity Score, AS). En base al valor del AS se estimó la actividad de la enzima *CYP2D6* (nula, reducida, normal o incrementada) (83). La presencia de los SNP \*3, \*4, \*5, \*6 equivalen un AS=0, lo que se traduce en una falta total de la actividad enzimática. Las variantes \*10, \*17, \*41 se asocian con un AS=0.5 y las \*1, \*2, \*35 con un AS=1, representando una actividad enzimática reducida y normal, respectivamente. La presencia de las duplicaciones \*1xN, \*2xN, \*35xN suponen una actividad enzimática incrementada (AS=2 o superior) (102). El fenotipo metabolizador se estimó en base al AS obtenido de la combinación alélica de cada paciente. Así, se clasificaron como metabolizadores lentos (AS=0), extensivos (AS=0.5-2) o ultra-rápidos (>2).

Como último paso, una vez realizado el análisis farmacogenético, las muestras biológicas fueron donadas al Servicio de Biobanco del DSA-HG (Figura 8).



**Figura 8.** Esquema a modo de resumen del procedimiento y metodología empleada en el análisis farmacogenético de las muestras.

### 3.7. Análisis estadístico

La distribución de los datos se analizó usando el test de normalidad de Shapiro-Wilk. Los datos cuantitativos se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o error estándar (SE) en el caso de datos paramétricos, mientras que se usó la mediana (percentil 25-75, p25-p75) para los datos no paramétricos y las variables cuantitativas discretas como los EA. Los datos categóricos se expresaron en porcentajes. El símbolo “ $\Delta$ ” se usó para señalar la variación de porcentajes entre visita basal y final.

Para los análisis de comparación entre 2 grupos de datos cuantitativos o categóricos se emplearon los test *t* de Student (o test de la U de Mann Witney para datos no paramétricos) o de la chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) (o test exacto de Fisher), respectivamente.

En el caso de comparaciones entre 3 o más grupos de datos cuantitativos o categóricos, se emplearon los test de la varianza ANOVA (o test de Kruskal-Walis para datos no paramétricos) o de la chi-cuadrado ( $\chi^2$ ), respectivamente. Las posibles interacciones entre los EA se analizaron empleando modelos log-lineares en tablas de contingencia de 3 vías.

Para el análisis de datos cuantitativos de medidas repetidas, se usó un mixed-model de regresión lineal con un random effect asociado al sujeto. En el caso de los datos cualitativos, se usó un mixed-model de regresión logística con un efecto random asociado con el sujeto.

Las frecuencias genéticas observadas fueron comparadas con aquellas esperadas usando la proporción de Hardy-Weinberg. Debido al bajo número de homocigotos para algunos polimorfismos, los pacientes se agruparon para algunos análisis como portadores o no portadores, donde los portadores se definen como participantes que resultaron positivos para la presencia de las variantes alélicas (modelo dominante).

Se estudió la posible relación de los SNP *OPRM1* A118G, *COMT* G472A, *ABCB1* C3435T, *OPRD1* T921C y *ARRB2* C8622T con las variables analizadas, obteniendo los modelos genéticos: co-dominante, dominante, recesivo y sobre-dominante.

Se usaron regresiones lineales múltiples (datos cuantitativos) y logísticas (datos cualitativos) para evaluar la influencia de covariantes.

El tamaño del efecto se calculó en el análisis de efectividad del PDI para todas las comparaciones. Para los análisis del test  $t$ , se calcularon la  $d$  de Cohen y la  $g$  de Hedge. Para los test de  $\chi^2$  y de Fisher, se proporcionaron la odds ratio (OR) y los intervalos de confianza 95% (IC 95%). Para los análisis de regresión se dan los valores  $f^2$  y  $R^2$ .

Los contrastes de hipótesis fueron bilaterales, con una significación de 0,05. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el software R versión 3.2.4 y el GraphPad Prism 5.

### **3.8. Aspectos éticos**

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki, con sus actualizaciones periódicas (64<sup>a</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013), las directrices de buenas prácticas clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, así como la legislación vigente en España de acuerdo a lo dispuesto en la orden ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales.

Tanto el estudio original (DESOPÍ), como sus estudios de ampliación genética (DESOPÍ-GENE) y de metabolismo (DESOPÍ-CYP) fueron evaluados y aprobados por el CEIm del DSA-HG. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron debidamente informados acerca del estudio, leyeron la hoja de información al paciente y firmaron el consentimiento informado de participación en el mismo. A su vez, firmaron un consentimiento informado para la donación voluntaria de muestras biológicas al Biobanco vinculado al DSA-HG.

La participación en esta investigación fue totalmente voluntaria, con la posibilidad de retirar el consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Todos los participantes tuvieron derecho a retirarse del mismo en cualquier momento, sin tener que justificar su decisión y sin que ello le supusiera detrimento alguno en su seguimiento clínico. Para aquellos casos se empleó el documento denominado “revocación del consentimiento informado”.

Toda información (personal, clínica y los datos provenientes de la investigación con material biológico) recogida en nombre del paciente se trató con arreglo a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales, y a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre. Todos los datos de los pacientes se anonimizaron durante su registro para su posterior análisis.





## 4. RESULTADOS

La presente tesis doctoral ha dado lugar a dos artículos publicados y un tercero en fase de envío.

Los proyectos **DESOPi** y **DESOPi-GENE** han dado lugar a los dos siguientes artículos publicados:

### 4.1. Primer artículo.

#### Efectividad y marcadores farmacogenéticos del PDI (103).

**Título:** *OPRM1* influence on and effectiveness of an individualized treatment plan for prescription opioid use disorder patients.

**Autores:** Muriel J, Margarit C, Planelles B, Serralta MJ, Puga C, Inda MD, Cutillas E, Morales D, Horga JF, Peiró AM.

**Revista:** Annals of the New York Academy of Sciences (IF: 4.039, Q1), 2018 May 2018.

### Comunicaciones a Congresos

IV Jornadas Doctorales de la Universidad de Murcia. "*Efectividad y farmacogenética en un protocolo de desprescripción en pacientes con dolor crónico y dependencia iatrogénica a opioides*". **J. Muriel**, C. Margarit, B. Planelles, J. Barrachina, G. Barco, D. Morales, A.M. Peiró. 29,30 y 31 de mayo 2018, Murcia, España. (Comunicación Oral)

1st IN PhD Student & Postdoc Meeting Building Neuroscience: The future of a multidisciplinary field. "*Management of iatrogenically induced opioid dependence*". **Muriel J**, Planelles B, Morales D, Ballester P, Inda MM, Margarit C, Peiró AM. Febrero 18-19, 2016, Alicante, Spain. (Poster)

16th World Congress on Pain. "*Iatrogenically induced opioid dependence, pharmacogenetics and pain*". Margarit C, Planelles B, **Muriel J**, Ballester P, Inda MM, Morales D, Peiró AM. Septiembre 26 – 30, 2016, Tokyo, Japan. (Poster)

XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Dolor. "*Contribución de la variabilidad genética en el gen OPRM1 al consumo de opioides en pacientes con dependencia iatrogénica*".

Planelles B, **Muriel J**, Núñez A, Almenara S, Inda MM, Morales D, Margarit C, Peiró AM. 2-4 junio de 2016, Pamplona, España. (Poster)

8th Santorini Conference. European Society of Pharmacogenomics and Personalised Therapy (ESPT). "*Iatrogenically induced opioid dependence, pharmacogenetics and pain*". Planelles B, Almenara S, **Muriel J**, Núñez A, Inda MM, Puga C, Morales D, Margarit C, Peiró AM. 3-5 Octubre 2016, Santorini, Greece. (Poster)

XXIX Congreso de la SEFC. "*Farmacogenética y dependencia iatrogénica a opioides*". Almenara S, Planelles B, **Muriel J**, Núñez A, Inda MM, Puga C, Morales D, Margarit C, Peiró AM. 19-21 Octubre 2016, Barcelona, España. (Poster)

XIV Congreso de la SED. "*Influencia del gen OPRM1 en la respuesta al plan terapéutico individualizado en dependencia iatrogénica a opioides*". **Javier Muriel Serrano**, Beatriz Planelles, María del Mar Inda, Carmen Puga, Esperanza Cutillas, Domingo Morales, César Margarit, Ana María Peiró. 1 al 3 junio 2017, Murcia, España. (Poster)

### **Becas recibidas**

En marzo de 2015 se concedió una de las Ayudas de la "*I Convocatoria de Ayudas a proyectos de investigación FISABIO-Alicante*".

En abril de 2016 se concedió una de las Ayudas destinadas a la realización de prácticas en actividades de fomento de investigación en los Departamentos e Institutos Universitarios de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

### **Premios concedidos**

En diciembre de 2017, la Real Academia Nacional de Farmacia en el Concurso Científico 2017 concede el Premio Alcalíber al trabajo titulado: "*Efectividad y farmacogenética en un protocolo de desprescripción en pacientes con dolor crónico y dependencia iatrogénica a opioides*", realizado por: **D. Javier Muriel**, Dr. César Margarit, Dña. Andrea Flor, Dr. Domingo Morales y Dra. Ana Peiró.

En enero de 2019, la Fundación Grünenthal en colaboración con la Cátedra Extraordinaria del Dolor de la Universidad de Salamanca, concede el Premio a la Investigación en Dolor 2019, en la categoría de Investigación Clínica a la publicación titulada: "*OPRM1 influence on and effectiveness of an individualized treatment plan for prescription opioid use disorder patients*",

realizado por **Muriel J**, Margarit C, Planelles B, Serralta MJ, Puga C, Inda MD, Cutillas E, Morales D, Horga JF, Peiró AM.

### **Comunicaciones en Medios Sociales**

Noticia web de la fundación FISABIO sobre la concesión del Premio Alcalíber de la Real Academia Nacional de Farmacia:

[http://fisabio.san.gva.es/web/fisabio/noticia/-/asset\\_publisher/1vZL/content/premio-alcaliber](http://fisabio.san.gva.es/web/fisabio/noticia/-/asset_publisher/1vZL/content/premio-alcaliber)

Nota de prensa en la Gaceta Médica y el Correo Farmacéutico sobre la concesión del Premio a la Investigación Clínica en Dolor de la Fundación Grünenthal en colaboración con la Cátedra Extraordinaria del Dolor de la Universidad de Salamanca:

<http://www.gacetamedica.com/especializada/reconocen-la-investigacion-sobre-dolor-neuropatico-y-la-eficacia-en-el-tratamiento-con-opioides-AI1903389>

<https://www.correofarmacaceutico.com/profesion/grado-y-posgrado/la-catedra-extraordinaria-del-dolor-de-la-universidad-de-salamanca-fundacion-grunenthal-premia-la-investigacion-sobre-dolor-neuropatico.html>

### **Resultados**

Este artículo responde al objetivo principal 2.1 y al objetivo secundario 2.2.2

#### *Respuesta al PDI*

A lo largo de los 30 meses de inclusión, un total de 2744 pacientes con dolor fueron atendidos en nuestra UDO, de los cuales el 80% presentaron DCNO y el 86% de ellos estaban bajo tratamiento opioide. Un total de 88 pacientes con DCNO bajo tratamiento opioide a largo plazo fueron diagnosticados de TCOP mediante los criterios del DSM-5 e incluidos en el estudio. No se recogieron datos de 5 pacientes debido a diversas razones (rechazaron participar en el estudio, falta de seguimiento, dificultad de comprensión de los cuestionarios, o similar).

De acuerdo con los criterios de respuesta al PDI establecidos, el 64% de los pacientes fueron categorizados como respondedores y el 30% como no respondedores. El 6% restante fueron difíciles de categorizar a partir de sus datos disponibles, por lo que no fueron clasificados por respuesta. Dentro del grupo de no respondedores, el 70% no alcanzó una reducción de al menos el 30% de la DEMD y el 21% presentaron persistencia de comportamiento de uso opioide aberrante. Del 9% restante no se dispuso de datos suficientes en la visita basal o final pero fueron categorizados como no respondedores según criterio clínico. Dentro del grupo de respondedores, el 45% finalizaron el PDI antes de los 6 meses ( $3 \pm 2$  meses) y el 53% de los respondedores alcanzaron una reducción de DEMD mayor a 50%, siendo categorizados como altos respondedores.

#### *Datos descriptivos y clínicos*

En las tablas 3 y 4 se muestra un resumen de los datos sociodemográficos, clínicos y farmacológicos de los participantes del estudio. Los pacientes ( $53 \pm 13$  años de edad, 64% mujeres, 100% caucásicos) presentaron una intensidad de dolor moderada ( $55 \pm 27$  mm), un bajo alivio del dolor ( $39 \pm 30$  mm), y una calidad de vida ( $47 \pm 23$  mm) y funcionalidad ( $71 \pm 15$  puntos) moderadas, presentando  $32 \pm 19$  puntos en el test OWS.

Al final del PDI, la intensidad del dolor fue significativamente más baja en respondedores vs. no respondedores ( $50 \pm 30$  mm vs.  $66 \pm 23$  mm,  $P=0.027$ ,  $d=0.601$ ,  $g=0.561$ ). No se encontraron diferencias entre los grupos respondedor y no respondedor en cuanto al alivio del dolor, calidad de vida, funcionalidad y la aparición de un SAO.

El grupo de altos respondedores presentó una intensidad de dolor significativamente menor ( $40 \pm 31$  mm vs.  $63 \pm 22$ ,  $P=0.011$ ,  $d=0.852$ ,  $g=0.818$ ), una mayor calidad de vida ( $52 \pm 21$  vs.  $33 \pm 15$  mm,  $P=0.009$ ,  $d=0.898$ ,  $g=0.853$ ), y una menor SAO ( $25 \pm 18$  vs.  $43 \pm 16$  puntos,  $P=0.008$ ,  $d=1.066$ ,  $g=1.022$ ) respecto al resto de respondedores en la visita final (Tabla 4). No se encontraron otras diferencias clínicas en cada grupo.

**Tabla 3.** Características descriptivas, clínicas y uso farmacológico de la población general, del grupo no respondedor y del grupo respondedor, en las visitas basal y final.

Media ± DE	Población Total		No respondedor		Respondedor	
	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
Edad (años)	53 ±13		50±15		54±12	
Sexo (% femenino)	64%		52%		66%	
EVA intensidad (mm)	55±27	54±29	61±23	<b>66±23<sup>#</sup></b>	53±27	<b>50±30<sup>#</sup></b>
EVA alivio (mm)	39±30	40±30	31±25	29±24	44±32	44±32
EQ (mm)	47±23	46±23	43±22	40±26	49±23	48±21
OWS (puntos)	32±19	33±21	36±22	35±26	30±18	32±20
EEAG (puntos)	71±15	69±14	68±13	67±13	73±16	70±15
DEMD (mg/día)	<b>167±179*</b>	<b>87±104*</b>	193±172	<b>176±121<sup>##</sup></b>	<b>128±118*</b>	<b>50±69* <sup>##</sup></b>

EVA: Escala Visual Análoga (0-100 mm), EQ: Escala EuroQol (0-100 mm), OWS: Escala de Abstinencia a Opioides (0-96 puntos), EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global (0-100 puntos), DEMD: Dosis Equivalente de Morfina Diaria (mg/día). DE: Desviación Estándar.

\*p<0.050, \*\* p<0.001 Visita Basal vs. Final

<sup>#</sup>p<0.050, <sup>##</sup>p<0.001 No respondedor vs. respondedor en visita basal o final

**Tabla 4.** Características descriptivas, variables clínicas y uso de fármacos entre el grupo respondedor y el grupo alto respondedor en la visita final.

Visita Final	Respondedor Normal	Respondedor Alto	p-valor
Edad (años)	59 ± 11	53 ± 12	0.065
Sexo (% femenino)	61	74	0.512
EVA intensidad (mm)	<b>63 ± 22*</b>	<b>40 ± 31*</b>	<b>0.011*</b>
EVA alivio (mm)	36 ± 26	45 ± 34	0.344
EQ (mm)	<b>35 ± 15*</b>	<b>52 ± 21*</b>	<b>0.009*</b>
OWS (puntos)	<b>43 ± 16*</b>	<b>25 ± 18*</b>	<b>0.008*</b>
EEAG (puntos)	66 ± 14	74 ± 14	0.145
DEMD (mg/día)	<b>109 ± 73*</b>	<b>15 ± 36*</b>	<b>&lt; 0.001*</b>

EVA: Escala Visual Análoga (0-100 mm), EQ: Escala EuroQol (0-100 mm), OWS: Escala de Abstinencia a Opioides (0-96 puntos), EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global (0-100 puntos), DEMD: Dosis Equivalente de Morfina Diaria (mg/día).

Los datos están presentados como media ± desviación estándar. \*p<0.050.

#### *Datos farmacológicos*

En la tabla 5 se presenta un resumen de los datos farmacológicos. La DEMD basal fue 167 ± 179 mg/día, con la mayoría de pacientes bajo tratamiento con fentanilo (37%) u oxycodona (18%). Más del 20% de los participantes usaban otros analgésicos, tramadol, benzodiazepinas, anticonvulsivantes y/o duloxetina en la visita basal.

Después de los 6 meses de PDI, la DEMD se redujo significativamente a 87 ± 104 mg/día ( $P=0.007$ ,  $d=0.556$ ,  $g=0.584$ ) y el porcentaje de pacientes que usaban buprenorfina o no empleaban medicación opioide aumentó significativamente (22% vs. 65%,  $P<0.001$ , OR=0.111, 95% CI=0.049 to 0.250). Además, durante el PDI, se incrementó porcentaje de pacientes utilizando gabapentina (26% vs. 45%,  $P=0.047$ , OR=0.417, 95% CI=0.182 to 0.952), mientras se redujo el porcentaje de pacientes usando fentanilo (37% vs. 11%,  $P<0.001$ , OR=4.622, 95% CI=1.925 to 11.10), oxycodona (18% vs. 4%,  $P=0.015$ , OR=4.911, 95% CI=1.335 to 18.07), otros analgésicos (22% vs. 6%

$P=0.020$ ,  $OR=4.714$ ,  $95\% CI=1.312$  to  $16.94$ ), y pregabalina (39% vs. 10%,  $P=0.001$ ,  $OR=5.667$ ,  $95\% CI=2.080$  to  $15.45$ ).

La DEMD basal fue similar entre los grupos respondedor y no respondedor. Sin embargo, la DEMD se redujo significativamente después del PDI en el grupo respondedor y fue significativamente menor frente a la de los no respondedores en la visita final ( $50 \pm 69$  mg/día vs.  $176 \pm 121$  mg/día,  $P<0.001$ ,  $d=1.276$ ,  $g=1.420$ ). Como era de esperar, los altos respondedores mostraron las menores DEMD en la visita final ( $15 \pm 36$  mg/día,  $P<0.001$ ,  $d=1.628$ ,  $g=1.711$ ).

Además, los respondedores mostraron un uso significativamente mayor de tratamiento no opioide o buprenorfina respecto a los no respondedores (82% vs. 29%,  $P<0.001$ ,  $OR=0.090$ ,  $IC\ 95\%=0.027$  to  $0.296$ ), reduciendo el uso de fentanilo en un 25% y el uso de benzodiazepinas en un 34% en la visita final. El uso de pregabalina fue significativamente menor al final del PDI en ambos grupos: respondedores ( $\Delta 23\%$ ,  $P=0.032$ ,  $OR=3.844$ ,  $IC\ 95\%=1.177$  to  $12.56$ ) y no respondedores ( $\Delta 45\%$ ,  $P=0.005$ ,  $OR=20.00$ ,  $IC\ 95\%=1.994$  to  $200.6$ ).

**Tabla 5.** Datos sobre uso farmacológico de la población general, del grupo no respondedor y del grupo respondedor, en las visitas basal y final.

Visitas	Población Total		No respondedor		Respondedor	
	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
DEMD (mg/día)	<b>167±179*</b>	<b>87±104*</b>	193±172	<b>176±121##</b>	<b>128±118*</b>	<b>50±69* ##</b>
<b>Fármacos para el dolor (%)</b>						
Sin opioides o con Buprenorfina	<b>22**</b>	<b>65**</b>	26	<b>29##</b>	<b>20**</b>	<b>82** ##</b>
Fentanilo transdérmico	<b>37**</b>	<b>11**</b>	44	<b>29##</b>	<b>35**</b>	<b>4** ##</b>
Hidromorfona	0	3	0	10	0	0
Morfina	4	7	0	5	7	8
Oxycodona	3	1	4	5	2	0
Oxycodona/Naloxona	<b>18*</b>	<b>4*</b>	17	10	<b>17*</b>	<b>0*</b>
Tapentadol	16	8.5	9	14	20	6
Otros Analgésicos	<b>22*</b>	<b>6*</b>	27	5	19	6

AINEs	6	1	9	5	5	0
Tramadol/Paracetamol	15	25	18	14	17	29
Tramadol	24	33	43	35	17	31
<b>Coadyuvantes (%)</b>						
Pregabalina	<b>39**</b>	<b>10**</b>	<b>50*</b>	<b>5*</b>	<b>36*</b>	<b>13*</b>
Gabapentina	<b>26*</b>	<b>45*</b>	29	57	20	39
Duloxetina	30	29	42	33	29	27
Benzodiazepinas	36	34	46	<b>57<sup>#</sup></b>	24	<b>23<sup>#</sup></b>

DEMD: Dosis Equivalente de Morfina Diaria (mg/día). AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

Los datos están presentados como media  $\pm$  desviación estándar o como porcentaje (%).

\* $p < 0.050$ , \*\*  $p < 0.001$  Visita Basal vs. Final

<sup>#</sup> $p < 0.050$ , <sup>##</sup> $p < 0.001$  No respondedor vs. respondedor en visita basal o final

### Análisis genotípico

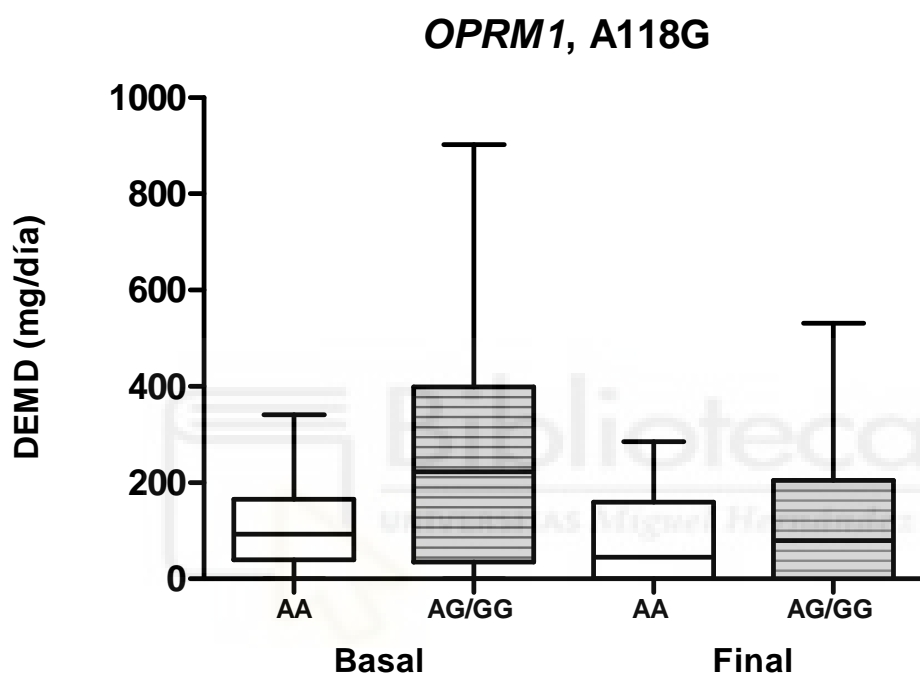
Todos los SNP analizados se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg, a excepción del gen *ARRB2*. Las frecuencias de los alelos menores fueron: 15% para el 118-G ( $P=1.000$ ); 54% para el 472-A ( $P=0.639$ ); 52% para el 3435-T ( $P=0.486$ ); 47% para el 921-C ( $P=0.639$ ); y 50% para el 8622-T ( $P=0.000$ ) (Datos sin mostrar).

En la figura 9 se muestran las DEMD consumidas según el genotipo *OPRM1* de los pacientes en las visitas basal y final. En la población total, se observó un requerimiento mayor de DEMD en los sujetos portadores del alelo 118-G del gen *OPRM1*. Se llevaron a cabo análisis más profundos sobre los requerimientos de DEMD y los genotipos *OPRM1*, analizándose los diferentes modelos genéticos (Tabla 6). En el modelo dominante se observó un mayor requerimiento de DEMD en los genotipos A/G-G/G respecto a los A/A ( $P=0.018$ ,  $d=0.690$ ,  $g=0.737$ ) y en el genotipo A/G respecto a A/A-G/G en el modelo sobre-dominante ( $P=0.020$ ,  $d=0.669$ ,  $g=0.731$ ) en la visita basal. La DEMD fue significativamente mayor con el número de alelos G del portador, con un 95% de confianza. En la misma dirección, en la visita final, el modelo co-dominante mostró un mayor requerimiento de DEMD en los A/G-G/G



respecto a los A/A ( $P=0.032$ ,  $R^2=0.097$ ). En el modelo recesivo, los genotipos G/G requirieron una mayor DEMD respecto a A/A-A/G ( $P=0.032$ ).

En el análisis mediante regresión logística binaria, el alelo 118-G no se asoció con la respuesta al PDI, ni antes ni después de ajustarse por edad y sexo ( $P=0.166$ , 95% CI=-1.741 to 0.306). No se observó ninguna influencia significativa en el resto de SNP estudiados sobre ninguna otra variable.



**Figura 9.** Requerimiento de dosis equivalente de morfina diaria (DEMD) en las visitas basal y final del plan de tratamiento individualizado, de acuerdo al genotipo A118G del gen *OPRM1*. Barra de error: mínimo hasta máximo.

**Tabla 6.** DEMD relacionada con los diferentes modelos genéticos del *OPRM1* en las visitas basal y final del PDI.

<i>OPRM1</i>	Visita Basal			Visita Final (6 meses)		
	n	DEMD (mg/día) (Media±EE)	p-valor	n	DEMD (mg/día) (Media±EE)	p-valor
<b>Codominante</b>						
A/A	27	120±18	0.060	49	73±11	<b>0.032*</b>
A/G	17	249±61		20	114±31	
G/G	1	206±0		1	308±0	
<b>Dominante</b>						
A/A	27	120±18	<b>0.018*</b>	49	73±11	0.064
A/G-G/G	18	247±58		21	123±31	
<b>Recesivo</b>						
A/A-A/G	44	170±27	0.846	69	84±12	<b>0.032*</b>
G/G	1	206±0		1	308±0	
<b>Sobredominante</b>						
A/A-G/G	28	123±18	<b>0.020*</b>	50	77±12	0.191
A/G	17	249±61		20	114±31	
<b>log-Additive</b>						
0,1,2			<b>0.027*</b>			<b>0.025*</b>

EE: Error Estándar. \*p<0.050

#### *Influencia de factores sobre la sintomatología del SAO.*

En la tabla 7 se representa el resultado de análisis de regresión lineal sobre la posible influencia de las variables descriptivas, clínicas y genóticas sobre la puntuación OWS en la visita final. Se observó una asociación positiva de la sintomatología del SAO con la intensidad de dolor ( $P=0.001$ ,  $\hat{r}^2=0.316$ ), y una asociación negativa con alivio del dolor ( $P=0.002$ ,  $\hat{r}^2=0.266$ ), calidad de vida ( $P<0.001$ ,  $\hat{r}^2=0.631$ ), y funcionalidad ( $P<0.001$ ,  $\hat{r}^2=0.399$ ) en la población total y en el grupo respondedor, pero ninguna con la DEMD, edad, género o genotipo *OPRM1* (Tabla 7).

**Tabla 7.** Regresión lineal en la población total, y los grupos no respondedor y respondedor sobre la influencia de las variables descriptivas, clínicas y genótípicas en las puntuaciones OWS en la visita final.

	Población Total			No respondedor			Respondedor			Alto Respondedor		
	r Pearson	p-valor	CI 95%, pendiente	r Pearson	p-valor	CI 95%, pendiente	r Pearson	p-valor	CI 95%, pendiente	r Pearson	p-valor	CI 95%, pendiente
<b>EVA intensidad</b>	<b>0.490</b>	<b>0.001*</b>	1.53 to 5.24	0.432	0.212	-4.76 to 18.30	<b>0.557</b>	<b>0.001*</b>	1.69 to 5.46	0.390	0.109	-0.62 to 5.54
<b>EVA alivio</b>	<b>-0.458</b>	<b>0.002*</b>	-4.70 to -1.18	-0.310	0.384	-10.70 to 4.60	<b>-0.512</b>	<b>0.002*</b>	-4.80 to -1.22	<b>-0.570</b>	<b>0.014*</b>	-5.41 to -0.72
<b>EQ</b>	<b>-0.622</b>	<b>&lt;0.001*</b>	-0.80 to -0.35	-0.504	0.167	-1.24 to 0.26	<b>-0.678</b>	<b>&lt; 0.001*</b>	-0.85 to -0.37	<b>-0.578</b>	<b>0.012*</b>	-1.04 to -0.15
<b>EEAG</b>	<b>-0.534</b>	<b>&lt;0.001*</b>	-0.80 to -0.35	-0.426	0.219	-2.29 to 0.61	<b>-0.579</b>	<b>&lt;0.001*</b>	-1.12 to -0.37	-0.428	0.087	-1.02 to 0.08
<b>DEMD</b>	0.148 <sup>#</sup>	0.344	-0.05 to 0.08	-0.374 <sup>#</sup>	0.287	-0.04 to 0.14	0.251 <sup>#</sup>	0.160	-0.05 to 0.16	-0.184 <sup>#</sup>	0.464	-0.29 to 0.19
<b>Edad</b>	-0.055	0.719	-0.60 to 0.41	-0.157	0.666	-1.76 to 1.19	-0.004	0.982	-0.57 to 0.56	0.013	0.959	-0.78 to 0.82
<b>Sexo (Masculino)</b>	0.033	0.832	-11.59 to 14.33	-0.253	0.481	-52.53 to 27.03	0.124	0.479	-9.26 to 19.31	0.052	0.837	-20.57 to 25.07
<b>OPRM1 (Alelo G)</b>	0.156	0.306	-6.59 to 20.52	0.094	0.796	-45.69 to 36.19	0.249	0.149	-4.01 to 25.29	0.380	0.120	-4.74 to 37.53

EVA: Escala Visual Análoga (0-100 mm), EQ: Escala EuroQol (0-100 mm), EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global (0-100 puntos),

DEMD: Dosis Equivalente de Morfina Diaria (mg/día). CI 95%: Pendiente 95% Intervalos de Confianza.

<sup>#</sup> r de Spearman (en lugar of Pearson); \*p<0.050.

## 4.2. Segundo artículo.

### Seguridad y marcadores farmacogenéticos del PDI (104).

#### Artículos publicados

Título: Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients.

Autores: **Muriel J**, Margarit C, Barrachina J, Ballester P, Flor A, Morales D, Horga JF, Fernández E, Peiró AM.

Revista: *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* (IF: 2.659, Q2), 29 Octubre 2018.

#### Comunicaciones a Congresos

I Día de la Investigación Clínica del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General y III Encuentro de Investigadores del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). *Farmacogenética y predicción de eventos adversos en pacientes con dependencia a opioides de prescripción*. **Javier Muriel**. 14 de diciembre de 2018, Alicante (Comunicación Oral).

#### Resultados

El presente artículo responde al objetivo principal 2.1 y a los objetivos secundarios 2.2.1 y 2.2.2.

#### *Datos descriptivos y clínicos*

En la tabla 8 se proporciona un resumen de los datos clínicos y farmacológicos obtenidos durante el transcurso del PDI.

La visita basal se llevó a cabo en el 100% de los sujetos y la visita final en el 89%. La mediana (p25-p75) de visitas de seguimiento fue 2 (1-4) por paciente. La DEMD en la visita basal fue de 167±26 mg/día, con la mayoría de pacientes bajo opioides fuertes (95%). Tanto los opioides débiles, analgésicos no

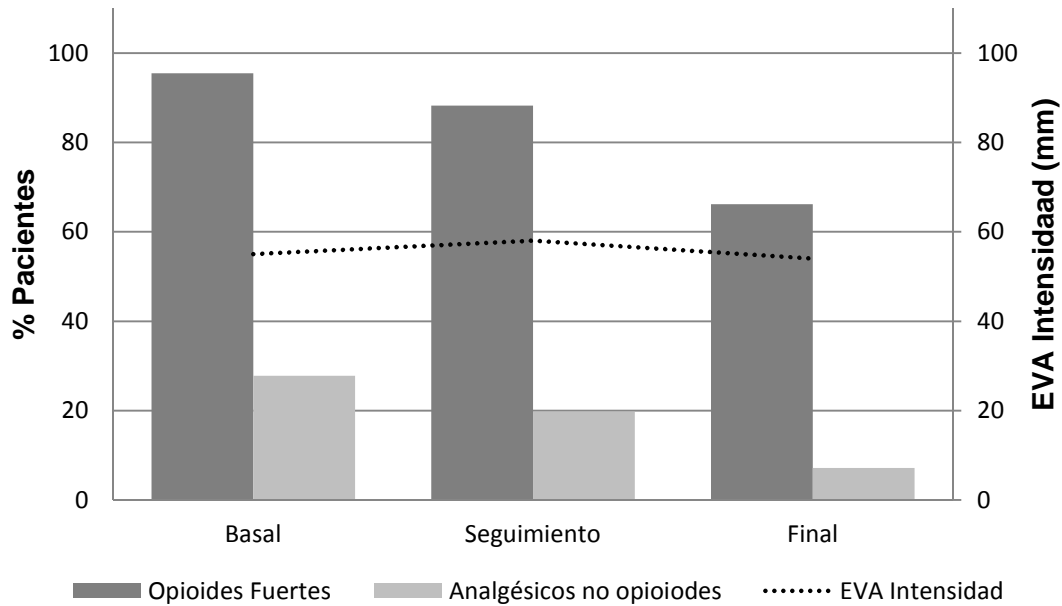
opioides, neuromoduladores, antidepresivos y/o ansiolíticos fueron prescritos en más del 20% de los casos.

Durante el PDI se observaron una reducción significativa y progresiva durante las visitas basal, de seguimiento y final, en cuanto a la DEMD (167±26, 112±12 y 87±12 mg/día, respectivamente), el uso de opioides fuertes (95%, 88% y 66%) y el uso de otros analgésicos (28%, 20% y 7%) (Tabla 8). Todo ello se consiguió sin observar diferencias significativas de puntuación OWS y manteniendo una intensidad de dolor moderada (Figura 10). No se observaron diferencias en cualquier otra variable clínica o en el uso de medicamentos prescritos (opioides débiles, neuromoduladores, antidepresivos o ansiolíticos) entre la visita basal, de seguimiento y final, excepto en el caso de los antidepresivos, los cuales fueron prescritos más frecuentemente en las visitas de seguimiento y final (53%, 63% and 66%).

**Tabla 8.** Datos clínicos y farmacológicos durante la visita basal, de seguimiento y final del PDI.

Visitas	Basal	Seguimiento	Final	p-valor
<b>EVA intensidad dolor</b> (Media±EE, 0-100 mm)	55±3	58±3	54±4	0.866
<b>DEMD</b> (Media±EE, mg/día)	<b>167±26</b>	<b>112±12</b>	<b>87±12</b>	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Opioides fuertes (%)</b>	<b>95</b>	<b>88</b>	<b>66</b>	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Opioides débiles (%)</b>	36	49	47	0.264
<b>Analgésicos (%)</b>	<b>28</b>	<b>20</b>	<b>7</b>	<b>0.002*</b>
<b>Anticonvulsivantes (%)</b>	56	54	55	0.476
<b>Antidepresivos (%)</b>	<b>56</b>	<b>63</b>	<b>66</b>	<b>0.008*</b>
<b>Ansiolíticos (%)</b>	36	36	34	0.200

EVA: Escala Visual Análoga; EE: Error Estándar; EA: Eventos Adversos; p25-p75: percentil 25-percentil 75; DEMD: Dosis Equivalente de Morfina Diaria; \*p-valor <0.050.



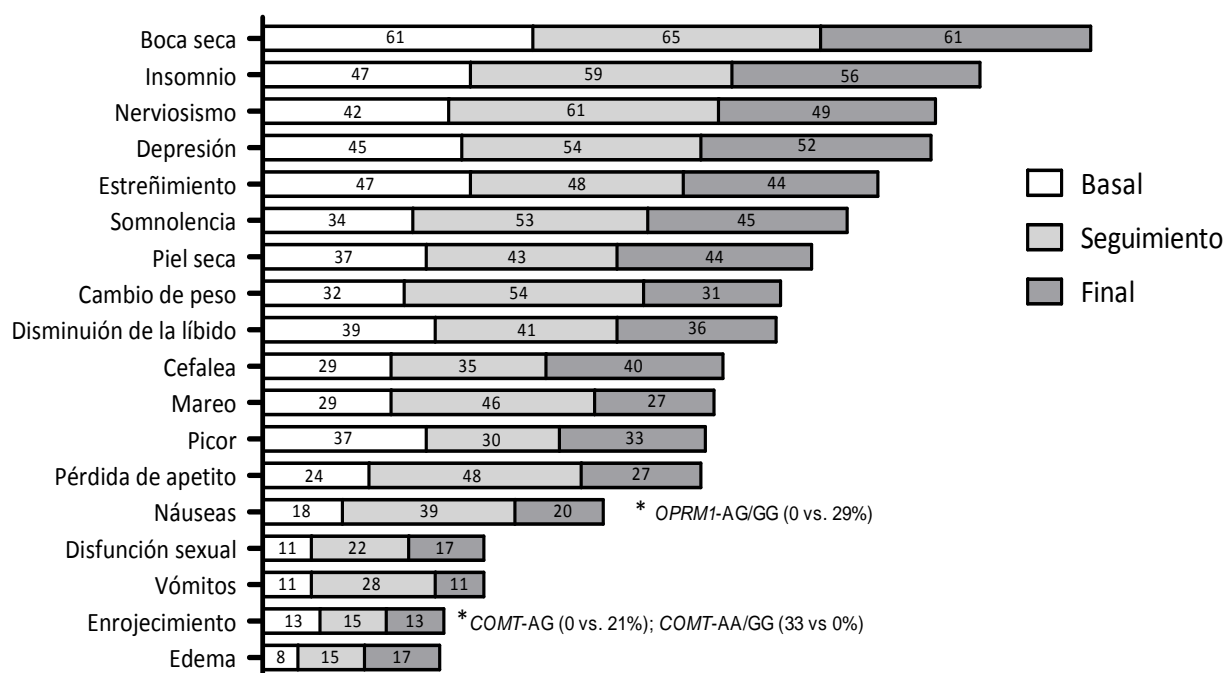
**Figura 10.** Uso de opioides fuertes y analgésicos no opioides e intensidad del dolor durante el PDI en pacientes con TCOP. Se alcanzó una reducción significativa (resultado obtenido mediante mixed-model de regresión logística) de pacientes empleando opioides fuertes o analgésicos no opioides manteniendo una intensidad de dolor moderada. EVA: Escala Visual Análoga (0-100 mm).

#### *EA y sospechas de RAM observadas*

En las figuras 11 y 12 se proporciona un resumen de los EA observados por los pacientes durante las visitas del estudio.

En la visita basal, se registró una mediana de 6 (3-9) EA/paciente, siendo los más frecuentes: boca seca (61%), estreñimiento (47%), insomnio (47%) y depresión (45%). No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de cualquier EA entre la visita basal y final (Figura 11). Los EA más frecuentes clasificados por sistema MedDRA fueron desórdenes gastrointestinales (76%) y psiquiátricos (76%) (datos sin representar).

### Frecuencia de EA por visita



% Pacientes

**Figura 11.** Frecuencia de los eventos adversos (EA) durante cada una de las visitas del PDI. Cada barra está subdividida por % de pacientes que presentaron el correspondiente EA en las visitas basal, de seguimiento y final. Los resultados fueron obtenidos mediante un mixed-model de regresión logística para medidas repetidas incluyendo la visita basal vs final para los genotipos *OPRM1* y *COMT*.

(\*) Diferencias significativas ( $p$ -valor  $<0.05$ ) entre visita basal y final por genotipo.

Los pacientes refirieron un total de 1659 EA en un total de 359 visitas (mediana de 7 (4-9) EA/visita). Los EA más frecuentes clasificados por sistema fueron desórdenes psiquiátricos (21%) y gastrointestinales (20%) (Figura 12A).

Sólo el 17% de los pacientes del estudio presentaron RAM durante el estudio. Éstas fueron mayoritariamente psiquiátricas (disminución de la libido) o relacionadas con el sistema reproductivo (disfunción eréctil) (Figura 12B).

Figura 12A

EA

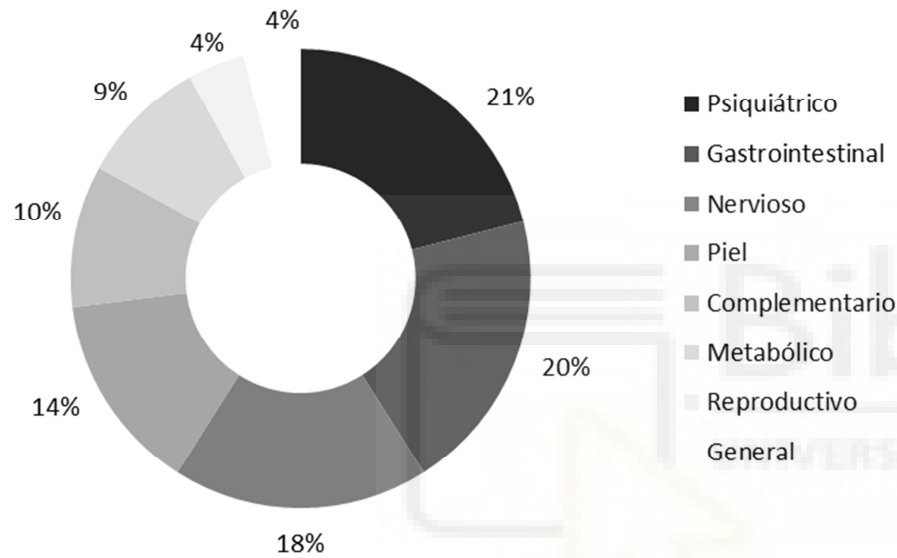
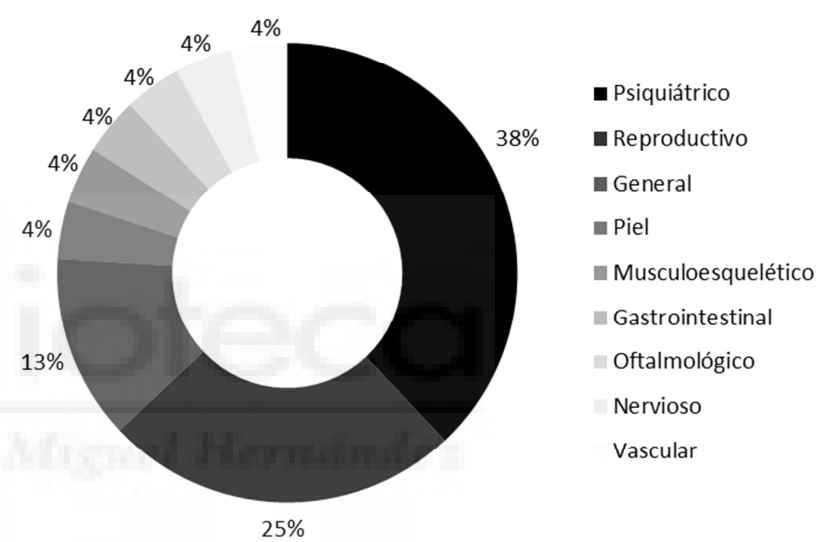


Figura 12B

RAM



**Figura 12.** Frecuencia de cada sistema afectado respecto al total de los sistemas afectados (100%) de acuerdo al número total de EA (905 EA, Figura 12A) y sospechas de RAM (24 RAM, Figura 12B) observados durante el total de las visitas del estudio.



En la tabla 9 se presenta un resumen de los EA referidos por los pacientes. No se encontraron diferencias en la distribución y el número de EA totales reportados entre la población total, respondedores, no respondedores en las visitas basal y final. Sin embargo, en la visita final, los altos respondedores presentaron un porcentaje significativamente menor de estreñimiento ( $P=0.027$ ,  $OR=6.400$ ,  $95\% CI=1.338$  to  $30.62$ ), somnolencia ( $P=0.014$ ,  $OR=7.500$ ,  $95\% CI=1.493$  to  $37.67$ ), depresión ( $P=0.032$ ,  $OR=6.667$ ,  $95\% CI=1.376$  to  $32.29$ ), náuseas ( $P=0.002$ ,  $OR=30.00$ ,  $95\% CI=2.793$  to  $322.3$ ), vómitos ( $P=0.001$ ,  $OR=52.56$ ,  $95\% CI=2.442$  to  $1131$ ), alteración sexual ( $P=0.008$ ,  $OR=5.042$ ,  $95\% CI=1.562$  to  $16.27$ ) y número total de EA ( $P=0.036$ ,  $d=0.710$ ,  $g=0.714$ ) comparado con el resto de respondedores (Tabla 9).

Un total del 14% de los pacientes presentaron una sospecha de RAM durante el seguimiento del estudio, sin que hubiera alguna diferencia significativa entre los grupos respondedor y no respondedor (12% vs. 17%, respectivamente  $P=0.742$ ).

**Tabla 9.** Eventos adversos referidos por los pacientes relacionados con el uso a largo plazo de opioides.

EA (%)	Población Total		No Respondedor	Respondedor			
	Basal	Final		Total	Normal	Alto	p-valor
Visita			Final	Final	Final	Final	Normal vs. Alto
<b>Estreñimiento</b>	51	45	58	43	<b>67*</b>	<b>24*</b>	<b>0.027*</b>
<b>Boca seca</b>	66	66	77	64	78	57	0.419
<b>Somnolencia</b>	39	48	55	45	<b>75*</b>	<b>29*</b>	<b>0.014*</b>
<b>Insomnio</b>	53	57	54	60	58	67	0.716
<b>Mareo</b>	36	30	25	30	50	19	0.105
<b>Nerviosismo</b>	44	52	67	49	50	57	1.000
<b>Alteración sexual</b>	32	30	27	32	70	21	0.121
<b>Nausea</b>	24	22	17	24	<b>60*</b>	<b>5*</b>	<b>0.002*</b>
<b>Depresión</b>	50	54	69	50	<b>77*</b>	<b>33*</b>	<b>0.018*</b>

<b>Piel seca</b>	44	49	73	43	56	38	0.443
<b>Cambio de peso</b>	38	34	25	38	40	33	1.000
<b>Cefalea</b>	36	44	46	45	55	43	0.712
<b>Vómitos</b>	14	12.5	0	17	<b>56*</b>	<b>0*</b>	<b>0.001*</b>
<b>Picor</b>	42	35	46	32	50	29	0.423
<b>Enrojecimiento de la piel</b>	16	15	18	14	0	19	0.287
<b>Edema</b>	10	19	9	22	22	14	0.622
<b>Pérdida de apetito</b>	30	31	27	32	50	29	0.423
<b>Total EA Media ± DE</b>	<b>6.5±3.8</b>	<b>6.3±3.7</b>	<b>6.9±3.8</b>	<b>6.2±3.7</b>	<b>7.7±3.8*</b>	<b>5.3±2.9*</b>	<b>0.036*</b>

EA: Eventos Adversos, DE: Desviación Estándar.

\*p<0.050, \*\*p<0.001. Respondedor Normal vs. Alto Respondedor en visita final.

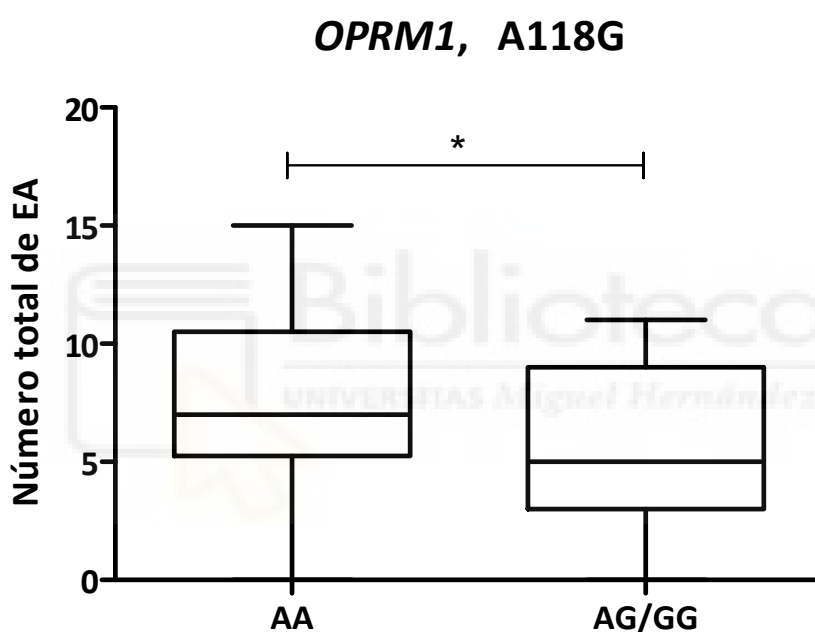
#### *Influencia del sexo y otras variables en el PDI*

Comparando hombres con mujeres, la respuesta al PDI fue similar y no se hallaron diferencias en el número total de EA. Sin embargo, nuestra población resultó ser significativamente más joven respecto a las poblaciones de otros estudios sobre pacientes con DCNO y sin TCOP de nuestra UDO (54 ± 13 años vs FARMADOL 63 ± 14, VIGIDOL 65 ± 14, p<0.001). Ninguna otra variable clínica mostró influencia en la respuesta al PDI.

En cuanto a seguridad, los hombres mostraron mayor frecuencia de desórdenes relacionaos con la piel (79% vs 56%, p=0.049) respecto a las mujeres, la mayoría involucrando picor (62% vs 24%, p=0.035) en la visita basal y disminución de libido (61% vs 24%, p=0.015) en la visita final. Pese a la igualdad de frecuencia de número total de EA entre ambos sexos, el número de sospechas de RAM reportadas durante el estudio fue significativamente mayor (casi tres veces más) en hombres respecto a mujeres (30% vs 11%, p=0.042).

### Análisis de influencia del genotipo

En la visita basal, el número total de EA varió significativamente entre los distintos genotipos *OPRM1* como se muestra en la figura 13. El número total de EA fue mayor en los portadores *OPRM1*-AA, quienes presentaron casi dos EA más que los pacientes AG/GG (7 (5-11) vs 5 (3-9),  $p=0.046$ ). En el modelo sobre-dominante del gen *COMT*, los genotipos AA/GG mostraron un mayor número de EA por paciente (8 (6-11),  $p=0.026$ ). El análisis de regresión lineal múltiple no mostró ninguna influencia significativa de la DEMD sobre estos resultados.



**Figura 13.** Diferencia en el número total de eventos adversos (EA) de acuerdo al genotipo *OPRM1* en la visita basal. El genotipo AA mostró un número total de EA significativamente mayor.

La prevalencia de desórdenes gastrointestinales (AA=90%, AG=67%, GG=0%  $p=0.031$ ) y concretamente de náuseas (AA=33%, AG=0%, GG=0%,  $p=0.034$ ) varió significativamente entre los distintos genotipos *OPRM1*, siendo más frecuente en los genotipos nativos *OPRM1*-A. Así mismo, se observó una menor frecuencia de disminución de libido (AA=78%, AG=18%, GG=67%,

$p=0.003$ ) y enrojecimiento de la piel (AA=22%, AG=0%, GG=50%,  $p=0.003$ ) en los portadores del genotipo AG del gen *COMT* (Figura 14).

En la visita final, la frecuencia de vómitos (AA=67%, AG=0%, GG=10%,  $p=0.003$ ) y de disfunción sexual (AA/GG=28%, AG=7%,  $p=0.040$ ) varió entre los genotipos *COMT*. Los análisis de otros SNP mostraron que el genotipo *OPRD-CT* se asoció con una menor frecuencia de disfunción sexual (TT=46%, CT=0%, CC=31%,  $p=0.001$ ) y de desórdenes del sistema reproductivo (TT=24%, CT=0%, CC=45%,  $p=0.001$ ). Además, el genotipo *ARRB2-TT* se asoció con menos disminución de la libido (CC=21%, CT=79%, TT=0%,  $p=0.021$ ), piel seca (CC=4%, CT=96%, TT=0%,  $p=0.024$ ) y alteraciones de la piel (CC=60%, CT=57%, TT=0%,  $p=0.027$ ). Se llevó a cabo una regresión logística que no mostró ninguna influencia significativa de la DEMD en estos resultados, excepto para los desórdenes de la piel en los genotipos *ARRB2*, los cuales fueron influenciados positivamente con la DEMD ( $p=0.030$ ) (Datos sin mostrar).

No se encontraron interacciones significativas entre la disminución de libido y el enrojecimiento de la piel en la visita basal ni entre los vómitos y la disfunción sexual en la visita final para los genotipos *COMT*. De la misma forma, no se observaron entre la disminución de libido y la piel seca para los genotipos *ARRB2* en la visita final.

Después del PDI, los portadores de la variante *OPRM1-G* presentaron náuseas más frecuentemente en la visita final que en la basal ( $p=0.015$ ). De igual forma, el genotipo *COMT-AG* presentó más enrojecimiento de la piel en la visita final ( $p=0.009$ ), mientras los *COMT-AA/GG* presentaron menos enrojecimiento de la piel en la visita final ( $p=0.007$ ) (Figura 11).

Figura 14A

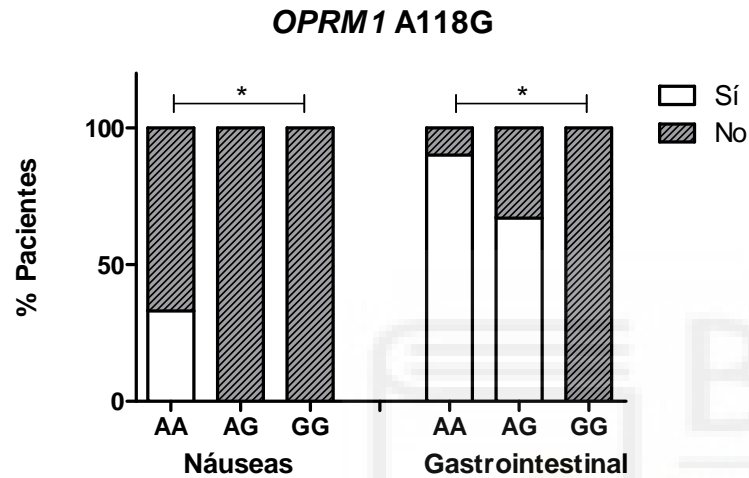
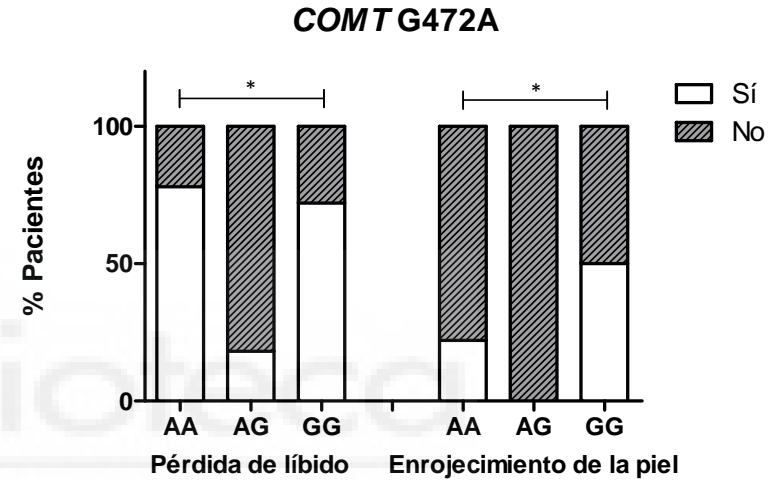


Figura 14B



**Figura 14.** Diferencia en la frecuencia de náuseas y desórdenes gastrointestinales entre los genotipos *OPRM1* (Figura 14A) y en pérdida de libido y enrojecimiento de la piel entre los genotipos *COMT* (Figura 14B) en la visita basal. La prevalencia de náuseas y desórdenes gastrointestinales fue significativamente mayor en el genotipo *OPRM1*-AA. La pérdida de libido y el enrojecimiento de la piel fueron menos frecuentes en los genotipos *COMT*-AG.

El proyecto DESOPI-CYP ha dado lugar al siguiente artículo en fase de envío.

### 4.3. Tercer artículo. Análisis farmacogenético del CYP2D6.

#### Manuscritos en fase de publicación

Artículo científico original para revista internacional en fase de redacción  
*“Influence of CYP2D6 phenotypes in prescription opioid use disorder”*.

Revisión para revista nacional en fase de reacción *“Relación genotipo fenotipo entre el perfil farmacológico del CYP2D6 y la respuesta analgésica en la terapéutica del dolor crónico”*.

#### Comunicaciones a Congresos

XV Congreso de la Sociedad Española del Dolor. *“Estudio genotípico-fenotípico del citocromo P450, en pacientes con dolor crónico y dependencia iatrogénica a opioides”*. **Muriel J**, Del Barco G , Barrachina J , Planelles B , Inda MM, Morales D, Margarit C , Peiró AM. 22-24 mayo 2018, Palma, España. (Poster)

XXX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. *Ultra-rapid CYP2D6 metabolic phenotype in a deprescription plan with prescription opioid dependence patients*. Susana Almenara de Riquer, **Javier Muriel Serrano**, Guillermo del Barco, César Margarit Ferri, Jordi Barrachina Bernabeu, Beatriz Planelles, María del Mar Inda Pérez, Domingo Morales González, Ana María Peiró Peiró. 3-5 de octubre de 2018, Santander, España. (Poster)

#### Becas recibidas

Concesión de la Beca de la Fundación Española del Dolor correspondiente al 4º trimestre de 2016, Código Beca: BF4-16-02.

#### Estancias realizadas

Se realizaron unas estancias de dos semanas en Noviembre de 2017 en el Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz (CICAB) en el Hospital Infanta Cristina de Badajoz, con el objetivo de la formación en la

metodología y técnicas para el análisis genotípico-fenotípico del gen *CYP2D6*, dirigidas por el Dr. Adrián Llerena.

## **Resultados**

Este artículo responde al objetivo secundario 2.2.3

### *Datos descriptivos y perfil de respuesta al PDI*

La edad media de la población total de estudio (n=120) fue de  $54 \pm 13$  años, siendo el 67% mujeres, y el 100% caucásica. De los sujetos con perfil metabolizador establecido (n=97), el 7% resultaron ML, el 82% ME y el 10% MU, sin observarse diferencias en cuanto a la edad ni al sexo en los distintos grupos (Tabla 10).

Hasta el 68% de la población total respondió favorablemente al PDI, sin observarse diferencias en la frecuencia de respuesta positiva entre los distintos perfiles metabolizadores (50% PM, 70% EM y 88% UM) (Tabla 10).

### *Datos Clínicos*

La población total presentó una intensidad de dolor moderada ( $58 \pm 27$  mm) y un alivio de dolor bajo ( $36 \pm 30$  mm), así como una calidad de vida ( $45 \pm 24$  mm) y funcionalidad ( $71 \pm 15$  puntos) moderadas en la visita basal del PDI, y  $33 \pm 19$  puntos en la OWS. Estos valores se mantuvieron sin cambios significativos en la última visita del PDI para la población total y para cada perfil metabolizador. No se encontraron diferencias significativas para estas variables entre los distintos perfiles metabolizadores, a excepción del test OWS, el cuál mostró puntuaciones más elevadas en los sujetos MU respecto a los perfiles ML/ME ( $30 \pm 20$  vs.  $46 \pm 10$  puntos,  $p=0.014$ ) en la visita final (Tabla 10).

**Tabla 10.** Datos sociodemográficos y clínicos de la población total y según perfil metabolizador en las visitas basal y final.

	Total		ML		ME		MU	
	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
<b>Edad (años)</b>	54 ± 13		47 ± 12		54 ± 13		59 ± 14	
<b>Sexo (%Mujeres)</b>	67		71		65		80	
<b>Respondedores (%)</b>	68%		50%		70%		88%	
<b>EVA intensidad (mm)</b>	58 ± 27	57 ± 28	63 ± 22	47 ± 06	58 ± 26	54 ± 30	62 ± 29	62 ± 21
<b>EVA alivio (mm)</b>	36 ± 30	39 ± 30	28 ± 31	57 ± 21	36 ± 30	42 ± 30	42 ± 21	39 ± 22
<b>EQ (mm)</b>	45 ± 24	44 ± 23	38 ± 26	52 ± 8	45 ± 25	45 ± 23	46 ± 21	36 ± 12
<b>OWS (puntos)</b>	33 ± 19	33 ± 20	35 ± 25	<b>10<sup>#</sup></b>	34 ± 18	<b>30 ± 20<sup>#</sup></b>	33 ± 29	<b>46 ± 10<sup>#</sup></b>
<b>EEAG (puntos)</b>	71 ± 15	69 ± 16	74 ± 17	90	70 ± 14	69 ± 16	80 ± 21	69 ± 13

ML: Metabolizador Lento, ME: Metabolizador Extensivo, MU: Metabolizador Ultra rápido. EVA: Escala Visual Análoga (0-100 mm), EQ: Escala EuroQol (0-100 mm), OWS: Escala de Abstinencia a Opioides (0-96 puntos), EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global (0-100 puntos). Los datos están presentados como media ± desviación estándar.

\*p<0.050 Visita Basal vs. Final; #p<0.050 ML vs. ME vs. MU en visita basal o final.

### *Datos farmacológicos*

La DEMD de la población total en la visita basal (160 ± 15) se redujo significativamente en la visita final del PDI (81 ± 98, p<0.001), observándose de igual forma en los ME (186 ± 169 vs. 83 ± 106, p<0.001). No se alcanzaron diferencias significativas entre las DEMD de los distintos perfiles metabolizadores en visita basal o final (Tabla 11).

En la población general se incrementó el porcentaje de pacientes sin uso de opioides o con uso de buprenorfina en la visita final respecto a la basal (25% vs. 66%, p<0.001), y se redujo el uso de fentanilo (33% vs. 13%, p=0.001), oxicodona (17% vs. 5%, p=0.014) y tapentadol (20% vs. 7%, p=0.007). De igual forma, estos incrementos o reducciones se observaron en el perfil EM y



únicamente para el caso sin uso de opioides o con uso de buprenorfina en el perfil UM (Tabla 11).

No se observaron diferencias en el uso de los distintos opioides entre los perfiles metabolizadores en las visitas basal y final, a excepción del uso de oxicodona que fue más frecuente en MU en la visita basal respecto a ML/ME (56% vs. 14%,  $p=0.007$ ) y en la visita final en la cual fue más frecuente en los ML respecto a los ME (50% vs 2%,  $p=0.007$ ) (Tabla 11)

**Tabla 11.** Uso de los distintos tipos opioides y DEMD de la población total y según el perfil metabolizador en las visitas basal y final.

%	Total		ML		ME		MU	
	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
<b>DEMD (mg/día)</b>	<b>160±151*</b>	<b>81±98*</b>	101±119	45±29	<b>186±169*</b>	<b>83±106*</b>	104±113	78±96
<b>Sin opioides/ Buprenorfina</b>	<b>25*</b>	<b>66*</b>	29	25	<b>25*</b>	<b>67*</b>	<b>0*</b>	<b>78*</b>
<b>Fentanilo</b>	<b>33*</b>	<b>13*</b>	14	0	<b>35*</b>	<b>13*</b>	22	0
<b>Oxicodona</b>	<b>17*</b>	<b>5*</b>	<b>0<sup>#</sup></b>	<b>50<sup>#</sup></b>	<b>14<sup>*#</sup></b>	<b>2<sup>*#</sup></b>	<b>56<sup>#</sup></b>	<b>11<sup>#</sup></b>
<b>Tapentadol</b>	<b>20*</b>	<b>7*</b>	43	0	<b>23*</b>	<b>8*</b>	11	11
<b>Morfina</b>	4	7	14	25	1	8	11	0
<b>Hidromorfona</b>	1	2	0	0	1	3	0	0

ML: Metabolizador Lento, ME: Metabolizador Extensivo, MU: Metabolizador Ultra-rápido. DEMD: Dosis Equivalente de Morfina Diaria.

\* $p<0.050$  Visita Basal vs. Final; <sup>#</sup> $p<0.050$  ML vs. ME vs. MU en visita basal o final.

### *Perfil de seguridad*

La población total refirió una mediana de 6 (3-8) EA en la visita basal, que se mantuvo sin cambios significativos durante el PDI. De igual forma, no se observaron diferencias en el número total de EA según el perfil metabolizador en visita basal o final.

En la visita final los sujetos MU presentaron cefalea más frecuentemente que los ML/ME (100% vs. 37%, p=0.022), así como edema (50% vs. 12%, p=0.044) y nerviosismo (86% vs. 41%, p=0.042). Además, los MU presentaron más boca seca que los ML (100% vs. 0%, p=0.012) (Tabla 12).

**Tabla 12.** Eventos adversos en la población total y según perfil metabolizador en las visitas basal y final del PDI.

(%)	Total		PM		EM		UM	
	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
<b>Somnolencia</b>	31	42	40	33	33	40	28	57
<b>Mareos</b>	36	18	40	0	40	27	43	43
<b>Náuseas</b>	25	20	40	0	25	22	14	28
<b>Vómitos</b>	11	9	0	0	10	10	14	0
<b>Estreñimiento</b>	45	45	40	0	45	56	57	43
<b>Picor</b>	31	29	40	0	33	32	43	43
<b>Disfunción sexual</b>	8	13	0	0	13	19	0	0
<b>Disminución de libido</b>	28	30	20	33	35	40	28	14
<b>Cambio de peso</b>	28	30	0	0	33	35	43	17
<b>Cefalea</b>	36	42	60	<b>33<sup>#</sup></b>	25	<b>38<sup>#</sup></b>	57	<b>100<sup>#</sup></b>
<b>Enrojecimiento piel</b>	9	13	20	0	10	10	14	33
<b>Piel seca</b>	33	42	20	0	35	45	43	67
<b>Boca seca</b>	59	61	40	<b>0<sup>#</sup></b>	63	<b>60<sup>#</sup></b>	71	<b>100<sup>#</sup></b>
<b>Edema</b>	11	15	0	<b>0<sup>#</sup></b>	13	<b>13<sup>#</sup></b>	14	<b>50<sup>#</sup></b>
<b>Depresión</b>	34	46	40	0	38	48	43	75
<b>Insomnio</b>	55	58	40	33	55	58	71	71
<b>Nerviosismo</b>	45	45	40	<b>0<sup>#</sup></b>	45	<b>44<sup>#</sup></b>	43	<b>86<sup>#</sup></b>
<b>Pérdida de apetito</b>	27	29	20	0	28	27	43	57
<b>Número Total EA mediana (RI)</b>	6 (3-8)	6 (4-9)	4 (1.5-9.5)	2	6 (3.5-8.5)	6 (4-9)	7 (2.8-13.5)	7 (5-10)

ML: Metabolizador Lento, ME: Metabolizador Extensivo, MU: Metabolizador Ultra rápido. EA: Evento Adverso, RI: Rango Intercuartílico.

\* $p < 0.050$  Visita Basal vs. Final; # $p < 0.050$  ML vs. ME vs. MU en visita basal o final.



## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. Efectividad y seguridad del PDI

Los resultados del presente estudio mostraron que el PDI logró un 64% de respondedores, con una disminución del consumo de opioides sin inducir el SAO, manteniendo una intensidad y alivio de dolor, calidad de vida y funcionalidad moderada. El porcentaje de sujetos sin uso de medicación opioide o empleando buprenorfina fue significativamente mayor respecto a la visita basal. Estos resultados apoyan el uso del PDI en pacientes ambulatorios con DCNO que han desarrollado un TCOP. A día de hoy, es el primer programa ambulatorio de deprescripción publicado en este tipo de pacientes en nuestro país. Este aspecto se considera relevante, teniendo en cuenta que uno de los principales desafíos que plantea el uso, a largo plazo, de opioides en DCNO es su perfil de seguridad, que incluye cierto riesgo de mal uso o dependencia a estos fármacos.

Un total de 88 pacientes fueron diagnosticados de TCOP de entre 1887 pacientes tratados con opioides y DCNO en la UDO del DSA-HG, durante 30 meses de inclusión, habiéndose observado en otros estudios, que 3,3% de entre pacientes con DCNO y uso de opioides a largo plazo, desarrollarían abuso/adicción a éstos (105).

Debido a la necesidad de tratar a pacientes ambulatorios que han desarrollado TCOP, diseñamos un PDI estructurado con un abordaje multidisciplinar consistente en un cribado de abuso o mal uso de opioides mediante la presencia de signos de sospecha, y su posterior remisión al Servicio de Psiquiatría para la confirmación del diagnóstico. Los pacientes ambulatorios de la UDO que desarrollaron TCOP presentaron comportamientos diferentes respecto a otros perfiles de dependencia a otros fármacos recreativos, ya que utilizan los opioides para aliviar un dolor que no cede, al que se suma el problema de la dependencia, por lo que no quieren bajar la dosis ni retirar el opioide. Hasta un 64% de los pacientes que iniciaron el PDI, se clasificaron como “respondedores”, de los cuales el 53% fueron altos respondedores. El 30% fueron “no respondedores” y del 6% no se pudo clasificar su perfil.

En estudios previos se ha asociado el uso prolongado de opioides con un riesgo incrementado de presentar abuso de opioides o dependencia (106). Además de la duración del tratamiento con opioides, la DEMD puede ser un factor clave, oscilando los ratios desde 0.7% con terapia a dosis bajas (DEMD de 1 a 36 mg/día) hasta 6% con terapias de dosis altas (MEDD  $\geq$ 120 mg/día) (20), aunque existe cierta controversia y se necesitan más estudios para especificar lo que se considerarían dosis opioides altas (20, 29). Nuestra población con TCOP presentó una DEMD basal de  $167 \pm 179$  mg/día, la cual se encuentra entre el rango de dosis altas. El PDI redujo significativamente la DEMD hasta  $87 \pm 104$  mg/día en la visita final, presentando el grupo respondedor una DEMD final significativamente menor que los no respondedores ( $50 \pm 69$  mg/día vs.  $176 \pm 121$  mg/día) al final del estudio.

Durante el PDI, se llevó a cabo una rotación apropiada a buprenorfina. El 65% de los pacientes finalizaron el PDI usando buprenorfina o sin medicación opioide principal respecto al 22% en la visita basal. Desde hace años existen revisiones y meta-análisis en las que se ha evaluado el tratamiento de mantenimiento con buprenorfina en pacientes con TCOP y ha demostrado su eficacia en estudios clínicos aleatorizados y realizados mediante doble ciego tanto frente a placebo, como comparada con metadona (107-109). Se ha sugerido que la buprenorfina sería más efectiva que la clonidina en atenuar los síntomas de abstinencia y mostraría una efectividad similar a la metadona pero aliviando los síntomas del SAO de una forma más rápida (110).

Nuestros datos mostraron que una vez el PDI fue completado y la DEMD se redujo 30-50% (grupo respondedor) incluyendo la rotación a buprenorfina o retirada de opioides, la intensidad del dolor fue significativamente menor respecto a los “no respondedores”. Así, el PDI consiguió un mejor control de la terapia farmacológica opioide del paciente así como del propio dolor en los respondedores.

La población total del estudio presentó una mediana de 6 (3-9) EA en la visita basal, siendo los más frecuentes: boca seca (61%), estreñimiento (47%), insomnio (47%) y depresión (45%). Las frecuencias de los distintos EA no variaron según la respuesta de los sujetos al PDI ni entre las distintas visitas del mismo, a excepción de los altos respondedores, que exhibieron un mejor

perfil de tolerabilidad, mayoritariamente relacionado con una disminución de EA gastrointestinales (estreñimiento, náusea, vómitos) y neurológicos (somnolencia, depresión). Este hecho podría ser esperable en base a que la mayoría de los altos respondedores finalizaron el PDI sin opioides o con DEMD bajas.

## **5.2. Análisis de diferencias según el sexo**

Las mujeres representaron el 64% de la población total con TCOP, similar a la frecuencia de otros estudios sobre DCNO pero sin TCOP en nuestra UDO (66% mujeres). Pese a que se ha documentado que las mujeres serían más propensas a sufrir dolor crónico, los hombres con esta condición iniciarían conductas de uso aberrante de opioides de forma más temprana desde el inicio del tratamiento que las mujeres. De hecho, son diversos los estudios donde se ha considerado al sexo como un factor de influencia en el riesgo de TCOP. (111, 112). También, en otros estudios se ha encontrado que los pacientes jóvenes (18-30 años) tendrían un mayor riesgo a desarrollar TCOP respecto a los mayores de 65 años (113).

En cambio, nuestra población el sexo no resultó ser una variable significativa en relación al desarrollo de TCOP y sí la población fue significativamente más joven ( $54 \pm 13$  años) respecto a las poblaciones de otros estudios sobre pacientes con DCNO y sin TCOP, de nuestro entorno (FARMADOL,  $63 \pm 14$ , VIGIDOL  $65 \pm 14$  años), lo que podría sugerir la edad podría ser un factor de riesgo de desarrollar TCOP a evaluar en futuros estudios.

En nuestro PDI, el porcentaje de respondedores no se asoció con el sexo, la edad o el resto de variables clínicas del estudio en la visita basal. Encontramos que el SAO en la visita final se asoció directamente con la intensidad del dolor, la calidad de vida y la funcionalidad de los sujetos, pero no con la DEMD, la edad, el genotipo o el sexo de los mismos.

En lo que concierne a la seguridad opioide, se ha mostrado previamente que las mujeres presentan una mayor frecuencia de depresión respiratoria inducida por morfina (114, 115), y una mayor severidad de náuseas y vómitos (116,

117). Nuestro estudio reveló que ambos sexos tienen frecuencias similares en el número total de EA. Sin embargo, el picor y los EA relacionados con el sistema reproductivo fueron más frecuentes en hombres y el número de sospechas de RAM fue tres veces mayor en hombres respecto a mujeres.

Esto resultó llamativo ya que en la población general, las mujeres presentan un 50-70% más elevado de riesgo de sospechas de RAM respecto a los hombres, y el 60% de los pacientes admitidos en el hospital por AE son mujeres (118, 119). Aunque las razones subyacentes no están claras, los factores hormonales y las diferencias en farmacocinética y farmacodinámica podrían jugar un papel importante en estos hechos (120). Esta discrepancia también podría explicarse por un énfasis añadido en la detección de disfunción sexual, en nuestra UDO, debido a un estudio paralelo abierto sobre uso prolongado de opioides durante el mismo periodo (50, 121), ya que el 67% de las RAM sospechadas de hombres en nuestro estudio se debieron a disminución de libido o disfunción eréctil.

### 5.3. Influencia del perfil PGt sobre el PDI

De entre los genes analizados, los sujetos portadores del genotipo nativo (118-AA) del gen *OPRM1* requirieron una menor DEMD respecto a los portadores de la variante alélica G. En cambio, mostraron un mayor número total de EA con una mayor frecuencia de desórdenes gastrointestinales, especialmente náusea.

El receptor opioide  $\mu$  es la principal diana de los fármacos opioides, de cuya interacción se desencadena la analgesia. El SNP más estudiado se trata de una sustitución de un nucleótido en la posición 118 (A118G) que resulta en la pérdida de un sitio de N-glicosilación en la región extracelular. Esta sustitución podría conducir a alteraciones en la expresión del receptor. Un estudio sobre la expresión de ARNm en tejido cerebral post-mortem reportó que los niveles de proteínas en los portadores del alelo G estarían 10 veces reducidas respecto a la configuración nativa (122). De igual forma, se ha observado una menor expresión del receptor en la superficie celular en sistemas celulares con el alelo G, alterando la respuesta a opioides endógenos y exógenos (123). En nuestra población, los pacientes con el genotipo nativo *OPRM1*-AA requirieron una

menor DEMD tanto en la visita basal como en la final del PDI, consistente con los datos publicados. Se había sugerido que la identificación de mutaciones genéticas que alteran la actividad funcional del OPRM1 podrían explicar las diferencias interindividuales en las respuestas en las poblaciones con dependencia (124, 125) y en requerimientos de dosis opioides (74, 126).

Además, este estudio sugiere que el SNP A118G del gen *OPRM1* podría ayudarnos a predecir la aparición de algunos de los EA más frecuentes en los tratamientos opioides, especialmente los desórdenes gastrointestinales.

En nuestro estudio, los portadores del genotipo nativo *OPRM1*-AA mostraron una mayor frecuencia de EA en la visita basal. Interesantemente, sumado al hecho de haber encontrado en este mismo trabajo que los pacientes *OPRM1*-AA se asociaban con requerimientos menores de DEMD para la analgesia, se sugiere que los portadores de la variante *OPRM1*-G podrían presentar una eficacia reducida a los opioides y un menor riesgo de presentar AE. Ambas observaciones podrían estar relacionadas con la pérdida de sitio de N-glicosilación, acompañada de pérdida de funcionalidad del receptor OPRM1 en los portadores de *OPRM1*-G (122). Previamente, se ha sugerido que esta variante podría conducir a un incremento en requerimientos DEMD (126) y a una protección frente a la toxicidad relacionada con los opioides a niveles terapéuticos en pacientes *OPRM1*-GG (127, 128).

En nuestra población, los portadores *OPRM1*-G refirieron una mayor frecuencia de desórdenes gastrointestinales, especialmente náuseas. Un amplio rango de péptidos con efectos similares a opioides han sido identificados en el sistema nervioso central (pérdida de equilibrio, somnolencia) y tejido periférico, incluyendo el intestino (estreñimiento, náusea, vómitos) (129). Estos péptidos ejercen sus efectos a través de los receptores opioides, cuyo agonismo en el sistema gastrointestinal puede resultar en náusea, vómitos o estreñimiento como resultado de la interrupción de ambas entradas excitatoria e inhibitoria en el tracto muscular así como en la inhibición del transporte de iones y fluidos (130).

Estudios previos sugirieron que las variantes relacionadas con una expresión aumentada del *OPRM1* (genotipo AA) se relacionaron con un riesgo



incrementado de presentar náusea/vómitos en los tratamientos con tramadol (131). De igual forma, un meta-análisis de 23 estudios (n=5.902) indicó que la variante *OPRM1-G* se asoció con un mayor consumo de opioides para la analgesia y una menor frecuencia de náusea y vómitos a corto plazo (132). Estos resultados y los del presente trabajo apuntan en la misma dirección.

Relacionado con este efecto, La enzima COMT degrada las catecolaminas y modula la transmisión neuronal adrenérgica, noradrenérgica y dopaminérgica. El alelo mutante 472-A del gen resulta en una proteína con una actividad 4 veces menor conduciendo a un menor requerimiento de morfina (133). Nuestro estudio no ha demostrado asociaciones entre el genotipo *COMT* y los requerimientos de dosis, pero si se ha observado que la frecuencia de disminución de libido y enrojecimiento de la piel fue menor en el genotipo *COMT-AG*. En relación con los EA, algunos estudios existe relacionan los genotipos *COMT* con la aparición de prurito (genotipo 1947-GG: 2.9 veces más,  $p < 0.05$ ) (134) y con intoxicación aguda en pacientes con adicción a opioides (genotipo *COMT-AA*) (135). Los resultados obtenidos a nivel global no parecen demasiado consistentes al respecto, debiéndose realizar nuevos estudios y contrastar con diferentes poblaciones.

Nuestros resultados de seguridad han mostrado diferencias únicamente en la visita basal. Éste fue considerado el mejor momento para evaluar los EA ya que los síntomas relacionados con el SAO, que podrían inducir confusión en la evaluación de EA, todavía no estarían presentes. Una vez se llevó a cabo el PDI con su consiguiente reducción de dosis opioide, no se encontraron diferencias entre los genotipos. Serían necesario estudios de validación para evaluar el *OPRM1* como biomarcador en la efectividad y seguridad en los tratamientos opioides.

#### **5.4. Influencia del fenotipo CYP2D6 sobre el PDI**

Según su genotipo *CYP2D6*, el 7% de los participantes fueron ML, el 82% ME y el 10% MU. Estas frecuencias en sujetos con DCNO y TCOP fueron similares a las observadas en la población general (136) sugiriendo que, en base a

nuestros datos y diseño, no existiría una asociación entre el perfil metabolizador y la vulnerabilidad a la aparición de TCOP.

Los sujetos MU presentaron hasta un 50% más de intensidad de SAO respecto a los perfiles ML/ME ( $46 \pm 10$  vs.  $30 \pm 20$  puntos,  $p=0.014$ ). Los MU presentan una sobreexpresión enzimática que conllevaría un incremento de la concentración plasmática de la molécula opioide, pudiendo provocar una mayor sintomatología del SAO al retirar progresiva o bruscamente la administración del fármaco opioide. De igual forma, se ha destacado que podría incrementar el riesgo de toxicidad (137, 138). En este sentido, en la visita final del PDI, los sujetos MU presentaron cefalea, edema y nerviosismo con una mayor frecuencia que los ML/ME. Además, los MU presentaron más boca seca que los ML. Nuestros resultados concuerdan con estas hipótesis y con los resultados de otros estudios que observaron un riesgo incrementado por parte de los MU a presentar EA (85).

## 5.5. Limitaciones

Nuestros hallazgos deberían interpretarse teniendo en cuenta algunas limitaciones. Durante el desarrollo del estudio se produjo la pérdida de seguimiento completo de 5 pacientes, los cuales fueron excluidos de todo análisis por falta de datos. De igual forma, en otros 5 pacientes, establecer su perfil fue complejo y su respuesta al PDI se consideró indeterminada. En total no se pudo analizar la respuesta al PDI de 10 sujetos de los incluidos en el estudio DESOPI suponiendo un 12% de la población total.

Estructurar el seguimiento de este grupo de pacientes con tanta variabilidad clínica fue complejo, y pese a que idealmente los pacientes debían cumplir una serie de visitas espaciadas de una forma determinada, cada paciente requirió unos periodos distintos, algunos terminando el PDI antes de los 6 meses o teniendo un número mayor o menor de visitas clínicas que las 6 diseñadas.

En nuestro estudio, la prevalencia de EA se basó en reportes propios de los pacientes, sin que el facultativo aplicase un test diagnóstico que a menudo se utilizan en otros estudios. Como puede observarse, algunos de los EA

relacionados con opioides más comunes pueden ser los mismos o solaparse con aquellos producidos por el SAO. Para minimizar el efecto del periodo de abstinencia, los análisis de las AE se focalizaron en la visita basal ya que los síntomas de la retirada no se habrían manifestado todavía.

No hubo diferencias en el número de EA encontradas en la visita basal, las visitas de seguimiento y la visita final. Éste hecho nos sorprendió al principio ya que se esperaba encontrar menos EA a medida que se redujeran las dosis opioides. Este hecho podría estar explicado en parte porque los pacientes de DCNO ambulatorios, que atienden nuestra UDO, son pacientes complejos que generalmente requieren polifarmacia, incluyendo anticonvulsivantes, antidepresivos o ansiolíticos. No es por lo tanto posible asociar esos EA exclusivamente a opioides. Sin embargo, la lista de EA dada a los pacientes incluyó las más comunes en la terapia opioide. Además, la principal retirada o reducción de dosis se realizó sobre los fármacos opioides, mientras que el uso concomitante no decreció significativamente.

Tenemos un conocimiento limitado sobre cómo los diferentes marcadores genéticos interactúan, particularmente en el contexto de sujetos complejos y diversos como los pacientes con DCNO y TCOP. Con más casos, podríamos estar en una mejor posición para evaluar el valor predictivo de este panel de genes candidatos y para determinar si podrían ser útiles en la prevención de EA. Los estudios funcionales podrían ayudar a arrojar luz en cómo estas variantes genéticas podrían modular el tratamiento y la respuesta a la medicación opioide.

Independientemente del fenotipo metabolizador estimado a partir del genotipo *CYP2D6* de un individuo, la actividad enzimática *CYP2D6* puede estar condicionada por factores patológicos, ambientales, farmacológicos o epigenéticos difíciles de evaluar en este tipo de estudio, debiendo interpretarse estos resultados con prudencia.

A pesar de estas limitaciones, nuestro punto de vista es que estos resultados, obtenidos a partir de un estudio desarrollado, en el ámbito clínico de la UDO, pueden proporcionar información útil para futuros estudios en el campo del TCOP y de la PGt en el mundo real del paciente ambulatorio.

## 5.6. Líneas futuras

En términos más prolongados, deberíamos analizar si habría una mejora en la tolerabilidad ya que los estudios sólo cubrieron un periodo de seis meses. Por este motivo, se ha diseñado un estudio (DESOPPI-LONG) en fase de evaluación por el CEIm para su estudio a largo plazo (2-5 años desde la finalización del PDI). Este análisis nos permitiría conocer el desenlace y estado actual de los pacientes que siguieron el PDI y podría confirmarnos si existe una efectividad prolongada en el tiempo del mismo en esta población.

También se ha planteado realizar un análisis que incluya a los opioides de liberación rápida, ya que se ha sugerido que podrían ser el tipo de opioide de prescripción que más predispondría a la aparición de cuadros de dependencia, así como el análisis de la combinación opioides-benzodiacepinas, que de igual forma, se ha relacionado en ocasiones con una mayor frecuencia de sobredosis (139). El estudio DESOPPI-LONG incluye un análisis específico de esta variable.

El estudio DESOPPI ha servido para observar una respuesta positiva al PDI en la UDO del DSA-HG. De esta forma, desde entonces hasta ahora, el manejo clínico de esta población UDO se basa en la aplicación de los procedimientos del PDI. Como complemento del mismo, y en base a los resultados de nuestro estudio, sería interesante a corto plazo, considerar la realización de un estudio que evaluase el coste-efectividad y la implementación de los análisis de marcadores PGt en esta población. Ambos hechos, podría ayudar a mejorar el manejo clínico del paciente y prevenir EA que podrían conducir a consultas en urgencias o ingresos hospitalarios, con el impacto negativo tanto sanitario, económico como social que ello supone.

## 6. CONCLUSIONES

1- El PDI aplicado a pacientes con DNCO que han desarrollado un TCOP, consiguió una reducción de la DEMD sin presencia de un SAO. Se logró un aumento del porcentaje de pacientes sin opioides o con buprenorfina, en la visita final, sin modificar la intensidad y alivio de dolor, calidad de vida o la funcionalidad de los pacientes.

2- En la visita final del PDI, el uso de medicación no opioide o de buprenorfina fue significativamente más alto en los respondedores al PDI respecto a los no respondedores, con un mejor perfil de seguridad en los pacientes altos respondedores.

3- No existió una influencia en la respuesta o seguridad del PDI de otras variables clínicas o demográficas, incluyendo el sexo, donde las mujeres representaron el 64% de la población total con TCOP, una similar a la frecuencia de mujeres con DCNO en la UDO del DSA-HG.

4- Los sujetos portadores del genotipo nativo (*OPRM1*-AA) requirieron una menor DEMD y mostraron un mayor número total de EA, con una mayor frecuencia de desórdenes gastrointestinales, especialmente náuseas. El gen *OPRM1* podría ser de utilidad clínica para estimar el perfil de efectividad y seguridad analgésica de los pacientes con DCNO que han desarrollado TCOP y que se van a someter a un PDI.

6. Según el genotipo del *CYP2D6*, el perfil MU se relacionó con una mayor sintomatología de SAO así como con una mayor frecuencia de cefalea, nerviosismo, edema y boca seca. El fenotipo metabolizador *CYP2D6* podría ser una herramienta clínica útil para conocer el perfil de seguridad del PDI, en los pacientes con DCNO que han desarrollado un TCOP y que van a incluirse en un PDI.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Woodcock J. A difficult balance--pain management, drug safety, and the FDA. *The New England journal of medicine*. 2009;361(22):2105-7.
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain (London, England)*. 2006;10(4):287-333.
3. Langley PC, Ruiz-Iban MA, Molina JT, De Andres J, Castellon JR. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *Journal of medical economics*. 2011;14(3):367-80.
4. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. *Classification of Chronic Pain (revision)2011*. p. 209-2014.
5. Duenas M, Salazar A, Ojeda B, Fernandez-Palacin F, Mico JA, Torres LM, et al. A nationwide study of chronic pain prevalence in the general spanish population: identifying clinical subgroups through cluster analysis. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2015;16(4):811-22.
6. Kadiiev E, Patel V, Rad P, Thankachan L, Tram A, Weinlein M, et al. Role of pharmacogenetics in variable response to drugs: focus on opioids. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2008;4(1):77-91.
7. Somogyi AA, Collier JK, Barratt DT. Pharmacogenetics of opioid response. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2015;97(2):125-7.
8. Ballina J, Carmona L, Laffon A. Impacto del consumo de AINE en la población general española. Resultados del estudio EPISER. *Revista Española de Reumatología*. 2002;29(07):337-42.
9. Hutchinson K, Moreland AM, de CWAC, Weinman J, Horne R. Exploring beliefs and practice of opioid prescribing for persistent non-cancer pain by general practitioners. *European journal of pain*. 2007;11(1):93-8.
10. Torrance N, Elliott AM, Lee AJ, Smith BH. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *European Journal of Pain*. 2010;14(4):380-6.
11. Narcotic and psychotropic drugs : achieving balance in national opioids control policy : guidelines for assessment.: World Health Organisation; 2000.
12. Ministerio de Sanidad PSEL. Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2010-2014. 2011.
13. Declaración de El Escorial <http://www.declaraciondelescorial.es/2017/>: Sociedad Española del Dolor; 2017.
14. Rodriguez Vicente AE, Herrero Cervera MJ, Bernal ML, Rojas L, Peiro AM. Personalized medicine into health national services: barriers and potentialities. *Drug metabolism and personalized therapy*. 2018;33(4):159-63.
15. Chong W, Johnson D. Update on opioid pharmacology. *Anaesthesia Tutorial of the Week 277*. 2012.
16. Passik SD, Kirsh KL. Addictions in pain clinics and pain treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1216:138-43.
17. Socidrogalcohol. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. 2017.

18. Calvo-Falcón R, Torres-Morera L-M. Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico: recomendaciones para una prescripción segura. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24:313-23.
19. Manchikanti L, Helm S, 2nd, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain physician*. 2012;15(3 Suppl):Es9-38.
20. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Annals of internal medicine*. 2015;162(4):276-86.
21. Jovey RD, Ennis J, Gardner-Nix J, Goldman B, Hays H, Lynch M, et al. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain--a consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain research & management : the journal of the Canadian Pain Society = journal de la societe canadienne pour le traitement de la douleur*. 2003;8 Suppl A:3A-28A.
22. 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); 2015 [cited 2017].
23. Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis research & therapy*. 2005;7(5):R1046-51.
24. Planelles B, Margarit C, Ajo R, Sastre Y, Muriel J, Inda MD, et al. Health benefits of an adverse events reporting system for chronic pain patients using long-term opioids. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2019;63(2):248-58.
25. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GL, Richarz U, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Current medical research and opinion*. 2004;20(9):1419-28.
26. Perez C, Margarit C, Serrano M, Spanish group of CPps. Survey of European patients assessing their own noncancer chronic pain: results from Spain. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(6):643-51.
27. Starck PL, Sherwood GD, Adams-McNeill J, Thomas EJ. Identifying and addressing medical errors in pain mismanagement. *The Joint Commission journal on quality improvement*. 2001;27(4):191-9.
28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub; 2013.
29. Nielsen S, Gisev N, Bruno R, Hall W, Cohen M, Larance B, et al. Defined daily doses (DDD) do not accurately reflect opioid doses used in contemporary chronic pain treatment. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2017;26(5):587-91.
30. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2017 <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes-publicados/informes-opioides-espana-2010-2017.htm>; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2019 [20/03/2019].
31. Results from the 2014 National Survey on drug use and health:detailed tables Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA); 2014.



32. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*. 2015;156(4):569-76.
33. Paulozzi LJ, Kilbourne EM, Desai HA. Prescription drug monitoring programs and death rates from drug overdose. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2011;12(5):747-54.
34. Blendon RJ, Benson JM. The Public and the Opioid-Abuse Epidemic. *The New England journal of medicine*. 2018;378(5):407-11.
35. Rudd RA, Aleshire N, Zibbell JE, Gladden RM. Increases in Drug and Opioid Overdose Deaths--United States, 2000-2014. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016;64(50-51):1378-82.
36. Califf RM, Woodcock J, Ostroff S. A Proactive Response to Prescription Opioid Abuse. *The New England journal of medicine*. 2016;374(15):1480-5.
37. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi G, Haddad D, Kodumudi V, Kuruvilla N, et al. Recommendations for Substance Abuse and Pain Control in Patients with Chronic Pain. *Current pain and headache reports*. 2018;22(4):25.
38. Guy GP, Jr., Zhang K, Bohm MK, Losby J, Lewis B, Young R, et al. Vital Signs: Changes in Opioid Prescribing in the United States, 2006-2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2017;66(26):697-704.
39. van Amsterdam J, van den Brink W. The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *Curr Drug Abuse Rev*. 2015;8(1):3-14.
40. Narcotic Drugs. Estimated World Requirements for 2019. Statistics for 2017: International Narcotics Control Board; 2018.
41. Fischer B, Keates A, Buhringer G, Reimer J, Rehm J. Non-medical use of prescription opioids and prescription opioid-related harms: why so markedly higher in North America compared to the rest of the world? *Addiction (Abingdon, England)*. 2014;109(2):177-81.
42. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, De Lima L, Bhadelia A, Jiang Kwete X, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10128):1391-454.
43. Narcotic drugs. Technical reports. Estimated world requirements for 2017—statistics for 2015.: International Narcotics Control Board; 2015.
44. Global Health Estimates 2015: World Health Organisation; 2015.
45. Fillingim RB, Gear RW. Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *European journal of pain (London, England)*. 2004;8(5):413-25.
46. John WS, Wu LT. Sex differences in the prevalence and correlates of emergency department utilization among adults with prescription opioid use disorder. *Substance use & misuse*. 2019;54(7):1178-90.
47. Sorge RE, Mapplebeck JC, Rosen S, Beggs S, Taves S, Alexander JK, et al. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nature neuroscience*. 2015;18(8):1081-3.
48. Stephens KE, Levine JD, Aouizerat BE, Paul SM, Abrams G, Conley YP, et al. Associations between genetic and epigenetic variations in cytokine genes and mild persistent breast pain in women following breast cancer surgery. *Cytokine*. 2017;99:203-13.
49. Salzman RT, Roberts MS, Wild J, Fabian C, Reder RF, Goldenheim PD. 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? *Journal of pain and symptom management*. 1999;18(4):271-9.

50. Ajo R, Segura A, Inda MM, Planelles B, Martinez L, Ferrandez G, et al. Opioids Increase Sexual Dysfunction in Patients With Non-Cancer Pain. *The journal of sexual medicine*. 2016;13(9):1377-86.

51. Musey PI, Jr., Linnstaedt SD, Platts-Mills TF, Miner JR, Bortsov AV, Safdar B, et al. Gender differences in acute and chronic pain in the emergency department: results of the 2014 Academic Emergency Medicine consensus conference pain section. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2014;21(12):1421-30.

52. Kane-Gill SL, Rubin EC, Smithburger PL, Buckley MS, Dasta JF. The cost of opioid-related adverse drug events. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2014;28(3):282-93.

53. Campbell CI, Bahorik AL, VanVeldhuisen P, Weisner C, Rubinstein AL, Ray GT. Use of a prescription opioid registry to examine opioid misuse and overdose in an integrated health system. *Preventive medicine*. 2018;110:31-7.

54. Webster LR. Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesthesia and analgesia*. 2017;125(5):1741-8.

55. Cragg A, Hau JP, Woo SA, Liu C, Doyle-Waters MM, Hohl CM. Risk factors for addiction among patients receiving prescribed opioids: a systematic review protocol. *Systematic reviews*. 2017;6(1):265.

56. Esteban Jiménez Ó, Arroyo Aniés MP, Vicens Caldentey C, González Rubio F, Hernández Rodríguez MÁ, Sempere Manuel M. Deprescribiendo para mejorar la salud de las personas o cuando deprescribir puede ser la mejor medicina. *Atención Primaria*. 2018;50:70-9.

57. Le Couteur D, Banks E, Gnjidic D, McLachlan A. Deprescribing 2011. 182-5 p.

58. Deprescripción. *Información Farmacoterapéutica de la Comarca*. 2012;20(8).

59. Just J, Mücke M, Bleckwenn M. Dependence on Prescription Opioids: Prevention, Diagnosis and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016;113(13):213-20.

60. Bradley BP, Gossop M, Phillips GT, Legarda JJ. The development of an opiate withdrawal scale (OWS). *British journal of addiction*. 1987;82(10):1139-42.

61. Dolor crónico no oncológico. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La-Mancha*. 2014.

62. Park K, Otte A. Prevention of Opioid Abuse and Treatment of Opioid Addiction: Current Status and Future Possibilities. *Annual review of biomedical engineering*. 2019.

63. Lanier RK, Umbricht A, Harrison JA, Nuwayser ES, Bigelow GE. Evaluation of a transdermal buprenorphine formulation in opioid detoxification. *Addiction (Abingdon, England)*. 2007;102(10):1648-56.

64. Dhawan A, Modak T, Sarkar S. Transdermal buprenorphine patch: Potential for role in management of opioid dependence. *Asian journal of psychiatry*. 2019;40:88-91.

65. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(3):Cd002025.

66. Sarkar S, Lal R, Varshney M, Balhara YPS. Tramadol for maintenance in opioid dependence: A retrospective chart review. *Journal of opioid management*. 2017;13(5):329-34.

67. Salmond S, Allread V, Marsh R. Management of Opioid Use Disorder Treatment: An Overview. *Orthopedic nursing*. 2019;38(2):118-26.

68. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. 2008;16(10).
69. Lesko LJ, Woodcock J. Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: a regulatory perspective. *Nature reviews Drug discovery*. 2004;3(9):763-9.
70. Vuilleumier PH, Stamer UM, Landau R. Pharmacogenomic considerations in opioid analgesia. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2012;5:73-87.
71. Branford R, Droney J, Ross JR. Opioid genetics: the key to personalized pain control? *Clinical genetics*. 2012;82(4):301-10.
72. Yoshida K, Nishizawa D, Ide S, Ichinohe T, Fukuda KI, Ikeda K. A pharmacogenetics approach to pain management. *Neuropsychopharmacology reports*. 2018;38(1):2-8.
73. Klepstad P, Rakvag TT, Kaasa S, Holthe M, Dale O, Borchgrevink PC, et al. The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2004;48(10):1232-9.
74. Wu WD, Wang Y, Fang YM, Zhou HY. Polymorphism of the micro-opioid receptor gene (OPRM1 118A>G) affects fentanyl-induced analgesia during anesthesia and recovery. *Molecular diagnosis & therapy*. 2009;13(5):331-7.
75. Zhang W, Yuan JJ, Kan QC, Zhang LR, Chang YZ, Wang ZY. Study of the OPRM1 A118G genetic polymorphism associated with postoperative nausea and vomiting induced by fentanyl intravenous analgesia. *Minerva anesthesiologica*. 2011;77(1):33-9.
76. Levran O, Londono D, O'Hara K, Nielsen DA, Peles E, Rotrosen J, et al. Genetic susceptibility to heroin addiction: a candidate gene association study. *Genes, brain, and behavior*. 2008;7(7):720-9.
77. Li YH, Wang YH, Li Y, Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance. *Yi chuan xue bao = Acta genetica Sinica*. 2006;33(2):93-104.
78. Kambur O, Mannisto PT. Catechol-O-methyltransferase and pain. *International review of neurobiology*. 2010;95:227-79.
79. Rakvag TT, Klepstad P, Baar C, Kvam TM, Dale O, Kaasa S, et al. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain*. 2005;116(1-2):73-8.
80. Oneda B, Crettol S, Bochud M, Besson J, Croquette-Krokar M, Hammig R, et al. beta-Arrestin2 influences the response to methadone in opioid-dependent patients. *The pharmacogenomics journal*. 2011;11(4):258-66.
81. Luo R, Li X, Qin S, Luo Z, Luo X, Hu P, et al. Impact of SNP-SNP interaction among ABCB1, ARRB2, DRD1 and OPRD1 on methadone dosage requirement in Han Chinese patients. *Pharmacogenomics*. 2017;18(18):1659-70.
82. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(7):613-24.
83. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2008;83(2):234-42.
84. Zahari Z, Ismail R. Influence of Cytochrome P450, Family 2, Subfamily D, Polypeptide 6 (CYP2D6) polymorphisms on pain sensitivity and clinical response to weak opioid analgesics. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2014;29(1):29-43.

85. Dagostino C, Allegri M, Napolioni V, D'Agnelli S, Bignami E, Mutti A, et al. CYP2D6 genotype can help to predict effectiveness and safety during opioid treatment for chronic low back pain: results from a retrospective study in an Italian cohort. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2018;11:179-91.
86. He ZX, Chen XW, Zhou ZW, Zhou SF. Impact of physiological, pathological and environmental factors on the expression and activity of human cytochrome P450 2D6 and implications in precision medicine. *Drug metabolism reviews*. 2015;47(4):470-519.
87. Guideline on good pharmacogenomic practice: European Medicines Agency; 2016.
88. Rohrer Vitek CR, Abul-Husn NS, Connolly JJ, Hartzler AL, Kitchner T, Peterson JF, et al. Healthcare provider education to support integration of pharmacogenomics in practice: the eMERGE Network experience. *Pharmacogenomics*. 2017;18(10):1013-25.
89. Cavallari LH, Van Driest SL, Prows CA, Bishop JR, Limdi NA, Pratt VM, et al. Multi-site investigation of strategies for the clinical implementation of CYP2D6 genotyping to guide drug prescribing. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2019.
90. Sistema de Medicina Personalizada Aplicada-MEDEA <https://www.proyectomedea.es/> [01/04/2019].
91. Matic M, de Wildt SN, Tibboel D, van Schaik RHN. Analgesia and Opioids: A Pharmacogenetics Shortlist for Implementation in Clinical Practice. *Clinical chemistry*. 2017;63(7):1204-13.
92. Smith DM, Weitzel KW, Elsey AR, Langaee T, Gong Y, Wake DT, et al. CYP2D6-guided opioid therapy improves pain control in CYP2D6 intermediate and poor metabolizers: a pragmatic clinical trial. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2019.
93. Agarwal D, Udoji MA, Trescot A. Genetic Testing for Opioid Pain Management: A Primer. *Pain and therapy*. 2017;6(1):93-105.
94. Ruano G, Kost JA. Fundamental Considerations for Genetically-Guided Pain Management with Opioids Based on CYP2D6 and OPRM1 Polymorphisms. *Pain physician*. 2018;21(6):E611-e21.
95. Bobes J. Guía para el tratamiento de la adicción a opiáceos con buprenorfina/naloxona. *Guías Clínicas SOCIDROGALCOHOL* basadas en la Evidencia Científica. 2010.
96. Fernández Miranda J. Guía para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. *Plan Nacional sobre Drogas (PNSD)*. 2009.
97. Reed MD, Van Nostran W. Assessing pain intensity with the visual analog scale: a plea for uniformity. *Journal of clinical pharmacology*. 2014;54(3):241-4.
98. Obradovic M, Lal A, Liedgens H. Validity and responsiveness of EuroQol-5 dimension (EQ-5D) versus Short Form-6 dimension (SF-6D) questionnaire in chronic pain. *Health and quality of life outcomes*. 2013;11:110.
99. Jones SH, Thornicroft G, Coffey M, Dunn G. A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1995;166(5):654-9.
100. MEDDRA. MedDRA Maintenance and Support Services Organization. *Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries (SMQs) Version 20.0*. 2017.

101. Dorado P, Caceres M, Pozo-Guisado E, Wong ML, Licinio J, Llerena A. Development of a PCR-based strategy for CYP2D6 genotyping including gene multiplication of worldwide potential use. *BioTechniques*. 2005;39(10 Suppl):S571-4.
102. Naranjo ME, de Andres F, Delgado A, Cobaleda J, Penas-Lledo EM, A LL. High frequency of CYP2D6 ultrarapid metabolizers in Spain: controversy about their misclassification in worldwide population studies. *The pharmacogenomics journal*. 2016;16(5):485-90.
103. Muriel J, Margarit C, Planelles B, Serralta MJ, Puga C, Inda MD, et al. OPRM1 influence on and effectiveness of an individualized treatment plan for prescription opioid use disorder patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018.
104. Muriel J, Margarit C, Barrachina J, Ballester P, Flor A, Morales D, et al. Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2019;124(4):439-48.
105. Fishbain DA, Cole B, Lewis J, Rosomoff HL, Rosomoff RS. What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2008;9(4):444-59.
106. Edlund MJ, Martin BC, Russo JE, DeVries A, Braden JB, Sullivan MD. The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic noncancer pain: the role of opioid prescription. *The Clinical journal of pain*. 2014;30(7):557-64.
107. Roncero C, Sáez-Francás N, Castells X, Casas M. Eficacia y manejo clínico de la buprenorfina. *Trastornos Adictivos*. 2008;10(2):77-87.
108. Ling W, Wesson DR. Clinical efficacy of buprenorphine: comparisons to methadone and placebo. *Drug and alcohol dependence*. 2003;70(2 Suppl):S49-57.
109. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(3):Cd002207.
110. Kleber HD. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2007;9(4):455-70.
111. Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, Malone RM, Perhac JS, Potisek NM, et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC health services research*. 2006;6:46-.
112. Huhn AS, Tompkins DA, Campbell CM, Dunn KE. Individuals with Chronic Pain Who Misuse Prescription Opioids Report Sex-Based Differences in Pain and Opioid Withdrawal. *Pain Medicine*. 2019.
113. Burcher KM, Suprun A, Smith A. Risk Factors for Opioid Use Disorders in Adult Postsurgical Patients. *Cureus*. 2018;10(5):e2611-e.
114. Sarton E, Olofsen E, Romberg R, den Hartigh J, Kest B, Nieuwenhuijs D, et al. Sex differences in morphine analgesia: an experimental study in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1245-54; discussion 6A.
115. Dahan A, Sarton E, Teppema L, Olivevier C. Sex-related differences in the influence of morphine on ventilatory control in humans. *Anesthesiology*. 1998;88(4):903-13.
116. Zun LS, Downey LV, Gossman W, Rosenbaumdagger J, Sussman G. Gender differences in narcotic-induced emesis in the ED. *The American journal of emergency medicine*. 2002;20(3):151-4.

117. Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2003;74(2):102-12.
118. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;329(7456):15-9.
119. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC clinical pharmacology*. 2007;7:9.
120. Franconi F, Campesi I, Occhioni S, Antonini P, Murphy MF. Sex and gender in adverse drug events, addiction, and placebo. *Handbook of experimental pharmacology*. 2012(214):107-26.
121. Ajo R, Segura A, Inda MD, Margarit C, Ballester P, Martinez E, et al. Erectile dysfunction in patients with chronic pain treated with opioids. *Medicina clinica*. 2017;149(2):49-54.
122. Zhang Y, Wang D, Johnson AD, Papp AC, Sadee W. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(38):32618-24.
123. Krosiak T, LaForge KS, Gianotti RJ, Ho A, Nielsen DA, Kreek MJ. The single nucleotide polymorphism A118G alters functional properties of the human mu opioid receptor. *Journal of Neurochemistry*. 2007;103(1):77-87.
124. Befort K, Filliol D, Decaillet FM, Gaveriaux-Ruff C, Hoehe MR, Kieffer BL. A single nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signaling. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(5):3130-7.
125. Fang J, Wang X, He B. Association between Common Genetic Variants in the Opioid Pathway and Smoking Behaviors in Chinese Men. *Behavioral and Brain Functions : BBF*. 2014;10:2-
126. Gong XD, Wang JY, Liu F, Yuan HH, Zhang WY, Guo YH, et al. Gene polymorphisms of OPRM1 A118G and ABCB1 C3435T may influence opioid requirements in Chinese patients with cancer pain. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013;14(5):2937-43.
127. Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters  $\beta$ -endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(16):9608-13.
128. Lotsch J, Zimmermann M, Darimont J, Marx C, Dudziak R, Skarke C, et al. Does the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? *Anesthesiology*. 2002;97(4):814-9.
129. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2002;3(3):159-80.
130. Holzer P. Pharmacology of Opioids and their Effects on Gastrointestinal Function. *Am J Gastroenterol Suppl*. 2014;2:9.
131. Kim E, Choi CB, Kang C, Bae SC. Adverse events in analgesic treatment with tramadol associated with CYP2D6 extensive-metaboliser and OPRM1 high-expression variants. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(10):1889-90.



132. Ren ZY, Xu XQ, Bao YP, He J, Shi L, Deng JH, et al. The impact of genetic variation on sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain physician*. 2015;18(2):131-52.
133. Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvag T, Bhat SV, Skorpen F, Bruera E, et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain*. 2007;130(1-2):25-30.
134. Boiarkina AV, Potapov AL. [Impact of genetic factors on severity of side effects of opioids in patients after major surgical interventions]. *Klinichna khirurgiia*. 2014(5):52-5.
135. Dorte C, Damkier P, Feddersen S, Möller S, Thomsen J, Brasch-Andersen C, et al. The ABCB1, rs9282564, AG and TT Genotypes and the COMT, rs4680, AA Genotype are Less Frequent in Deceased Patients with Opioid Addiction than in Living Patients with Opioid Addiction. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2016;119(4):381-8.
136. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein T, Leeder JS. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2017;19(1):69-76.
137. Cavallari LH, Jeong H, Bress A. Role of cytochrome P450 genotype in the steps toward personalized drug therapy. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2011;4:123-36.
138. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *The New England journal of medicine*. 2004;351(27):2827-31.
139. Park TW, Saitz R, Nelson KP, Xuan Z, Liebschutz JM, Lasser KE. The association between benzodiazepine prescription and aberrant drug-related behaviors in primary care patients receiving opioids for chronic pain. *Substance abuse*. 2016;37(4):516-20.

## 8. ANEXOS

### ANEXO I: PUBLICACIONES



## ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES

Special Issue: *Annals Reports*

ORIGINAL ARTICLE

***OPRM1* influence on and effectiveness of an individualized treatment plan for prescription opioid use disorder patients**

Javier Muriel,<sup>1,2</sup> César Margarit,<sup>1,3</sup> Beatriz Planelles,<sup>1,3</sup> María J. Serralta,<sup>4</sup> Carmen Puga,<sup>1</sup> María-del-Mar Inda,<sup>1</sup> Esperanza Cutillas,<sup>1,3</sup> Domingo Morales,<sup>5</sup> José F. Horga,<sup>6</sup> and Ana M. Peiró<sup>1,3,6</sup>

<sup>1</sup>Neuropharmacology on Pain (NED) Research Group, Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL-FISABIO Foundation), Alicante-General Hospital, Alicante, Spain. <sup>2</sup>Occupational Observatory, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain. <sup>3</sup>Pain Unit, Department of Health of Alicante-General Hospital, Alicante, Spain. <sup>4</sup>Clinical Psychology and Psychiatry Unit, Department of Health of Alicante-General Hospital, Alicante, Spain. <sup>5</sup>Operations Research Centre, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain. <sup>6</sup>Clinical Pharmacology Unit, Department of Health of Alicante-General Hospital, Alicante, Spain

Address for correspondence: Dr Ana M. Peiró, Neuropharmacology on Pain (NED) Research Group, Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL-FISABIO Foundation), Alicante-General Hospital, c/ Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain. peiro\_ana@gva.es

Screening for opioid use disorder should be considered in chronic non-cancer pain (CNCP) patients with long-term use of opioids. The aim of our study was to assess the effectiveness of an individualized treatment plan (ITP) for prescription opioid dependence that included screening of pharmacogenetic markers. An observational prospective study was performed using prescription opioid-dependent CNCP outpatients ( $n = 88$ ). Patients were divided into nonresponders, responders, or high responders according to their response to the ITP. Genotyping of *OPRM1* (A118G), *OPRD1* (T921C), *COMT* (G472A), *ABCB1* (C3435T), and *ARRB2* (C8622T) was performed by real-time PCR. Our ITP achieved a significant reduction of the morphine equivalent daily dose (MEDD) in 64% of responders, including 33% of high responders. Nonopioid medication or buprenorphine use was significantly higher at final versus basal visit. 118-AA *OPRM1* patients required significantly lower MEDD at basal and final visits. Our ITP showed effectiveness and security in reducing MEDD in opioid-dependent patients, with good conversion to buprenorphine that was more pronounced in 118-AA *OPRM1* patients.

**Keywords:** opioid; opioid use disorder; *OPRM1*; pharmacogenetics; chronic pain

**Introduction**

In the past two decades in the Western world, there has been an increasing use of opioids in chronic non-cancer pain (CNCP),<sup>1</sup> reflecting a major shift in the prescribing behaviors of physicians due to many factors, including increased awareness and diagnosis of chronic pain.<sup>2,3</sup> However, abuse<sup>4</sup> and dependence are associated with these high rates of opioid prescriptions.<sup>5,6</sup> Estimates suggest that dependence occurs in approximately 0.2–3% of patients with previous substance abuse history.<sup>7</sup> Underreporting of dependence remains an obstacle in determining its real incidence and is thus not accurately reflected in the information provided to

prescribers in the summary product characteristics (SPCs). This results in only a small proportion of opioid dependence cases being described in the literature, which does not reflect everyday practice.<sup>8</sup>

Data about the side effects of long-term use of opioids continue to be scarce. Only a few randomized controlled trials directly comparing different opioids have been published; however, information about dependence profiles was not included.<sup>9</sup> Moreover, pharmacological pain management typically requires multiple drugs that can present synergistic or adjunctive effects and are usually prescribed at high doses. This overall drug profile is often overlooked and oversimplified in clinical trials.<sup>10</sup>



The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) defines dependence as “a state of adaptation that is manifested by a drug class-specific withdrawal syndrome that can be produced by abrupt cessation of a drug, rapid dose reduction, decreasing blood level of the drug, and/or administration of an antagonist.”<sup>11</sup> Once detected, an opioid tapering individualized treatment plan (ITP) should be applied together with general recommendations that include: monitoring, opioid rotation, discontinuation of therapy, and prevention of opioid adverse drug reactions (ADRs).<sup>12</sup>

Some meta-analyses<sup>13</sup> have been performed to examine the heritability of drug use behavior and the genetic determinants of opioid dependence.<sup>14–16</sup> However, most of the patients have a dual pathology diagnosis as a methadone- or alcohol-addicted population.<sup>17</sup> The evidence from molecular genetic studies continues to be inconclusive; however, at least, three different factor categories have been associated by genome-wide and multigene association studies with vulnerability to developing a specific addiction once self-exposed. These factors are: (1) environmental factors, including cues conditioning, and external stressors and the stress they cause; (2) drug-induced factors that lead to a variety of molecular neurobiological changes resulting in altered behaviors; (3) and genetic factors, which represent approximately 40–60% of the risk of developing an addiction.<sup>18</sup>

In opioid treatments, a high variability in response has often been reported, with 10–30% of patients not responding due to either loss of efficacy or the presence of adverse events (AEs).<sup>19,20</sup> Recently, it has been demonstrated that some single nucleotide polymorphisms (SNPs) in key genes can play an important role in the interaction, distribution, and/or elimination of opioid drugs. Opioid receptor mu 1 (*OPRM1*) is the main target for opioid molecules. The most studied SNP in *OPRM1* is A118G (rs21799971), which leads to the loss of an N-glycosylation site in the extracellular region of the receptor.<sup>21</sup> Some studies have pointed out that carriers of the G allele required higher morphine or fentanyl doses to reach analgesia.<sup>22,23</sup> Other genes studied in this field encode for different opioid receptors (*OPRD1*), drug transporters (*ABCBI*), catecholamine degradation proteins (*COMT*), or for arrestin beta-2 (*ARRB2*), a protein that participates in agonist-mediated desensitization of

G protein-coupled receptors and causes specific dampening of cellular responses to stimuli.

The present study was undertaken to (1) demonstrate the effectiveness of an ITP in prescription opioid-dependent patients; (2) analyze the pharmacological pain therapy safety profile in ambulatory Pain Unit patients, including dependence behavior and their response to the ITP; and (3) assess genetic factors that predict response to the ITP. In doing so, we wish to fill the current gaps in the literature and suggest practical ways in which clinicians could optimize opioid use in CNCP.

## Materials and methods

### Study design

An observational prospective study of prescription opioid dependence was conducted during 30 months, from May 2013 to December 2015, on CNCP patients receiving long-term opioid treatment at the pain unit of Alicante General Hospital and who were included sequentially by chronological order of visit. The study was approved by the Ethics Committee of Alicante Department of Health-General Hospital. Once the aim and confidentiality of the information obtained was explained to the patients and informed consent was obtained, the questionnaires were self-administered.

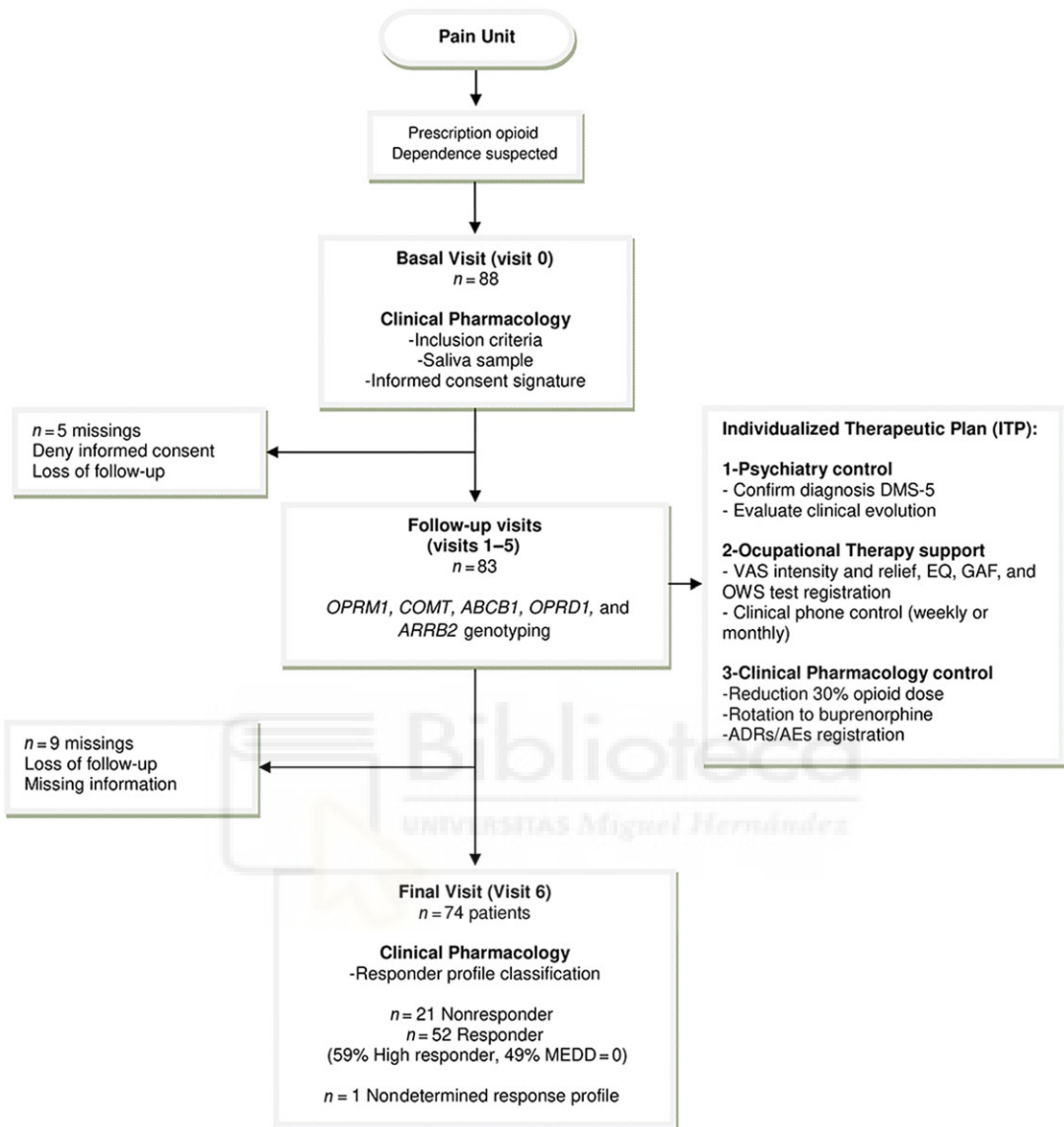
### Participants

A total of 88 participants from our hospital or surrounding areas that attended the pain unit were included in the study. Inclusion criteria were patients over 18 years old with CNCP, long-term use of opioids (>6 months), and a clinical profile indicating possible dependence behavior. To be included in the study, a diagnosis of prescription opioid dependence was performed according to DSM-5 diagnostic criteria.<sup>11</sup> Patients under 18 years old with oncologic pain or any psychiatric disorders that could interfere with the proper development of the study were excluded.

### Individualized treatment plan

All prescription opioid-dependent patients followed an opioid tapering ITP in six clinical visits (basal, 1 week, 2 weeks, 1 month, 3 months, and at 6 months as final visit) that was designed, established, and executed according to national and international guidelines (Fig. 1).<sup>24</sup>

Four physicians (two anesthesiologists, one clinical pharmacologist, and one psychiatrist), one



**Figure 1.** Study flowchart from basal to final individualized treatment plan (ITP) visits. VAS, visual analog scale; EQ, EuroQol quality of life scale; GAF, global assessment of functioning scale; OWS, opiate withdrawal scale; ADRs, adverse drug reactions; AEs, adverse events; MEDD, morphine equivalent daily dose.

nurse, and one occupational therapist trained in pain management assessed the patients.

All patients from the Pain Unit with potential abuse or misuse of opioids were directed to a clinical pharmacologist. At the basal visit, a clinical interview was performed to evaluate physical health, drug use, and medical history. Patients were informed of the goals of the study and informed consent was obtained. The same day, a psychiatrist per-

formed the diagnosis of prescription opioid use disorder. Opioid rotation to tramadol/buprenorphine together with the tapering process (progressive withdrawal of rapid release opioids, rotation to buprenorphine/tramadol with opioid dose reduction, and pharmacological review for withdrawal of medication) then began. All clinical visits included psychiatric monitoring (personality analysis, risk behavior assessment, and medication use for

psychiatric symptoms if required), opioid rotation, or tapering control. Patients were closely followed in order to prevent opiate abstinence syndrome (OAS) or any other event associated with the discontinuation procedure (nervousness, insomnia, anxiety, gastrointestinal, among others) and individualized interventions were incorporated to palliate them. Furthermore, weekly control of all the patients was performed by an occupational therapist throughout the phone.

All questionnaires were compiled at each visit. At the end of the study, patients were categorized as nonresponder if (1) the patient dropped out of the ITP, (2) the diagnosis of prescription opioid dependence persisted according to DSM-5 criteria, (3) aberrant opioid use behavior persisted, or (4) the patient did not achieve at least a 30% reduction of the morphine equivalent daily dose (MEDD). The rest of the patients not fitting the nonresponder criteria were then categorized as responders. Within the responder group, a high responder subgroup was defined as patients who achieved a reduction of more than 50% of basal MEDD.

### Data collected

All patients were interviewed at the first visit to collect demographic information and pain history (e.g., number of years with pain, pain location, and current pain medication).

Validated scales and questionnaires completed at each visit were used to evaluate the clinical situation for each patient. Pain intensity and relief were measured using the visual analog scale (VAS).<sup>25</sup> Both consist of a 100 mm horizontal line ranging from 0 (lowest) to 100 mm (highest), where the patient points on the line the intensity of pain or relief, respectively, that he or she feels. Quality of life was evaluated through the VAS-EuroQol Scale that consists of a 100 mm vertical line from 0 (the worst imaginable health status) to 100 mm (the best imaginable), where the patient points to his or her actual health status.<sup>26</sup>

OAS was evaluated using the validated opiate withdrawal scale, which is a questionnaire composed of 32 characteristic signs and symptoms common in opioid withdrawal patients.<sup>27</sup> Each item is rated as 0 (absent), 1 (mild), 2 (moderate), or 3 (severe), depending on the degree manifested by the patient. Final scores range between 0 and 96 points, in increasing order of severity.

A global assessment of functioning was used to evaluate the psychological, social, and occupational functioning of the participants, excluding the activity alterations caused by physical limitations. It provides a score from 0 to 100 according to the global activity of the patient, with higher scores meaning a better level of activity and life.<sup>28</sup>

### Drug use and adverse events

Analgesic (simple analgesics, tramadol, opioids, and adjuvants) use was obtained from the institution's electronic prescribing application. As the number of available opioid medications is increasing, it is necessary when comparing patients taking different agents to compare equivalent morphine doses. For this purpose, oral MEDD for the different opioids taken by a single patient was estimated using available references.<sup>29</sup> Use of gabapentin, pregabalin, duloxetine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, other analgesics, or benzodiazepine was also registered.

To collect patients' AEs, a questionnaire with the list of the most frequent ADRs (selected according to opioid's SPC frequency as "very common" and "common")<sup>30</sup> and a blank field to add any other AEs was developed. In addition, all ADRs<sup>31</sup> related to the pharmacological pain treatment were collected and classified by the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, version 20.0) and Preferred Term.

### Genotyping

Participants were genotyped for the following gene polymorphisms: *OPRM1* (A118G, rs1799971), *OPRD1* (T921C, rs2234918), *COMT* (G472A, rs4680), *ABCB1* (C3435T, rs1045642), and *ARRB2* (C8622T, rs1045280).

Approximately 2 mL of saliva was collected in PBS-containing tubes. Genomic DNA was extracted with E.N.Z.A. Forensic DNA Kit (Omega bio-tek) was used according to manufacturer's instructions. Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) analysis was used for the identification of the *OPRM1* rs1799971, *OPRD1* rs2234918, *COMT* rs4680, *ABCB1* rs1045642, and *ARRB2* rs1045280 gene polymorphisms. All PCR amplifications were carried out in an RT-PCR Rotor Gene Q (Qiagen) using specific TaqMan MGB<sup>®</sup> probes (Applied Biosystems). Amplification parameters were as follows: pre-PCR 30 s at 60 °C, followed by 10 min initial denaturation at 95 °C, 45 cycles for 15 s at

95 °C, 60 s at 60 °C, and 30 s of final extension at 72 °C.

### Statistical analyses

Quantitative parametric data are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD), while median and interquartile range (IQR) were used for nonparametric data. The symbol “ $\Delta$ ” was used to point out value differences from basal to final visit. Comparisons for quantitative or categorical data between two groups were conducted using independent *t*-tests or chi-square ( $\chi^2$ ) tests (or Fischer exact test), respectively.

Observed gene frequencies were compared to what were expected using the  $\chi^2$  goodness-of-fit test and the Hardy–Weinberg proportion. Due to the low number of homozygotes for some polymorphisms, patients were grouped for analyses as carriers or noncarriers, where carriers are defined as participants who tested positive for the presence of the allelic variants (dominant model).

To estimate the risk for responding associated with *OPRM1* A118G, *COMT* G472A, *ABCBI* C3435T, *OPRD1* T921C, and *ARRB2* C8622T, the odds ratio (OR) was calculated using logistic regression analysis before and after adjustment for other factors (age, sex, and MEDD). For interaction analyses, genotypes were also classified into dichotomous variables according to dominant models. Effect sizes were calculated for all the comparisons. For the *t*-test analyses, Cohen’s *d* and Hedge’s *g* values were calculated. For the  $\chi^2$  and Fisher’s exact tests, the OR and 95% confidence interval (95% CI) are provided. For the different regression analyses, *f*<sup>2</sup> and *R*<sup>2</sup> values are given. A *P* value < 0.05 was considered statistically significant. In all cases, multiple testing was adjusted using Bonferroni’s correction. All statistical analyses were carried out with the R software (version 3.2.0).

### Results

Throughout the 30-month study period, a total of 2744 pain patients were nursed at our Pain Unit, of which 80% presented CNCP and 86% of them were under opioid treatment. A total of 88 out of 1887 CNCP patients under long-term opioid treatment were diagnosed for prescription opioid dependence by DSM-5 criteria. Data were not collected from five patients due to several reasons (refused to participate in the study, dropped out, did not understand

the questionnaires, or similar). Figure 1 shows the flowchart from the basal visit to the final visit at 6 months.

Study participant characteristics were representative of patients who are typically seen at our hospital Pain Unit. According to the criteria detailed in the Methods, 64% of the patients were categorized as responders and 30% as nonresponders. Six percent of patients could not be categorized due to lack of information. In the nonresponders group, 70% did not reach a 30% reduction of MEDD and 21% presented persistent aberrant opioid use behavior. The remaining 9% presented unavailable data from basal or final MEDD but were categorized as nonresponders by clinical criteria. In the responder group, 52% of the patients achieved an MEDD reduction greater than 50% and were categorized as high responders. Also, a total of 45% achieved opioid tapering before the end of the ITP (mean  $\pm$  SD, 3  $\pm$  2 months).

### Descriptive and clinical data

A summary of the descriptive, clinical, and pharmacological data of the study participants is presented in Tables 1 and 2. Patients (53  $\pm$  13 years old, 64% females, 100% Caucasian) presented a moderate pain intensity (55  $\pm$  27 mm), low pain relief (39  $\pm$  30 mm), and moderate quality of life (47  $\pm$  23 mm) and functionality (71  $\pm$  15 scores). None of them showed OAS (32  $\pm$  19 scores).

At the end of the ITP, pain intensity was significantly lower in responders versus nonresponders (50  $\pm$  30 versus 66  $\pm$  23 mm, *P* = 0.027, *d* = 0.601, *g* = 0.561). No differences between the responder and nonresponder groups were found for pain relief, quality of life, functionality, and OAS.

The high responder group presented significantly lower pain intensity (40  $\pm$  31 versus 63  $\pm$  22 mm, *P* = 0.011, *d* = 0.852, *g* = 0.818), higher quality of life (52  $\pm$  21 versus 33  $\pm$  15 mm, *P* = 0.009, *d* = 0.898, *g* = 0.853), and lower OAS (25  $\pm$  18 versus 43  $\pm$  16 scores, *P* = 0.008, *d* = 1.066, *g* = 1.022) relative to the rest of the responders at the final visit (Table 2). No other clinical differences were found in each group.

### Pharmacological data

A summary of pharmacological data is presented in Tables 1 and 2. Basal MEDD was 167  $\pm$  179 mg/day, with most patients under fentanyl (37%) or oxycodone (18%) treatment. Other analgesics

**Table 1.** Descriptive characteristics, clinical variables, and medication use

	Total population		Nonresponder		Responder	
	Basal visit (n = 83)	Final visit (n = 74)	Basal visit (n = 25)	Final visit (n = 21)	Basal visit (n = 53)	Final visit (n = 52)
Age (years)	53 ± 13	50 ± 15	54 ± 12			
Gender (% female)	64%	52%	66%			
VAS intensity (mm)	55 ± 27	54 ± 29	61 ± 23	<b>66 ± 23<sup>#</sup></b>	53 ± 27	<b>50 ± 30<sup>#</sup></b>
VAS relief (mm)	39 ± 30	40 ± 30	31 ± 25	29 ± 24	44 ± 32	44 ± 32
EQ (mm)	47 ± 23	46 ± 23	43 ± 22	40 ± 26	49 ± 23	48 ± 21
OWS (scores)	32 ± 19	33 ± 21	36 ± 22	35 ± 26	30 ± 18	32 ± 20
GAF (scores)	71 ± 15	69 ± 14	68 ± 13	67 ± 13	73 ± 16	70 ± 15
MEDD (mg/day)	<b>167 ± 179<sup>*</sup></b>	<b>87 ± 104<sup>*</sup></b>	193 ± 172	<b>176 ± 121<sup>##</sup></b>	<b>128 ± 118<sup>*</sup></b>	<b>50 ± 69<sup>*,##</sup></b>
Pain medication (%)						
Without opioids or with buprenorphine	<b>22<sup>**</sup></b>	<b>65<sup>**</sup></b>	26	<b>29<sup>##</sup></b>	<b>20<sup>**</sup></b>	<b>82<sup>**##</sup></b>
Fentanyl transdermal	<b>37<sup>**</sup></b>	<b>11<sup>**</sup></b>	44	<b>29<sup>##</sup></b>	<b>35<sup>**</sup></b>	<b>4<sup>**##</sup></b>
Hydromorphone	0	3	0	10	0	0
Morphine	4	7	0	5	7	8
Oxycodone	3	1	4	5	2	0
Oxycodone/naloxone	<b>18<sup>*</sup></b>	<b>4<sup>*</sup></b>	17	10	<b>17<sup>*</sup></b>	<b>0<sup>*</sup></b>
Tapentadol	16	8.5	9	14	20	6
Other analgesics	<b>22<sup>*</sup></b>	<b>6<sup>*</sup></b>	27	5	19	6
NSAIDs	6	1	9	5	5	0
Tramadol/paracetamol	15	25	18	14	17	29
Tramadol	24	33	43	35	17	31
Coadjuvants (%)						
Pregabalin	<b>39<sup>**</sup></b>	<b>10<sup>**</sup></b>	<b>50<sup>*</sup></b>	<b>5<sup>*</sup></b>	<b>36<sup>*</sup></b>	<b>13<sup>*</sup></b>
Gabapentine	<b>26<sup>*</sup></b>	<b>45<sup>*</sup></b>	29	57	20	39
Duloxetine	30	29	42	33	29	27
Benzodiazepine	36	34	46	<b>57<sup>#</sup></b>	24	<b>23<sup>#</sup></b>

<sup>\*</sup>*P* < 0.050 is in bold font, <sup>\*\*</sup>*P* < 0.001 for basal versus final visit.

<sup>#</sup>*P* < 0.050 is in bold font, <sup>##</sup>*P* < 0.001 for basal nonresponder versus basal responder or final nonresponder versus final responder.

NOTE: Data are presented as mean ± standard deviation or as percentage (%).

VAS, visual analog scale (0–100 mm); EQ, VAS EuroQol scale (0–100 mm); OWS, opiate withdrawal scale (0–96 scores); GAF, global assessment of functioning (0–100 scores); MEDD, morphine equivalent daily dose (mg/day); SD, standard deviation; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

(tramadol, benzodiazepines, anticonvulsants, and/or duloxetine) were prescribed in more than 20% of the patients.

After 6 months of the ITP, MEDD was significantly reduced to 87 ± 104 mg/day (*P* = 0.007, *d* = 0.556, *g* = 0.584) and the percentage of patients using buprenorphine or nonopioid medication was significantly higher (22% versus 65%, *P* < 0.001, OR = 0.111, 95% CI = 0.049–0.250). Furthermore, upon ITP, the percentage of patients using gabapentin was higher (26% versus 45%, *P* = 0.047, OR = 0.417, 95% CI = 0.182–0.952), while there was a decrease in the percentage of patients using fentanyl (37% versus 11%, *P* < 0.001, OR = 4.622, 95% CI = 1.925–11.10), oxycodone (18% versus 4%, *P* = 0.015, OR = 4.911, 95% CI = 1.335–18.07), other simple analgesics (22% versus 6% *P* = 0.020, OR = 4.714, 95% CI = 1.312–16.94), or pregabalin

(39% versus 10%, *P* = 0.001, OR = 5.667, 95% CI = 2.080–15.45) (Table 1).

Basal MEDD was similar between the responder and nonresponder groups. However, the prescribed MEDD was significantly reduced after ITP in the responder group and was significantly lower versus nonresponders at final visit (50 ± 69 versus 176 ± 121 mg/day, *P* < 0.001, *d* = 1.276, *g* = 1.420, respectively). As expected, high responders showed the lowest MEDD at the final visit (15 ± 36 mg/day, *P* < 0.001, *d* = 1.628, *g* = 1.711).

Also, responders showed a significantly higher of use of nonopioid treatment or buprenorphine than nonresponders (82% versus 29%, *P* < 0.001, OR = 0.090, 95% CI = 0.027–0.296), reducing the use of fentanyl by 25% and the use of benzodiazepines at final visit by 34%. The use of pregabalin was significantly lower at the end of the ITP in both



**Table 2.** Descriptive characteristics, clinical variables, and medication use between normal and high responders at final visit

Individualized treatment plan			
Final visit (Mean $\pm$ SD)	Normal responder ( $n = 18$ )	High responder ( $n = 27$ )	<i>P</i> value
Age (years)	57 $\pm$ 12	53 $\pm$ 12	0.264
Gender (% female)	61	70	0.538
VAS intensity (mm)	<b>63 <math>\pm</math> 22*</b>	<b>40 <math>\pm</math> 31*</b>	<b>0.011*</b>
VAS relief (mm)	36 $\pm$ 26	45 $\pm$ 34	0.344
EQ (mm)	<b>35 <math>\pm</math> 15*</b>	<b>52 <math>\pm</math> 21*</b>	<b>0.009*</b>
OWS (scores)	<b>43 <math>\pm</math> 16*</b>	<b>25 <math>\pm</math> 18*</b>	<b>0.008*</b>
GAF (scores)	66 $\pm$ 14	74 $\pm$ 14	0.145
MEDD (mg/day)	<b>109 <math>\pm</math> 73*</b>	<b>15 <math>\pm</math> 36*</b>	<b>&lt; 0.001*</b>

\*  $P < 0.050$  is in bold font.

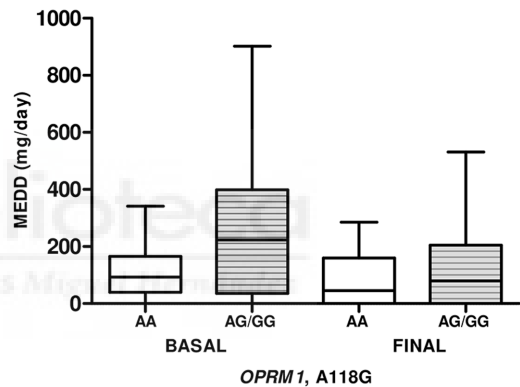
VAS, visual analog scale (0–100 mm); EQ, VAS EuroQol scale (0–100 mm); OWS, opiate withdrawal scale (0–96 scores); GAF, global assessment of functioning (0–100 scores); AEs, adverse events; MEDD, morphine equivalent daily dose (mg/day); SD, standard deviation.

the responders ( $\Delta 23\%$ ,  $P = 0.032$ , OR = 3.844, 95% CI = 1.177–12.56) and nonresponders ( $\Delta 45\%$ ,  $P = 0.005$ , OR = 20.00, 95% CI = 1.994–200.6).

#### Drug use and adverse events reported by patients

A summary of AEs reported by patients is presented in Table 3. Patients reported a total of 1665 AEs among 359 total visits of the study, with a median of 6.5 (IQR: 4–9) AEs per patient. The most common AEs reported at baseline were dry mouth (66% of the patients), sleep disruption (53%), constipation (51%), and depression (50%). No significant differences were found in the distribution and total number of AEs reported between the total population, responders, and non-responders at the basal and final visits. However, high responders presented a significant reduction at final visit in constipation ( $P = 0.027$ , OR = 6.400, 95% CI = 1.338–30.62), drowsiness ( $P = 0.014$ , OR = 7.500, 95% CI = 1.493–37.67), depression ( $P = 0.032$ , OR = 6.667, 95% CI = 1.376–32.29), nausea ( $P = 0.002$ , OR = 30.00, 95% CI = 2.793–322.3), vomiting ( $P = 0.001$ , OR = 52.56, 95% CI = 2.442–1131), sexual disturbance ( $P = 0.008$ , OR = 5.042, 95% CI = 1.562–16.27), and total number of AEs ( $P = 0.036$ ,  $d = 0.710$ ,  $g = 0.714$ ) compared to the rest of responders (Table 3).

A total of 14% of the patients presented a suspected ADR during the study follow-up, without any significant differences between responder and nonresponder groups (12% versus 17%,  $P = 0.742$ ).



**Figure 2.** Morphine equivalent daily dose (MEDD) requirement at basal and final individualized treatment plan (ITP) visits, according to the *OPRM1* A118G genotype. Error bar, minimum to maximum.

#### Genotype

Genotypic and allelic frequencies are presented in Table S1 (online only). All the polymorphisms analyzed were in Hardy–Weinberg equilibrium, with the exception of the *ARRB2* gene. The minor allele frequencies were: 15% for 118G ( $P = 1.000$ ); 54% for 472A ( $P = 0.639$ ); 52% for 3435T ( $P = 0.486$ ); 47% for 921C ( $P = 0.639$ ); and 50% for 8622T ( $P = 0.000$ ).

MEDDs related to different *OPRM1* genetic models at the basal and final visits are shown in Figure 2 and Table 4. In the total population, a need for an increased MEDD was observed in patients carrying the *OPRM1* G allele. No other influence was found for any other polymorphism in our study.

**Table 3.** Adverse events reported by patients related to long-term use of opioids

AEs (%)	Total population		Nonresponder	Responder			P value Normal versus high
	Basal	Final		Total Final	Normal Final	High Final	
Constipation	51	45	58	43	<b>67*</b>	<b>24*</b>	<b>0.027*</b>
Dry mouth	66	66	77	64	78	57	0.419
Drowsiness	39	48	55	45	<b>75*</b>	<b>29*</b>	<b>0.014*</b>
Sleep disruption	53	57	54	60	58	67	0.716
Dizziness	36	30	25	30	50	19	0.105
Nervousness	44	52	67	49	50	57	1.000
Sexual disturbance	32	30	27	32	<b>58*</b>	<b>21*</b>	<b>0.008*</b>
Nausea	24	22	17	24	<b>60*</b>	<b>5*</b>	<b>0.002*</b>
Depression	50	54	69	50	<b>77*</b>	<b>33*</b>	<b>0.032*</b>
Dry skin	44	49	73	43	56	38	0.443
Weight change	38	34	25	38	40	33	1.000
Headache	36	44	46	45	55	43	0.712
Vomiting	14	12.5	0	17	<b>56*</b>	<b>0*</b>	<b>0.001*</b>
Itching	42	35	46	32	50	29	0.423
Redness	16	15	18	14	0	19	0.287
Edema	10	19	9	22	22	14	0.622
Loss of appetite	30	31	27	32	50	29	0.423
Total AEs mean $\pm$ SD	6.5 $\pm$ 3.8	6.3 $\pm$ 3.7	6.9 $\pm$ 3.8	6.2 $\pm$ 3.7	<b>7.7 <math>\pm</math> 3.8*</b>	<b>5.3 <math>\pm</math> 2.9*</b>	<b>0.036*</b>

\*  $P < 0.050$  is in bold font.

AEs, adverse events; SD, standard deviation.

Further analysis of MEDD requirement and *OPRM1* genotype according to different genetic models was performed. A need for increased MEDD in A/G–G/G relative to A/A was found in the dominant model ( $P = 0.018$ ,  $d = 0.690$ ,  $g = 0.737$ ) and in A/G relative to A/A–G/G in the overdominant model ( $P = 0.020$ ,  $d = 0.669$ ,  $g = 0.731$ ) at the basal visit. MEDD increased with the number of G alleles, at a 95% CI. In the same way, at the final visit, the codominant model showed a need for increased MEDD in the A/G and G/G genotypes relative to A/A ( $P = 0.032$ ,  $R^2 = 0.097$ ). In the recessive model, the G/G genotype required a higher MEDD relative to A/A–A/G ( $P = 0.032$ ). In a binary logistic regression analysis, the *118G* allele was not associated with a risk for being responder, before or after adjustment for age and sex ( $P = 0.166$ , 95% CI =  $-1.741$  to  $0.306$ ), nor for being a high responder ( $P = 0.089$ , 95% CI =  $-2.262$  to  $0.106$ ).

### Influence on OAS

A linear regression of the descriptive, clinical, and genotypic parameters performed at the final visit is presented in Table 5 and Table S2 (online only). Linear regression analysis showed a positive sig-

nificant association of OAS with pain intensity ( $P = 0.001$ ,  $f^2 = 0.316$ ), and a negative association with pain relief ( $P = 0.002$ ,  $f^2 = 0.266$ ), quality of life ( $P < 0.001$ ,  $f^2 = 0.631$ ), and functionality ( $P < 0.001$ ,  $f^2 = 0.399$ ) in the total population and in the responder group, but not with MEDD, age, gender, or genotype (Table 5).

In a multiple regression analysis, a significant association between OAS and quality of life was found in the total population ( $P = 0.005$ ) and responders ( $P = 0.023$ ) (Table S2, online only).

### Discussion

This study shows that our ITP achieved a significant reduction of MEDD requirement in opioid-dependent patients without inducing OAS, while keeping a moderate pain intensity, relief, quality of life, and functionality. At the final visit, the use of nonopioid medication or buprenorphine was significantly higher in ITP responders than in nonresponders, with a better tolerability profile in high responder patients.

Opioids are not considered first-line medications for the treatment of CNCP. However, when

**Table 4.** Morphine equivalent daily dose (MEDD) at basal and final individualized treatment plan (ITP) visits, as related to different *OPRM1* genetic models

Individualized treatment plan	Basal visit			Final visit (6 months)		
	<i>n</i>	MEDD (mg/day) (mean ± SE)	<i>P</i> value	<i>n</i>	MEDD (mg/day) (mean ± SE)	<i>P</i> value
<i>OPRM1</i>						
Codominant						
A/A	27	120 ± 18	0.060	49	73 ± 11	<b>0.032*</b>
A/G	17	249 ± 61		20	114 ± 31	
G/G	1	206 ± 0		1	308 ± 0	
Dominant						
A/A	27	120 ± 18	<b>0.018*</b>	49	73 ± 11	0.064
A/G–G/G	18	247 ± 58		21	123 ± 31	
Recessive						
A/A–A/G	44	170 ± 27	0.846	69	84 ± 12	<b>0.032*</b>
G/G	1	206 ± 0		1	308 ± 0	
Overdominant						
A/A–G/G	28	123 ± 18	<b>0.020*</b>	50	77 ± 12	0.191
A/G	17	249 ± 61		20	114 ± 31	
log-Additive						
0,1,2			<b>0.027*</b>			<b>0.025*</b>

\**P* < 0.05 is in bold font.

SE, standard error.

alternative treatment modalities do not provide adequate analgesia, an opioid trial might be indicated. In this context, screening for dependence should be a part of the complete CNCP care for patients with long-term use of opioids, especially when certain signs or symptoms can suggest a prescription opioid dependence. In certain circumstances, drug-seeking behavior might be due to insufficient analgesia and could be falsely interpreted as addiction.<sup>32</sup> We found a total of 88 patients (4%) with opioid prescription dependence out of 1887 patients treated at the Pain Unit during 30 months, a percentage similar to previous reports.<sup>7</sup>

Due to the need to deal in the real world with outpatients with opioid dependence, we designed a structured ITP as a multidisciplinary method and a drug abuse or misuse screening approach. Pain Unit ambulatory patients presented a diagnosis of prescription opioid dependence with different behavior than for other recreational drug-dependent profiles. Our data showed that once the ITP was completed and the MEDD was reduced 30–50%, pain intensity significantly decreased without presenting OAS, and high responders showed a significantly better tolerability profile, mostly related to a decrease of gastrointestinal (constipation, nausea, and vomiting)

and neurological (drowsiness and depression) AEs. Thus, ITP was effective in improving patient management in terms of achieving a better control of the pharmacological pain therapy, enhancing their health status with less AEs, and better pain control in responder patients.

In one study that used data from a large commercial health plan, long-term opioid versus no opioid prescription was associated with increased risk for diagnosis of opioid abuse or dependence.<sup>33</sup> These rates ranged from 0.7% with low-dose therapy (MEDD of 1–36 mg/day, OR 14.9 (95%CI, 10.4–21.5)) to 6% with high-dose therapy (MEDD ≥120 mg/day, OR 122.5 (CI, 72.8–206.0)), compared with 0.004% with no opioids.<sup>34</sup> Our data for opioid abuse or dependence were similar to the data for high-dose therapy, probably because our basal MEDD was 167 ± 179 mg/day, which is within this high-dose range. In fact, the responder group achieved a significantly lower final MEDD than nonresponders (50 ± 69 versus 176 ± 121 mg/day).

Buprenorphine seemed an appropriate rotation opioid in our ITP. In previous studies, buprenorphine was found to be more effective than clonidine in ameliorating withdrawal symptoms and similar



**Table 5.** Linear regression of descriptive, clinical, and genotype parameters with OWS scores for the total population and nonresponder and responder groups at the last visit

	Total population (n = 74)			Nonresponder (n = 21)			Responder (n = 52)			High responder (n = 27)		
	r Pearson	P value	95% CI, slope	r Pearson	P value	95% CI, slope	r Pearson	P value	95% CI, slope	r Pearson	P value	95% CI, slope
VAS intensity	<b>0.490</b>	<b>0.001*</b>	1.53–5.24	0.432	0.212	–4.76 to 18.30	<b>0.557</b>	<b>0.001*</b>	1.69–5.46	0.390	0.109	–0.62 to 5.54
VAS relief	<b>–0.458</b>	<b>0.002*</b>	–4.70 to –1.18	–0.310	0.384	–10.70 to 4.60	<b>–0.512</b>	<b>0.002*</b>	–4.80 to –1.22	<b>–0.570</b>	<b>0.014*</b>	–5.41 to –0.72
EQ	<b>–0.622</b>	<b>&lt;0.001*</b>	–0.80 to –0.35	–0.504	0.167	–1.24 to 0.26	<b>–0.678</b>	<b>&lt;0.001*</b>	–0.85 to –0.37	<b>–0.578</b>	<b>0.012*</b>	–1.04 to –0.15
GAF	<b>–0.534</b>	<b>&lt;0.001*</b>	–0.80 to –0.35	–0.426	0.219	–2.29 to 0.61	<b>–0.579</b>	<b>&lt;0.001*</b>	–1.12 to –0.37	–0.428	0.087	–1.02 to 0.08
MEDD	0.148 <sup>#</sup>	0.344	–0.05 to 0.08	–0.374 <sup>#</sup>	0.287	–0.04 to 0.14	0.251 <sup>#</sup>	0.160	–0.05 to 0.16	–0.184 <sup>#</sup>	0.464	–0.29 to 0.19
Age	–0.055	0.719	–0.60 to 0.41	–0.157	0.666	–1.76 to 1.19	–0.004	0.982	–0.57 to 0.56	0.013	0.959	–0.78 to 0.82
Gender (male)	0.033	0.832	–11.59 to 14.33	–0.253	0.481	–52.53 to 27.03	0.124	0.479	–9.26 to 19.31	0.052	0.837	–20.57 to 25.07
<i>OPRM1</i> (G allele)	0.156	0.306	–6.59 to 20.52	0.094	0.796	–45.69 to 36.19	0.249	0.149	–4.01 to 25.29	0.380	0.120	–4.74 to 37.53

<sup>#</sup> r of Spearman (instead of Pearson); \* P < 0.050 is in bold font.

VAS, visual analogue scale (0–100 mm); EQ, VAS EuroQol scale (0–100 mm); GAF, global assessment of functioning (0–100 scores); MEDD, morphine equivalent daily dose (mg/day); 95% CI, slope 95% confidence interval.

to methadone, but removing withdrawal symptoms more quickly.<sup>35</sup> However, no randomized trial evaluated opioid abuse, addiction, or related outcomes with long-term opioid therapy versus placebo or nonopioid therapy. In fact, a higher variability exists in the proposed long-term use monitoring systems.<sup>36</sup>

The most studied SNP in the mu opioid receptor is a nucleotide substitution in the N-terminal region of the receptor at position 118 (A118G) that results in the loss of a putative N-glycosylation site. This substitution could lead to alterations in *OPRM1* expression<sup>37</sup> that might confer protection from opioid toxicity.<sup>38,39</sup> A study on mRNA expression in postmortem brain tissue reported a 10-fold reduction in protein levels in subjects carrying the G allele. Furthermore, lower surface receptor expression and decreased forskolin-induced receptor activation have been identified in cell systems expressing the G allele.<sup>40</sup> It seems logical therefore that receptor function will be reduced in subjects with G allele and this might confer protection from opioid toxicity at therapeutic levels. Identification of genetic mutations that alter the functional activity of *OPRM1* might explain interindividual differences in responses in populations with dependence<sup>41,42</sup> and in opioid dose requirements.<sup>22,43</sup> In our population, patients with the 118-AA *OPRM1* genotype required significantly lower MEDD at

basal and final visits, consistent with published data.

Alternatively, sex differences in drug abuse have been shown as an influential factor,<sup>44</sup> with reports of men being between two and three times more likely to have a drug abuse/dependence disorder than females.<sup>45</sup> In our study, females represented 64% of the total population with prescription opioid dependence, similar to the female frequency at the Pain Unit. The response to ITP was similar in both genders. We found that OAS was only influenced by pain, quality of life, and functionality, but not by MEDD, age, genotype, or gender.

Screening for dependence should always be done at the beginning of the treatment. Stratifying patients into risk categories for opioid abuse or dependence would make easier for a clinician to determine individualized treatment strategies.<sup>46</sup> More research is needed to develop improved therapies and treatment routes for optimum pain relief and to prevent the development of central sensitization. Staff meetings could be helpful in establishing treatment goals, facilitating compliance, and coordinating multidisciplinary teams. This information might be useful for identifying and minimizing preventable ADRs, generally enhancing the ability of prescribers to manage opioid in CNCP ADRs more effectively.<sup>3,47</sup>

## Acknowledgments

The respective role and contribution of each author is summarized as follows. Conception and design, C.M. and A.M.P.; administrative support, E.C. and M.M.I.; provision of study materials or patients, C.M., M.J.S., E.C., and A.M.P.; collection and assembly of data, J.M., B.P., and C.P.; data analysis and interpretation, J.M., D.M., and A.M.P.; manuscript writing, J.M., J.F.H., and A.M.P.; final approval of manuscript, all authors. C.M. and A.M.P. accept responsibility for the integrity of the data analyzed. We would like to thank the help received from Olga Alda and Raquel Ajo (pain clinical coordinators), Raquel Martín (pain health care assistant), and Carlos García-Navas (Pharmacy Fellowship). This study has been partially funded by the Spanish Pain Foundation Grant, code BF4-16-02, and the I Research projects FISABIO-Alicante Grant.

## Supporting information

Additional supporting information may be found in the online version of this article.

**Table S1.** Genotype (*OPRM1*, *COMT*, *ABCB1*, *OPRD1*, and *ARRB2*) and allelic frequency in total population.

**Table S2.** Multiple regression from different clinical, demography, and genetic factors with OWS test for total population, nonresponder, responder, and high responder groups at last visit.

## Competing interests

All authors declare no competing interests.

## References

- Dahan, A., F. Overdyk, T. Smith, *et al.* 2013. Pharmacovigilance: a review of opioid-induced respiratory depression in chronic pain patients. *Pain Physician* **16**: E85–E94.
- Gureje, O., M. Von Korff, G.E. Simon, *et al.* 1998. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA* **280**: 147–151.
- Jovey, R.D., J. Ennis, J. Gardner-Nix, *et al.* 2003. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain—a consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain Res. Manag.* **8**(Suppl. A): 3A–28A.
- Savage, S.R., D.E. Joranson, E.C. Covington, *et al.* 2003. Definitions related to the medical use of opioids: evolution towards universal agreement. *J. Pain Symptom Manage.* **26**: 655–667.
- Berna, C., R.J. Kulich & J.P. Rathmell. 2015. Tapering long-term opioid therapy in chronic noncancer pain: evidence and recommendations for everyday practice. *Mayo Clin. Proc.* **90**: 828–842.
- O’Neil, C.K., J.T. Hanlon & Z.A. Marcum. 2012. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* **10**: 331–342.
- Fishbain, D.A., B. Cole, J. Lewis, *et al.* 2008. What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. *Pain Med.* **9**: 444–459.
- Herr, K., M. Titler, P. Fine, *et al.* 2010. Assessing and treating pain in hospices: current state of evidence-based practices. *J. Pain Symptom Manage.* **39**: 803–819.
- Clark, A.J., S.H. Ahmedzai, L.G. Allan, *et al.* 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**: 1419–1428.
- Starck, P.L., G.D. Sherwood, J. Adams-McNeill, *et al.* 2001. Identifying and addressing medical errors in pain mismanagement. *Jt. Comm. J. Qual. Improv.* **27**: 191–199.
- American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Publishing.
- Tatro, D. 1996. *Textbook of Therapeutics, Drug and Disease Management*. Baltimore, MD: William & Wilkins. pp. 33–44.
- Dennis, B.B., M. Bawor, L. Thabane, *et al.* 2014. Impact of ABCB1 and CYP2B6 genetic polymorphisms on methadone metabolism, dose and treatment response in patients with opioid addiction: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **9**: e86114.
- Crabbe, J.C. 2002. Genetic contributions to addiction. *Ann. Rev. Psychol.* **53**: 435–462.
- Lichtermand, D., P. Franke, W. Maier, *et al.* 2000. Pharmacogenomics and addiction to opiates. *Eur. J. Pharmacol.* **410**: 269–279.
- Jones, J.D., R.R. Luba, J.L. Vogelstein, *et al.* 2016. Searching for evidence of genetic mediation of opioid withdrawal by opioid receptor gene polymorphisms. *Am. J. Addict.* **25**: 41–48.
- Coller, J.K., J. Beardsley, J. Bignold, *et al.* 2009. Lack of association between the A118G polymorphism of the mu opioid receptor gene (*OPRM1*) and opioid dependence: a meta-analysis. *Pharmacogenomics Pers. Med.* **2**: 9–19.
- Yuferov, V., O. Levran, D. Proudnikov, *et al.* 2010. Search for genetic markers and functional variants involved in the development of opiate and cocaine addiction and treatment. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1187**: 184–207.
- Kadiev, E., V. Patel, P. Rad, *et al.* 2008. Role of pharmacogenetics in variable response to drugs: focus on opioids. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **4**: 77–91.
- Somogyi, A.A., J.K. Coller & D.T. Barratt. 2015. Pharmacogenetics of opioid response. *Clin. Pharmacol. Ther.* **97**: 125–127.
- Klepstad, P., T.T. Rakvag, S. Kaasa, *et al.* 2004. The 118 A >G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **48**: 1232–1239.

22. Wu, W.D., Y. Wang, Y.M. Fang, *et al.* 2009. Polymorphism of the micro-opioid receptor gene (*OPRM1* 118A>G) affects fentanyl-induced analgesia during anesthesia and recovery. *Mol. Diagn. Ther.* **13**: 331–337.
23. Zhang, W., J.J. Yuan, Q.C. Kan, *et al.* 2011. Study of the *OPRM1* A118G genetic polymorphism associated with post-operative nausea and vomiting induced by fentanyl intravenous analgesia. *Minerva Anesthesiol.* **77**: 33–39.
24. Fernández Miranda, J. 2009. Guía para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. Plan Nacional sobre Drogas (PNSD).
25. McCormack, H.M., D.J. Horne & S. Sheather. 1988. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol. Med.* **18**: 1007–1019.
26. EuroQol Group. 1990. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* **16**: 199–208.
27. Bradley, B.P., M. Gossop, G.T. Phillips, *et al.* 1987. The development of an opiate withdrawal scale (OWS). *Br. J. Addict.* **82**: 1139–1142.
28. Jones, S.H., G. Thornicroft, M. Coffey, *et al.* 1995. A brief mental health outcome scale—reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br. J. Psychiatry* **166**: 654–659.
29. CMS.gov. 2017. Opioid-Morphine-EQ-Conversion-Factors-March-2015.pdf. <https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/Downloads/Opioid-Morphine-EQ-Conversion-Factors-March-2015.pdf>. Accessed in January 2017.
30. Center of Medicines of Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS-CIMA). 2016. <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Accessed in January 2017.
31. Sweetman, S.C. 2009. *Martindale: the Complete Drug Reference*. Pharmaceutical Press.
32. Passik, S.D. & K.L. Kirsh. 2011. Addictions in pain clinics and pain treatment. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1216**: 138–143.
33. Edlund, M.J., B.C. Martin, J.E. Russo, *et al.* 2014. The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic non-cancer pain: the role of opioid prescription. *Clin. J. Pain* **30**: 557.
34. Chou, R., J.A. Turner, E.B. Devine, *et al.* 2015. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann. Intern. Med.* **162**: 276–286.
35. Kleber, H.D. 2007. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues Clin. Neurosci.* **9**: 455–470.
36. Lange, A., K.E. Lasser, Z. Xuan, *et al.* 2015. Variability in opioid prescription monitoring and evidence of aberrant medication taking behaviors in urban safety-net clinics. *Pain* **156**: 335–340.
37. Zhang, Y., D. Wang & A.D. Johnson. 2005. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (*OPRM1*) caused by variant A118G. *J. Biol. Chem.* **280**: 32618–32624.
38. Bond, C., K.S. LaForge, M. Tian, *et al.* 1998. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**: 9608–9613.
39. Lotsch, J., M. Zimmermann, J. Darimont, *et al.* 2002. Does the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? *Anesthesiology* **97**: 814–819.
40. Krosiak, T., K.S. Laforge, R.J. Gianotti, *et al.* 2007. The single nucleotide polymorphism A118G alters functional properties of the human mu opioid receptor. *J. Neurochem.* **103**: 77–87.
41. Befort, K., D. Filliol, F.M. Decailot, *et al.* 2001. A single nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signaling. *J. Biol. Chem.* **276**: 3130–3137.
42. Fang, J., X. Wang & B. He. 2014. Association between common genetic variants in the opioid pathway and smoking behaviors in Chinese men. *Behav. Brain Funct.* **10**: 2.
43. Gong, X.D., J.Y. Wang, F. Liu, *et al.* 2013. Gene polymorphisms of *OPRM1* A118G and *ABCB1* C3435T may influence opioid requirements in Chinese patients with cancer pain. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **14**: 2937–2943.
44. Mague, S.D., C. Isiegas, P. Huang, *et al.* 2009. Mouse model of *OPRM1* (A118G) polymorphism has sex-specific effects on drug-mediated behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**: 10847–10852.
45. Roth, M.E., K.P. Cosgrove & M.E. Carroll. 2004. Sex differences in the vulnerability to drug abuse: a review of preclinical studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **28**: 533–546.
46. Gourlay, D.L., H.A. Heit & A. Almahrezi. 2005. Universal precautions in pain medicine: a rational approach to the treatment of chronic pain. *Pain Med.* **6**: 107–112.
47. Aranaz, J., C. Aibar, J. Vitaller, *et al.* 2005. Estudio Nacional de Efectos Adversos ligados a la Hospitalización (ENEAS). MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO, Madrid.

# Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients

Javier Muriel<sup>1,2</sup> | César Margarit<sup>1,3</sup> | Jordi Barrachina<sup>2</sup> | Pura Ballester<sup>1,2</sup> |  
 Andrea Flor<sup>3</sup> | Domingo Morales<sup>4</sup> | José F. Horga<sup>5</sup> | Eduardo Fernández<sup>6</sup> |  
 Ana M. Peiró<sup>1,3,5</sup>

<sup>1</sup>Neuropharmacology on Pain (NED), Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL-FISABIO Foundation), Alicante, Spain

<sup>2</sup>Occupational Observatory, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain

<sup>3</sup>Pain Unit, Department of Health of Alicante-General Hospital, Alicante, Spain

<sup>4</sup>Operations Research Centre, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain

<sup>5</sup>Clinical Pharmacology Unit, Department of Health of Alicante-General Hospital, Alicante, Spain

<sup>6</sup>Biomedical Neuroengineering Research Group (nBio), Systems Engineering and Automation Department of Miguel Hernandez University, Elche, Spain

## Correspondence

Ana M. Peiró, Neuropharmacology on Pain (NED) Research Group, Alicante-General Hospital, Alicante, Spain.  
 Email: peiro\_ana@gva.es

## Abstract

The threats involved in the long-term opioid treatment of chronic non-cancer pain (CNCP) have increased notably. Strategies to identify at-risk patients are important because there is no clear evidence showing which screening or deprescription programmes are appropriate. Our aim was to evaluate the evidence provided by pharmacogenetics applied to predict an analgesic toxicity profile in prescription opioid use disorder (POUD) patients participating in an opioid deprescription programme. Pharmacogenetic markers were analysed in an observational, prospective deprescription programme for POUD patients (n = 88) treated for CNCP. It consisted of monitoring visits (baseline, follow-up and final), opioid rotation or discontinuation and the recording of adverse events and suspected adverse drug reactions (ADRs). Variants in *OPRM1* (A118G), *ABCB1* (C3435T), *COMT* (G472A), *OPRD1* (T921C) and *ARRB2* (C8622T) genes were tested by real-time PCR. Ethics committee approved the study. Wild-type *OPRM1*-AA genotype carriers reported a significantly higher number of adverse events than *OPRM1*-AG/GG (median [p25-75], 7 [5-11] vs 5 [3-9]), particularly gastrointestinal system events (90% vs 63%) such as nausea (33% vs 0%). Suspected ADRs (affecting 17% of the patients) were three times higher in males than in females (30% vs 11%). The deprescription programme was effective and safe, and it achieved a significant progressive reduction in the morphine equivalent daily dose, strong opioids and other analgesics' use, without causing any changes in pain intensity or opiate abstinence syndrome. *OPRM1* gene polymorphisms could identify the risk of gastrointestinal adverse events in POUD patients. Deprescription programmes including pharmacogenetic analysis should be considered during the follow-up of this population.

## KEYWORDS

adverse events, chronic pain, opioid use disorder, pharmacogenetics, prescription opioids

## 1 | INTRODUCTION AND BACKGROUND

The use of analgesic opioids for the treatment of chronic non-cancer pain (CNCP) has increased notably over the

last few decades. Although clinical guidelines for long-term opioid use have been proposed and implemented into clinical routine, CNCP management remains complex, this being mainly due to the opioid safety profile and to misuse.<sup>1,2</sup> Prescription opioid use disorder (POUD) is



reaching epidemic levels in the United States with high levels of misuse (21%-29%) or dependence (8%-12%).<sup>3</sup> Although the non-medical use of opioids is (still) rare in Europe, as are fatal incidents, vigilance is needed.<sup>4</sup> Healthcare providers must be able to identify factors that predispose certain individuals to the misuse of prescribed opioids and/or overdose.<sup>5</sup> A meta-analysis on the misuse of medication in the EU revealed that prescribed opioids were among the main groups concerned; data on mortality directly linked to their consumption in Europe are still, however, unavailable.<sup>6</sup>

The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) now includes the term opioid use disorder and has established its diagnostic criteria.<sup>7</sup> Once presented, an individualized opioid tapering or deprescription treatment plan should be applied, together with general recommendations that include monitoring, opioid rotation, discontinuation of therapy and prevention of suspected opioid adverse drug reactions (ADRs) or adverse events (AEs).<sup>8,9</sup> At present, there are only limited guidelines for prescribing opioids and other analgesics for CNCP patients. Given the large economic burden of opioid-related ADRs, the most effective strategy may consist of prevention rather than treatment.<sup>10</sup> This is important because, in addition to POUD, other AEs relating to opioids, such as frequent dry mouth, nausea or constipation, may make their use more difficult for CNCP patients. As a consequence, a substantial proportion of patients (22%) may abandon the treatment.<sup>11</sup> This overall drug profile is often overlooked and oversimplified in clinical trials.<sup>12</sup> Understanding this aspect is even more important when POUD is detected, particularly in the context of CNCP patients who are often prescribed several medications for multiple comorbidities and present significant interindividual variability in drug response.<sup>13</sup>

Drug therapy based on individuals' genetic background may help to reduce adverse outcomes.<sup>14</sup> A recent opioid dependence genome-wide association study of 3058 opioid-exposed European Americans strongly implicated risk pathways, providing insights into novel prevention strategies.<sup>15,16</sup> The pain treatment-related genes that have been studied most thoroughly are the opioid receptors such as the  $\mu$ 1-opioid receptor (*OPRM1*, 118A>G) and the catecholamine degradation (*COMT*, 1947G>A) genes, and evidence suggests that both genes may contribute to the variability in morphine analgesia.<sup>17</sup> *OPRD1*, *ABCB1* and *ARRB2* genes have also been associated with methadone dosage requirements,<sup>18</sup> but little is known about CNCP with any other substance dependence.

Our aim was to evaluate the evidence provided by pharmacogenetics (PGx) applied to predict AEs in POUD patients participating in a scheduled opioid deprescription programme in a real-world ambulatory setting.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

### 2.1 | Study design

An observational prospective study was conducted over a period of 30 months, from May 2013 to December 2015, on consecutive POUD patients with CNCP, at the Pain Unit of Alicante General Hospital in Spain. The study was approved by the Ethics Committee Board of Alicante Department of Health-General. Once the aim and confidentiality of the study was explained to the patients, informed consent was obtained and questionnaires were completed by the patients.

### 2.2 | Participants and procedures

The patients were assessed during a baseline visit by four physicians (two anaesthesiologists, one clinical pharmacologist and one psychiatrist), one nurse and one occupational therapist trained in pain management. A total of 88 participants who were from the hospital and surrounding areas, and who were attending the Pain Unit, took part in the study. The criteria to be met by those taking part were as follows: patients >18 years old, with CNCP, long-term use of opioids (>6 months) and clinical evolution indicating possible use disorder behaviour. To be included in the study, diagnosis of POUD was performed by a clinical psychiatrist using DSM-5 diagnostic criteria.<sup>7</sup> Patients <18 years old with oncological pain or psychiatric disorders that could interfere with the completion of the study were excluded.

### 2.3 | Deprescription programme

Clinical interviews were performed to evaluate the physical health, the drug use and medical history of the patients. Patients were then enrolled in a deprescription programme,<sup>9</sup> which consisted of opioid rotation together with a tapering procedure. Physicians took account of the clinical conditions of each individual patient when performing this procedure, but the general procedure was as follows: removal of rapid delivery opioids; rotation to opioid patches (buprenorphine or, as an alternative, fentanyl); opioid dose tapering with the addition of tramadol and the progressive reduction in the buprenorphine dose.

The deprescription programme was ideally structured into a baseline visit, follow-up visits (1, 2 weeks, 1 and 3 months) and a final visit at 6 months. Nevertheless, given that the programme covered a complex population, with a mixture of chronic pain and POUD, the number of visits and the length of the periods of deprescription varied from subject to subject.

Patients were monitored in order to prevent opiate abstinence syndrome (OAS) or any other events associated with

the discontinuation procedure (nervousness, insomnia, anxiety, gastrointestinal disorders, etc.), and individualized intervention was undertaken to prevent such events.<sup>9</sup> In addition, for monitoring purposes, patients received weekly phone calls from an occupational therapist.

## 2.4 | Data collected

Information on demographic metrics (age, sex, ethnicity, body-weight and height) and on pharmacological treatment was collected from the hospital records. Validated scales and questionnaires were self-completed with the support of an expert clinician at each visit.

Pain intensity and relief were assessed using the visual analogue scale (VAS).<sup>19</sup> Both consisted of a 100-mm horizontal line ranging from 0 (lowest) to 100 mm (highest), on which the patients indicated the intensity of pain or relief they experienced, respectively.

The OAS was evaluated using the validated Opiate Withdrawal Scale (OWS). This is a questionnaire comprising 32 characteristic signs and symptoms that are common in opioid withdrawal patients.<sup>20</sup> Each item was rated as 0 (absent), 1 (mild), 2 (moderate) or 3 (severe) indicating the degree to which they were experienced by each patient. The result was obtained from the total of 32 items, producing final scores that ranged from 0 to 96 points: the higher the score the greater the severity.

## 2.5 | Drug use and adverse events

The information on the use of pain medication was obtained from the institution's electronic prescribing application. Opioids were recorded and categorized according to the WHO analgesic ladder. This includes buprenorphine, oxycodone, fentanyl, morphine, hydromorphone and tapentadol as strong opioids and tramadol as a weak opioid. Morphine analgesic equivalent daily doses (MEDD) were calculated.<sup>21</sup> Other analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs were classified as non-opioid analgesics. Neuromodulators including anticonvulsants (pregabalin, gabapentin), antidepressants and anxiolytics (benzodiazepines) were also registered.

An AE was defined as any undesirable event experienced by a patient, regardless of whether this was suspected or not of being attributable to the drug administered. At each visit, subjects were asked whether they had experienced any AEs and their responses were recorded. This was done using a questionnaire comprising a list of the 18 most common events (selected as indicated in the opioid characteristics summary document, with frequencies given as "very common" or "common")<sup>22</sup> and a blank field to enable the patients to add any others. Patients were asked to tick any AEs that had occurred since their

previous medical visit. At the follow-up visits, specific AEs or the use of medication was considered as "present" for the purposes of the analysis, when they were observed in at least 50% of the total follow-up visits performed.

In addition, a clinical interview was undertaken by a physician in the course of each of the visits during the study to determine whether the AEs reported by the patients suggested that ADRs may have occurred. The ADRs were identified when the patient stated that an AE had appeared after a change in the consumption of opioids (usually a new prescription, a rotation of opioids or a change in the dose prescribed), and the causality (between the AE and the medication) was deemed to be reasonable for medical reasons.

All AEs and suspected ADRs relating to the pharmacological treatment of pain were collected and classified using the terminology of the "System Organ Class" and "Preferred Term" by the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, version 20.0).<sup>23</sup>

## 2.6 | Genotyping

Participants were genotyped for the following gene polymorphisms: *OPRM1* (A118G, rs1799971), *COMT* (G472A, rs4680), *ABCB1* (C3435T, rs1045642), *OPRD1* (T921C, rs2234918) and *ARRB2* (C8622T, rs1045280).

Approximately 2 mL of saliva was collected in PBS containing tubes. Genomic DNA was isolated by E.N.Z.A. Forensic DNA Kit (Omega bio-tek) in accordance with the manufacturer's instructions. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). Amplifications were carried out in a RT-PCR Rotor-Gene Q (QIAGEN N.V.) using specific TaqMan probes MGB® (Applied Biosystems). Amplification parameters were as follows: pre-PCR section 30 seconds at 60°C, initial 10 minutes denaturation at 95°C, 45 cycles of 15 seconds at 95°C, 60 seconds at 60°C and 30 seconds final extension at 72°C.

## 2.7 | Statistical analysis

Data distribution was analysed using the Shapiro-Wilk's normality test. Quantitative data were presented as mean  $\pm$  standard error (SE), while median (percentile 25-75, p25-p75) was used for non-parametric data and quantitative discrete variables such as AEs. Categorical data were expressed in percentages.

For non-repeated measurements, comparisons for continuous or categorical data between two groups were conducted using independent Student's *t* test and Mann-Whitney *U* test or Fischer's exact test, respectively.

For repeated-measurement quantitative data analysis, a linear regression mixed model with a random effect

associated to the subject was used. In the case of qualitative data, a logistic regression mixed-model with a random effect associated with the subject was used.

For *OPRM1* A118G, *COMT* G472A, *ABCBI* C3435T, *OPRD1* T921C and *ARRB2* C8622T association analysis, Hardy-Weinberg equilibrium, codominant, dominant, recessive and overdominant models were obtained. Multiple linear regression (quantitative data) and logistic regression (qualitative data) were used to evaluate the influence of covariates. Possible interactions between AEs were analysed employing log-linear models in three-way contingency tables. A  $P < 0.05$  was considered statistically significant. All statistical analyses were carried out with the R 3.2.4 software version.

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Descriptive and clinical data

A summary of clinical, safety and drug prescription data of the subjects is provided in Table 1. These data were obtained over the course of the deprescription programme.

A total of 88 CNCP patients under long-term opioid treatment and diagnosed to have POUD diagnosis by using DSM-5 criteria were included in the programme ( $53 \pm 1$  years of age, 64% females, VAS pain intensity  $55 \pm 3$  mm, 100% Caucasian). Five subjects dropped out because of complete loss of follow-up. The baseline visit was performed in 100% of the subjects and the final visit on 89%. The median (p25-p75) number of follow-up visits was 2 (1-4) per patient. The baseline MEDD was  $167 \pm 26$  mg/d, with patients mostly under strong opioids (95%). Weak opioids, non-opioid analgesics, neuromodulators, antidepressants and/or anxiolytics were being prescribed in more than 20% of cases.

The deprescription programme achieved the following significant and progressive reductions which were seen in the baseline, follow-up and final visits of the POUD patients. These reductions were in the MEDD ( $167 \pm 26$ ,  $112 \pm 12$  and  $87 \pm 12$  mg/d, respectively), the use of strong opioids (95%, 88% and 66%) and in the use of other analgesics (28%, 20% and 7%). This was achieved without a significant difference in OWS scores and with pain intensity being maintained at moderate. Prescribed antidepressants were more frequently seen in follow-up and final visits (53%, 63% and 66%). No differences in other clinical variables or in the use of other prescribed drugs (weak opioids, neuromodulators, antidepressants or anxiolytics) were observed between baseline, follow-up and final visits (Figure 1).

#### 3.2 | Adverse events and suspected adverse drug reactions reported

A summary of the AEs reported by patients in real-world ambulatory visits is provided in Figures 2 and 3.

In the baseline visit, a median of 6 (3-9) AEs/patient was recorded. The most frequent of these were dry mouth (61%), constipation (47%), sleep disruption (47%) and depression (45%). No significant differences between the baseline, follow-up and final visits were identified with regard to the frequency of any AEs (Figure 2). Most frequent AEs classified by system (MedDRA) were gastrointestinal (76%) and psychiatric (76%) disorders (data not shown).

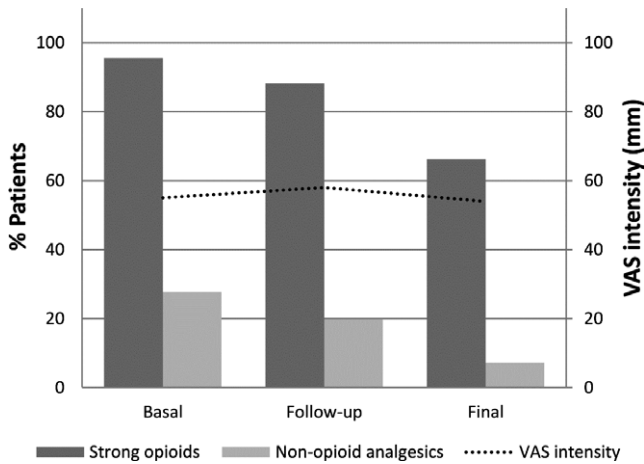
The patients reported a total of 1659 AEs in a total of 359 visits (median of 7 [4-9] EAs/visit). The most frequent AEs classified by system were psychiatric (21%) and gastrointestinal disorders (20%; Figure 3A). Only 17% of the POUD patients presented ADRs during the study. These

**TABLE 1** Clinical and pharmacological data along the deprescription programme

Visits	Baseline	Follow-up	Final	P-value
VAS pain intensity (mean $\pm$ SE, 0-100 mm)	$55 \pm 3$	$58 \pm 3$	$54 \pm 4$	0.866
Total AEs/patient Median (p25-p75)	6 (3-9)	7 (5-10)	6 (4-9)	0.626
MEDD (mean $\pm$ SE, mg/d)	<b><math>167 \pm 26</math></b>	<b><math>112 \pm 12</math></b>	<b><math>87 \pm 12</math></b>	<b>&lt;0.001*</b>
Strong opioids (%)	<b>95</b>	<b>88</b>	<b>66</b>	<b>&lt;0.001*</b>
Weak opioids (%)	36	49	47	0.264
Analgesics (%)	<b>28</b>	<b>20</b>	<b>7</b>	<b>0.002*</b>
Anticonvulsants (%)	56	54	55	0.476
Antidepressants (%)	56	63	66	<b>0.008*</b>
Anxiolytics (%)	36	36	34	0.200

AEs, adverse events; MEDD, morphine equivalent daily dose; P-value, analysis of baseline, follow-up and final visits obtained from linear regression mixed model (quantitative data) and logistic regression mixed-model (qualitative data); p25-p75, percentile 25 to percentile 75; SE, standard error; VAS, visual analogue scale.

\*P-values <0.050 are shown in bold.



**FIGURE 1** Strong opioids and non-opioid analgesics use and pain intensity along the deprescription programme in prescription opioid use disorder patients. A significant reduction (result obtained by logistic regression mixed-model) in patients using strong opioids or non-opioid analgesics was achieved while maintaining a moderate pain intensity. VAS, visual analogue scale (0-100 mm)

were mainly psychiatric (libido alteration) or related to the reproductive systems (erectile dysfunction; Figure 3B).

### 3.3 | The influence of gender

Comparing males with females, response to the deprescription programme was similar and there were no differences with regard to the frequency of AEs. Males did, however, exhibit a significantly higher frequency of skin-related disorders (79% vs 56%,  $P = 0.049$ ) than females, mostly involving itching (62% vs 24%,  $P = 0.035$ ) in the baseline visit and loss of libido (61% vs 24%,  $P = 0.015$ ) in the final visit. The number of suspected ADRs reported during the study was significantly (three times) higher in males than in females (30% vs 11%,  $P = 0.042$ ).

### 3.4 | Analysis of genotype influence

In the baseline visit, the total number of AEs varies significantly among *OPRM1* genotypes as shown in Figure 4. The total number of AEs was higher in *OPRM1* AA carriers who reported almost two more AEs than AG/GG patients (7 [5-11] vs 5 [3-9],  $P = 0.046$ ). In the overdominant model, *COMT*-AA/GG genotypes showed a significantly higher number of AEs/patient (8 [6-11],  $P = 0.026$ ). Multiple linear regression analysis showed no significant influence of MEDD on these results.

Prevalence of nausea (AA = 33%, AG = 0%, GG = 0%,  $P = 0.034$ ) and gastrointestinal AEs (AA = 90%, AG = 67%, GG = 0%  $P = 0.031$ ) varied significantly among *OPRM1* genotypes. Loss of libido (AA = 78%, AG = 18%, GG = 67%,  $P = 0.003$ ) and skin redness

(AA = 22%, AG = 0%, GG = 50%,  $P = 0.003$ ) were found to be less frequent in *COMT*-AG genotype (Figure 5).

In the final visit, the prevalence of vomiting (AA = 67%, AG = 0%, GG = 10%,  $P = 0.003$ ) and sexual dysfunction (AA/GG = 28%, AG = 7%,  $P = 0.040$ ) varied among *COMT* genotypes. Analysis of other polymorphisms showed that *OPRD*-CT genotype was less frequently associated with sexual dysfunction (TT = 46%, CT = 0%, CC = 31%,  $P = 0.001$ ) and reproductive system disorders (TT = 24%, CT = 0%, CC = 45%,  $P = 0.001$ ). In addition, *ARRB2*-TT genotype was found to be less frequently associated with loss of libido (CC = 21%, CT = 79%, TT = 0%,  $P = 0.021$ ), dry skin (CC = 4%, CT = 96%, TT = 0%,  $P = 0.024$ ) and skin system AEs (CC = 60%, CT = 57%, TT = 0%,  $P = 0.027$ ). Logistic regression showed no significant influence of MEDD on these results, except for skin disorders and *ARRB2* genotypes, which were influenced positively by MEDD ( $P = 0.030$ ; Figure S1).

No significant interactions were found between loss of libido with skin redness in the baseline visit and vomiting with sexual dysfunction in the final visit for *COMT* genotypes. Likewise, no interactions were observed between loss of libido with dry skin for *ARRB2* genotypes in the final visit.

After the deprescription programme, *OPRM1*-G mutant allele carriers presented significantly more nausea in the final visit than in the baseline visit ( $P = 0.015$ ). Also, *COMT*-AG genotype presented more skin redness in the final visit ( $P = 0.009$ ) while *COMT*-AA/GG presented less skin redness in the final visit ( $P = 0.007$ ; Figure 2).

## 4 | DISCUSSION

This study suggests that *OPRM1* gene polymorphisms can help us to predict gastrointestinal AEs in POUD patients participating in a scheduled opioid deprescription programme. Variants of key genes in pain, as *OPRM1*, can influence opioid toxicity, with a significantly higher number of AEs in wild-type genotype than allelic variants. This result is important because, while Europe does not face an “opioid epidemic,” addiction to opioids should be considered when using them in CNCP and should therefore be closely monitored.<sup>6</sup> The *OPRM1* gene could therefore help us to evaluate the most frequent opioid AEs: gastrointestinal disorders.

In our study, *OPRM1*-AA genotype showed a significantly higher frequency in gastrointestinal disorders, especially nausea. Interestingly, we had previously found that *OPRM1*-AA patients had lower MEDD requirements for analgesia,<sup>9</sup> suggesting that *OPRM1*-G variant carriers could present a reduced opioid efficacy and a significantly lower

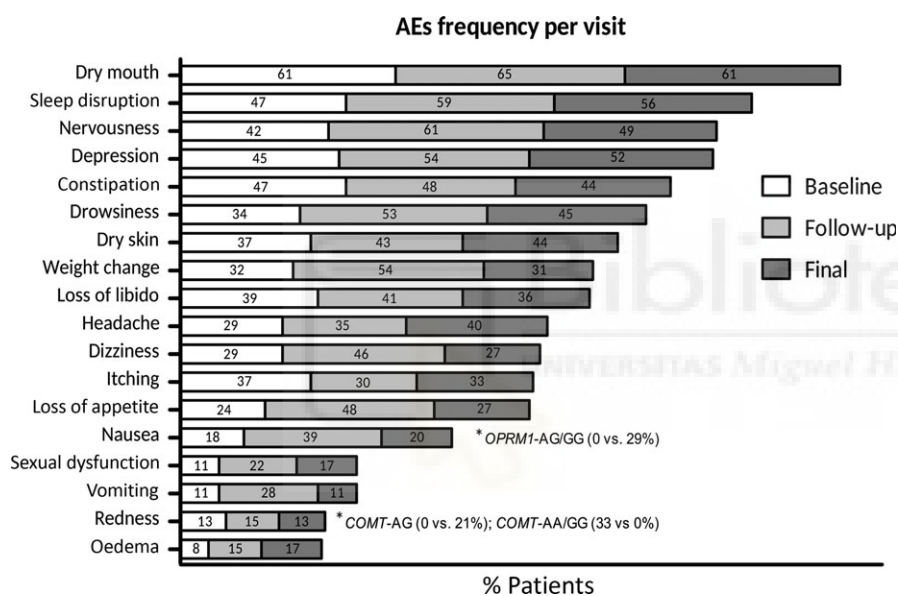


risk of suffering from AEs. Both could be caused by a loss of N-glycosylation site in OPRM1 receptor in *OPRM1-G* carriers.<sup>24</sup> It had previously been suggested that this variant could lead to an increase in MEDD requirements<sup>25</sup> and protection against opioid toxicity at therapeutic levels in *OPRM1-GG* patients.<sup>26</sup>

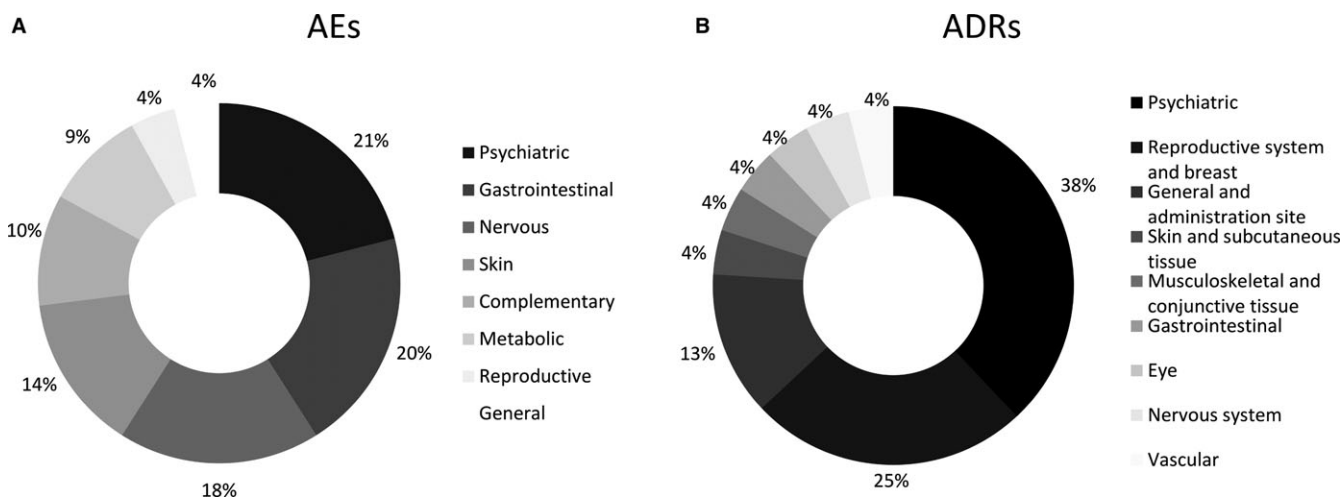
Previous studies suggested that OPRM1 high-expression variants appear to cause a high risk of nausea/vomiting in tramadol treatment.<sup>27</sup> Also, a meta-analysis of 23 studies (n = 5902) indicated that the *OPRM1* A118G variant was the one with the greater influence on pain management in post-operative patients. It has been shown that *OPRM1-G* mutant allele carriers consumed more opioids for analgesia and presented less nausea and vomiting during the first 24 hours.<sup>28</sup> This is similar to our findings.

Together with the opioid toxicity profile, one of the most frequent opioid AEs is constipation. A broad range of peptides with opioid-like effects has been identified in the central nervous system (loss of balance, drowsiness)<sup>29</sup> and peripheral tissues, including the gut (nausea, vomiting). These peptides exert their effects through the opioid receptors with agonism in the gastrointestinal system and can result in nausea, vomiting or constipation as a result of the interruption of both excitatory and inhibitory neural inputs in the musculature tract as well as inhibition of ion and fluid transport.<sup>30</sup>

Related to this effect, catechol-O-methyltransferase (COMT) degrades catecholamines and thus modulates adrenergic, noradrenergic and dopaminergic neuronal transmission. The gene 472A mutant allele variant results in a



**FIGURE 2** Frequency of adverse events (AEs) along the deprescription programme at baseline, follow-up and final visits. Each bar is subdivided by % of patients presenting with the corresponding AE at baseline, follow-up and final visits. Results were obtained by logistic regression mixed-model for repeated data including basal vs final visit for *OPRM1* and *COMT* genotypes. (\*)Significant differences ( $P$ -value <0.05) between baseline and final visit by genotype



**FIGURE 3** Frequency of each affected system with respect to the total affected systems (100%) according to the total number of adverse events (AEs = 905, A) and suspected adverse drug reactions (ADRs = 24, B) registered from the subjects along all the visits of the study

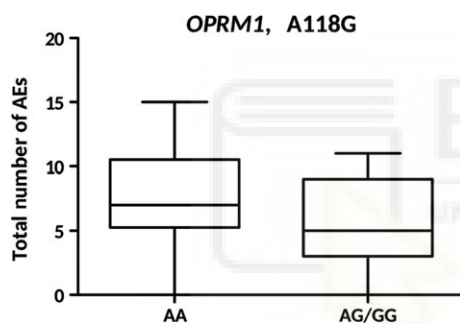
protein with lower associated activity and lower morphine requirements.<sup>31</sup> We found that the frequency of loss of libido and skin redness was lower in *COMT*-AG genotype.<sup>22</sup> In relation to AEs, some evidence exists relating to *COMT* genotype and the appearance of pruritus (1947-GG genotype: 2.9 times more,  $P < 0.05$ )<sup>22</sup> and with acute intoxication in patients with opioid addiction (472-AA genotype).<sup>32</sup> These results were not replicated in our study, although we observed in the baseline visit that skin redness was more frequent in *COMT*-GG patients.

Our results have shown differences in the baseline visit only. This was considered to be the best time to assess AEs because withdrawal symptoms were not present at that time. Once deprescription and the opioid dose reduction had been carried out, no differences were observed among *OPRM1* genotypes. Validation studies would be necessary to assess *OPRM1* as a biomarker in opioid safety.

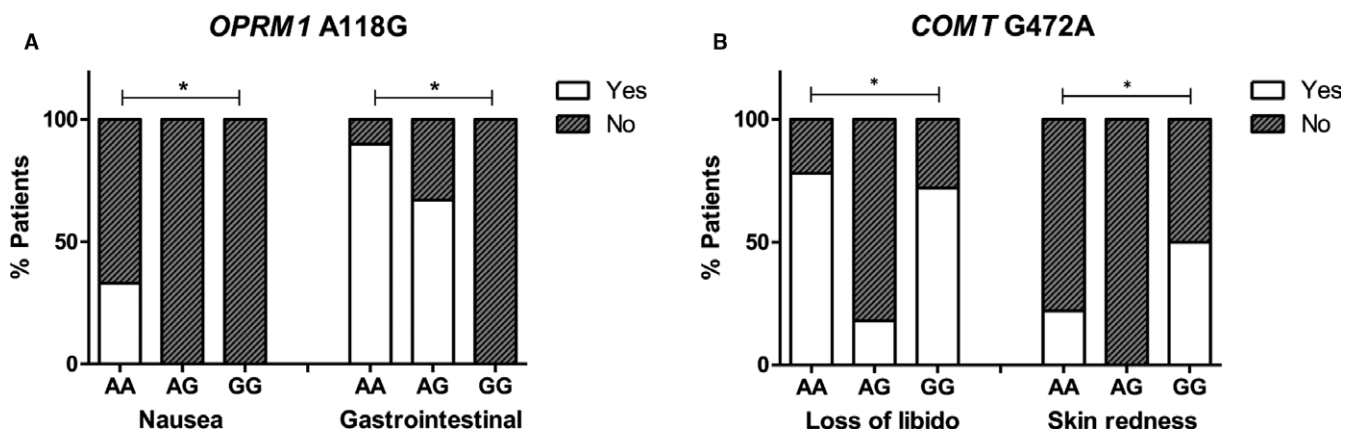
As far as gender differences are concerned, it had previously been shown that women present greater morphine-induced respiratory depression,<sup>33,34</sup> increased negative

feelings as well as more severe nausea and vomiting.<sup>35,36</sup> Our study revealed that the two genders had similar frequencies of the total number of AEs. Nevertheless, skin itching and reproductive AEs were more frequent in males and the number of suspected ADRs was three times higher in males than females. This was rather surprising because, in the general population, women present a 50%-70% higher risk of suspected ADRs than men, and 60% of AE patients admitted at the hospital are females.<sup>37,38</sup> Although the underlying reasons are not clear because women are only included in 38% of human research studies, hormonal factors, differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics may play a significant role.<sup>39</sup> This discrepancy might be explained too much emphasis placed on sexual dysfunction because of a parallel open study of long-term opioid patients in our unit at that time,<sup>40,41</sup> as 67% of males suspected ADRs in our study are loss of libido or erectile dysfunction.

Our findings should be interpreted in the light of some limitations. We have limited understanding of how different genetic markers interact with one another to protect against or exacerbate AEs, particularly in the context of complex and diverse subjects as CNCP POUD patients. With more cases, we might be in a better position to evaluate the predictive value of this panel of candidate genes and to determine whether they might be useful in the prevention of AEs. Functional studies may help to cast light on how these genetic variants may modulate treatment and response to opioid medications. In our study, the prevalence of AEs was based on self-reports made by the patients, without the physician applying a diagnostic test that is often used in other studies. As can be observed, some of the most common opioid-related AEs can be the same or overlap with those produced by the OAS. To minimize the effect of withdrawal period, the analyses of AEs were focused in the baseline visit as withdrawal symptoms had not yet appeared.



**FIGURE 4** Difference in the total number of adverse events (AEs) according to *OPRM1* genotype at baseline visit. *OPRM1*-AA genotype showed a significantly higher total number of AEs (Student's *t* test and multiple linear regression were used)



**FIGURE 5** Difference in the frequency of nausea and gastrointestinal events among *OPRM1* genotypes (A), and in loss of libido and skin redness among *COMT* genotypes (B) in the baseline visit. The prevalence of nausea and gastrointestinal AEs was significantly higher in *OPRM1*-AA genotype at baseline visit. Loss of libido and skin redness were found to be less frequent in *COMT*-AG genotypes at baseline visit. Chi-squared or Fisher's exact tests and logistic regression were used. \*Significant differences ( $P$ -value  $< 0.05$ ) between percentage of patients presenting AEs by genotypes

There were no differences in the number of AEs encountered in the baseline, follow-up and final visits. This surprised us at first because we expected to have fewer AEs with lower opioid doses or avoiding opioid use disorder. It may well be related to the complexity of our population, the persistence of pain and other comorbidities. Furthermore, we observed in the follow-up and final visits that the use of antidepressants increased. Antidepressants and the one that was most frequently prescribed during the study (duloxetine) can lead to AEs that are similar to those caused by opioids, such as weight change and dry mouth. This could (in part) account for the fact that the frequency of AEs did not decrease during the opioid deprescription programme.

Overall, this could mean that patients have reduced their MEDD without changes in pain intensity, abstinence syndrome or their safety profile at short term. In the long run, we do not know whether there would be an improvement in tolerability as the data provided only covered a period of 6 months. In future studies, we will include an extra follow-up period of 6 months after the conclusion of deprescription programme so that we can examine the long-term safety profile. It also should be noted that pain sufferers attending our Pain Unit are complex patients who often exhibit higher levels of psychosocial dysfunction, cognitive difficulties and comorbidities. They usually require polypharmacy, including neuromodulators. It is not therefore possible to associate these AEs exclusively with opioids. This may explain why the total number of AEs did not vary during the course of the study. Nevertheless, the list of AEs given to patients included the most common AEs in opioid therapy. In addition, the main deprescription was performed for opioid drugs, while concomitant use did not decrease significantly. Furthermore, some clinical conditions, such as cognitive difficulties, are more frequent in patients experiencing higher pain intensity levels (VAS ranging between 64 and 71 mm) in patients.<sup>42</sup> Untreated pain itself may therefore pose a greater risk to cognitive dysfunction and cannot always be associated with analgesic prescription AEs, particularly in POUD patients who do not have any other addiction, this being a population which is not usually included in research.

Despite these limitations, our view is that this observational study, which was carried out in a “real-world” Pain Unit may provide useful information.

## 5 | CONCLUSION

The use of opioids to alleviate pain is complicated by the risk of AEs as POUD. PGx may possibly be used to tailor pain medication based on an individual's genetic background, especially in the case of patients who are at risk of

severe AEs. Based on the present data, *OPRM1* genotype seems promising for application in clinical practice for predicting the analgesic toxicity profile in POUD patients, especially in relation to gastrointestinal disorders in a scheduled opioid deprescription programme at ambulatory setting. Future studies should focus on the under-reporting of suspected ADRs in females.

## CONFLICT OF INTEREST

All authors declare no competing interests.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga Alda, Biologist, PhD, Pain Research coordinator, ISABIAL, Alicante, Spain: study design and ethical approval. Raquel Ajo, Pharmacist, PhD, Pain Research coordinator, ISABIAL, Alicante, Spain: prescreening and screening, clinical support training patients to complete questionnaires. Raquel Martín, Pain Nurse assistance, Pain Unit, General Hospital, Alicante, Spain: clinical support training patients to complete questionnaires. Carlos García-Navas, Pharmacist, UMH, Elche, Alicante, Spain: database design. Ana Londoño, MD, PhD, Psychiatry and Clinical Pharmacology, Clinical Pharmacology Unit, General Hospital, Alicante, Spain: patients' psychiatry evaluation and clinical visits support. María-del-Mar Inda, Biologist and Biochemist, PhD, Pain Research coordinator, ISABIAL, Alicante, Spain: paper review.

## REFERENCES

1. Calvo-Falcón R, Torres-Morera L-M. Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico: recomendaciones para una prescripción segura. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24:313-323.
2. Manchikanti L, Helm S 2nd, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):Es9-Es38.
3. Just J, Mücke M, Bleckwenn M. Dependence on prescription opioids: prevention, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(13):213-220.
4. van Amsterdam J, van den Brink W. The misuse of prescription opioids: a threat for Europe? *Curr Drug Abuse Rev*. 2015;8(1):3-14.
5. Campbell CI, Baborik AL, VanVeldhuisen P, Weisner C, Rubinstein AL, Ray GT. Use of a prescription opioid registry to examine opioid misuse and overdose in an integrated health system. *Prev Med*. 2018;110:31-37.
6. Just JM, Bingener L, Bleckwenn M, Schnakenberg R, Weckbecker K. Risk of opioid misuse in chronic non-cancer pain in primary care patients – a cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):92.
7. American Psychiatric Association. ed. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edn. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
8. Tatro D. *Textbook of Therapeutics, Drug and Disease Management*. Baltimore, MD: William & Wilkins; 1996:33-44.

9. Muriel J, Margarit C, Planelles B, Serralta MJ, Puga C, Inda MD, et al. OPRM1 influence on and effectiveness of an individualized treatment plan for prescription opioid use disorder patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; [Epub ahead of print].
10. Kane-Gill SL, Rubin EC, Smithburger PL, Buckley MS, Dasta JF. The cost of opioid-related adverse drug events. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014;28(3):282-293.
11. Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R1046-R1051.
12. Starck PL, Sherwood GD, Adams-McNeill J, Thomas EJ. Identifying and addressing medical errors in pain mismanagement. *Jt Comm J Qual Improv*. 2001;27(4):191-199.
13. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi G, Haddad D, Kodumudi V, Kuruvilla N, et al. Recommendations for substance abuse and pain control in patients with chronic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(4):25.
14. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA*. 2001;286(18):2270-2279.
15. Gelernter J, Kranzler HR, Sherva R, Koesterer R, Almasy L, Zhao H, et al. Genome-wide association study of opioid dependence: multiple associations mapped to calcium and potassium pathways. *Biol Psychiatry*. 2014;76(1):66-74.
16. Cheng Z, Zhou H, Sherva R, Farrer LA, Kranzler HR, Gelernter J. Genome-wide association study identifies a regulatory variant of RGMA associated with opioid dependence in European Americans. *Biol Psychiatry*. 2018;84:762-770.
17. Nielsen LM, Christrup LL, Sato H, Drewes AM, Olesen AE. Genetic influences of OPRM1, OPRD1 and COMT on morphine analgesia in a multi-modal, multi-tissue human experimental pain model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121(1):6-12.
18. Luo R, Li X, Qin S, Luo Z, Luo X, Hu P, et al. Impact of SNP-SNP interaction among ABCB1, ARRB2, DRD1 and OPRD1 on methadone dosage requirement in Han Chinese patients. *Pharmacogenomics*. 2017;18(18):1659-1670.
19. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med*. 1988;18(4):1007-1019.
20. Bradley BP, Gossop M, Phillips GT, Legarda JJ. The development of an Opiate Withdrawal Scale (OWS). *Br J Addict*. 1987;82(10):1139-1142.
21. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*. 2008;8(4):287-313.
22. Boiarkina AV, Potapov AL. Impact of genetic factors on severity of side effects of opioids in patients after major surgical interventions. *Klin Khir*. 2014;5:52-55.
23. Sweetman SC. *Martindale: The Complete Drug Reference*. London, UK: Pharmaceutical Press; 2009.
24. Zhang Y, Wang D, Johnson AD, Papp AC, Sadee W. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *J Biol Chem*. 2005;280(38):32618-32624.
25. Gong XD, Wang JY, Liu F, Yuan HH, Zhang WY, Guo YH, et al. Gene polymorphisms of OPRM1 A118G and ABCB1 C3435T may influence opioid requirements in Chinese patients with cancer pain. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(5):2937-2943.
26. Lotsch J, Zimmermann M, Darimont J, Marx C, Dudziak R, Skarke C, et al. Does the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? *Anesthesiology*. 2002;97(4):814-819.
27. Kim E, Choi CB, Kang C, Bae SC. Adverse events in analgesic treatment with tramadol associated with CYP2D6 extensive-metaboliser and OPRM1 high-expression variants. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1889-1890.
28. Ren ZY, Xu XQ, Bao YP, He J, Shi L, Deng JH, et al. The impact of genetic variation on sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2015;18(2):131-152.
29. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *J Pain*. 2002;3(3):159-180.
30. Holzer P. Pharmacology of opioids and their effects on gastrointestinal function. *Am J Gastroenterol Suppl*. 2014;2:9.
31. Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvag T, Bhat SV, Skorpen F, Bruera E, et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain*. 2007;130(1-2):25-30.
32. Christoffersen DJ, Damkier P, Feddersen S, Moller S, Thomsen JL, Brasch-Andersen C, et al. The ABCB1, rs9282564, AG and TT genotypes and the COMT, rs4680, AA genotype are less frequent in deceased patients with opioid addiction than in living patients with opioid addiction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;119(4):381-388.
33. Sarton E, Olofsen E, Romberg R, den Hartigh J, Kest B, Nieuwenhuijs D, et al. Sex differences in morphine analgesia: an experimental study in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1245-1254; discussion 6A.
34. Dahan A, Sarton E, Teppema L, Olievier C. Sex-related differences in the influence of morphine on ventilatory control in humans. *Anesthesiology*. 1998;88(4):903-913.
35. Zun LS, Downey LV, Gossman W, Rosenbaumdagger J, Sussman G. Gender differences in narcotic-induced emesis in the ED. *Am J Emerg Med*. 2002;20(3):151-154.
36. Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(2):102-112.
37. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-19.
38. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol*. 2007;7:9.
39. Franconi F, Campesi I, Occhioni S, Antonini P, Murphy MF. Sex and gender in adverse drug events, addiction, and placebo. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;214:107-126.
40. Ajo R, Segura A, Inda MD, Margarit C, Ballester P, Martinez E, et al. Erectile dysfunction in patients with chronic pain treated with opioids. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(2):49-54.
41. Ajo R, Segura A, Inda MM, Planelles B, Martinez L, Ferrandez G, et al. Opioids increase sexual dysfunction in patients with non-cancer pain. *J Sex Med*. 2016;13(9):1377-1386.



42. Kurita GP, Sjogren P, Ekholm O, Kaasa S, Loge JH, Poviloniene I, et al. Prevalence and predictors of cognitive dysfunction in opioid-treated patients with cancer: a multinational study. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1297-1303.

### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

**How to cite this article:** Muriel J, Margarit C, Barrachina J, et al. Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;00:1–10. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13155>



## ANEXO II: COMUNICACIONES A CONGRESOS





XIII Congreso de la  
Sociedad Española  
**DEL DOLOR**  
Pamplona 2016 2-4 junio

**DIEGO CONTRERAS DE LA FUENTE**

Presidente de la SED

**JUAN ANTONIO MICÓ SEGURA**

y

**ANTONIO MONTERO MATAMALA**

Presidentes del Comité Científico del  
XIII Congreso Nacional de la SED

**CERTIFICAN**

Que D. /D<sup>a</sup>. :

**B. Planelles, J. Muriel, A. Núñez, S. Almenara, M.D.M. Inda, C. Puga, D. Morales,  
C. Margarit, A. Peiró**

han presentado la Comunicación tipo **COMUNICACIÓN** titulada

**CONTRIBUCIÓN DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA EN EL GEN OPRM1 AL CONSUMO  
DE OPIOIDES EN PACIENTES CON DEPENDENCIA IATROGÉNICA.**

en el **XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española del Dolor**

celebrado del 2 al 4 de junio de 2016.

Y para que así conste a todos los efectos, firman la presente certificación.

En Pamplona, a 4 de junio de 2016.

**DIEGO CONTRERAS DE LA FUENTE**  
Presidente de la SED

**JUAN ANTONIO MICÓ SEGURA**  
Presidente del Comité Científico

**ANTONIO MONTERO MATAMALA**  
Presidente del Comité Científico



**LA ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA****Hace constar que,**D/Dña. J.Muriel, C. Margarit, B. Planelles, J. Barrachina,  
G.Barco, D. Morales, A.M. Peiró

Han participado presentando una comunicación oral titulada: *Efectividad y farmacogenética en un protocolo de desprescripción en pacientes con dolor crónico y dependencia iatrogénica a opioides*; En las IV Jornadas Doctorales de la Universidad de Murcia, los días 29, 30 y 31 de mayo de 2018 organizado por la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM).

Murcia, 31 de mayo de 2018

**Fdo. F. Guillermo Díaz Baños**

DIRECTOR DE LA ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**IV JORNADAS DOCTORALES**  
UNIVERSIDAD DE MURCIA  
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**GENERALITAT  
VALENCIANA**Fundación FISABIO  
Instituto de Investigación  
Sanitaria y Biomédica de Alicante  
ISABIAL**ALACANT  
HOSPITAL GENERAL**  
DEPARTAMENT DE SALUT**I Día de la Investigación Clínica del Departamento de Salud de  
Alicante – Hospital General y III Encuentro de Investigadores del  
Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante  
(ISABIAL)****Diploma Participación****Modalidad: Publicaciones en el Segundo Cuartil del Journal Citation Report.****Título:** *Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients.***Autores:** Javier Muriel, César Margarit, Jordi Barrachina, Pura Ballester, Andrea Flor, Domingo Morales, José F. Horga, Eduardo Fernández, Ana M. Peiró.**Presentado por:** Javier Muriel Serrano.  
José Sánchez Payá  
Director Científico ISABIALFundación Española  
Instituto de Investigación  
Sanitaria y Biomédica de Alicante  
ISABIAL  
C.I.F. G96073768  
Miguel Ángel García Alonso  
Presidente Comité de Dirección ISABIAL

Salón de Actos del Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, a 14 diciembre de 2018.

Instituto de Neurociencias

# PhD Student & Postdoc Meeting



Building Neuroscience  
The Future of a Multidisciplinary Field

## Certificate of Participation

**J Muriel**, B Planelles, P Ballester, MM Inda, E Martínez,  
V López-Gil, S López-Gil, D Morales, C Margarit, AM Peiró

has presented the poster entitled

**Management of iatrogenically  
induced opioid dependence**

at the

**1<sup>st</sup> IN PhD Student & Postdoc Meeting**

held in Alicante, Spain

**18-19 February 2016**

The organizing committee



19 AL 21 DE OCTUBRE DE 2016

XXIX

BARCELONA

CONGRESO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA



## CERTIFICADO DE COMUNICACIONES

Se certifica que:

**Susana Almenara, Beatriz Planelles, Javier Muriel, Ángela Nuñez Jaldón, María del Mar Inda, Carmen Puga, Domingo Morales, César Margarit, Ana María Peiró.**

han presentado la Comunicación Oral titulada:

**Iatrogenically induced opioid dependence, pharmacogenetics and pain**

ha asistido al **XXIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica**, celebrado en Barcelona del 19 al 21 de octubre de 2016.



Eduard Diogène Fadini  
Presidente del Comité Científico y Organizador

Antonia Agustí Escasany  
Secretaria del Comité Organizador

Cristina Avendaño  
Presidenta de la SEFC



**Acknowledgements:** This work was funded by the Royal Dutch Pharmacists Association and through the Horizon2020 project ‘Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx): Making actionable pharmaco-genomic data and effective treatment optimization accessible to every European citizen’ (update and implementation in other European countries).

**Reference:** Earlier work:

1. Swen JJ et al. Clin Pharmacol Ther 2011;89:662-73.

### Iatrogenically induced opioid dependence, pharmacogenetics and pain

Planelles B<sup>1,2</sup>, Almenara S<sup>2</sup>, Muriel J<sup>4,5</sup>, Núñez A<sup>6</sup>, Inda MM<sup>3,4</sup>, Puga C<sup>4,5</sup>, Morales D<sup>7</sup>, Margarit C<sup>1,3</sup>, Peiró AM<sup>1,2,3</sup>.

(1) Pain Unit, Department of health of Alicante - General Hospital (DHA-GH), Spain

(2) Neuropharmacology on Pain and Functional Diversity (NED), Research Unit, Department of health of Alicante - General Hospital, ISABIAL, Spain

(3) Pharmacology Unit, Department of health of Alicante - General Hospital (DHA-GH), Spain

(4) Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research of the Valencian Community (FISABIO), Alicante, Spain

(5) Occupational Observatory, University Miguel Hernandez (UMH), Elche, Spain

(6) Pharmacology Unit, Virgen del Rocío Hospital - Sevilla, Spain

(7) Operative Research Center (CIO), UMH, Elche, Spain

**Aim of Investigation:** Opioids have high therapeutic interest as analgesics but in a low percentage of patients, could associate aberrant drug-related behaviour. This is scarce studied in non-cancer chronic pain patients.

**Methods:** A cohort study was performed with outpatients (n=70) diagnosed with opioid iatrogenic dependence. They followed a structured and progressive opioid reduction dose program with conversion to buprenorphine or tramadol, along 6 months. Study was focused on analgesic efficacy, abstinence (Opioid Withdrawal Scale, OWS), adverse side effects, functional status and aberrant drug-related behaviour. Genotyping Single Nucleotide Polymorphism of the *OPRM1* (rs1799971), *OPRD1* (rs4985), *COMT* (rs4680), *ABCB1* (rs1045642) and *ARRB2* (rs409) genes was performed by real-time PCR. Ethical Committee approved the study. Statistical analysis was performed using R.3.2.0.

**Results:** A significant reduction of the total daily dose (TDD) converted to morphine, was achieved (247.25±163.72 vs. 115.03±100.14, p=0.033) without abstinence, presenting a moderate pain intensity. Quality of life tended to improve, as well as, the number of adverse reactions reported by the patients throughout the visits. Genotype 118-AA for *OPRM1* gene required significantly lower TDD (codominant model, AA=90.83±15.36; AG=134.05±27.05; GG=308.40±0.00 mg/day; p=0.037).

**Conclusions:** Our program showed effectiveness in reducing TDD with a good conversion to buprenorphine, significantly associated to 118-AA *OPRM1* genotype.

### Impact of ABC gene variants on plasma lipid traits and response to atorvastatin in Chilean individuals

Prado Y, Rosales A, Salazar LA.

Center of Molecular Biology and Pharmacogenetics, Scientific and Technological Bioresource Nucleus (BIOREN), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

**Background:** Statins constitute the first line treatment to reduce high cholesterol levels. However, there is great interindividual variability in response to these drugs.

**Objective:** The goal of this study was to investigate the influence of four single nucleotide polymorphisms in genes of the ABC transporter family (*ABCC2* rs717620, *ABCG2* rs2231142, *ABCB1* rs1128503, and *ABCB1* rs3842) in the response to short-term low-dose atorvastatin medication in Chilean hypercholesterolemic patients.

**Design:** We included 127 Chilean hypercholesterolemic patients treated with 10 mg/day atorvastatin for one month. Lipid profile was determined before and after drug administration. Genotyping of the variants rs1128503, rs3842, rs717620 and rs2231142 was performed using TaqMan® Drug Metabolism Genotyping Assays.

**Results:** Following statin therapy, there was a reduction of TC, LDL-C and TG concentrations (p<0.05). Also, HDL-C levels increased (p<0.05). Minor allele frequencies for rs1128503, rs3842, rs717620, rs2231142 variants were 0.453, 0.154, 0.232 and 0.075, respectively. LDL-C response to atorvastatin was not associated with none of the studied polymorphisms (p>0.05). However, the rs3842 was associated with TG variability after atorvastatin medication in both men and women (p=0.0035), while rs717620 was associated with TG variability after atorvastatin medication in men only (p=0.0039).

**Conclusion:** This study indicates that LDL-C reduction following atorvastatin therapy is not influenced by the SNPs evaluated. However, the *ABCB1* rs3842 and *ABCC2* rs717620 polymorphisms showed an association with TG concentration in response to atorvastatin medication in Chilean hypercholesterolemic subjects.

**Acknowledgements:** Fondecyt-Chile (1130675) and CONICYT Scholarship.

**Reference:** Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. J Lipid Res. 2001; 42(7):1007-17.

124\_20\_12998

## INFLUENCIA DEL GEN *OPRM1* EN LA RESPUESTA AL PLAN TERAPÉUTICO INDIVIDUALIZADO EN DEPENDENCIA IATROGÉNICA A OPIOIDES

MURIEL SERRANO, JAVIER

**INTRODUCCIÓN:** El tratamiento prolongado con analgésicos opioides es habitual en pacientes con dolor crónico no oncológico (DCNO). Sin embargo, su uso se asocia con cierta frecuencia a cuadros de dependencia, requiriendo un abordaje terapéutico individualizado.

**OBJETIVO:** Evaluar la efectividad de un plan terapéutico individualizado (PTI) para la deshabitación de opioides y realizar un análisis farmacogenético de polimorfismos en genes clave en la farmacología de los opioides.

**METODOLOGÍA:** Se llevó a cabo un estudio observacional, prospectivo, con 88 pacientes diagnosticados de dependencia iatrogénica a opioides. Se realiza un PTI de deshabitación a opioides durante 6 meses, basado en disminución escalonada de dosis, rotación a buprenorfina y prevención de la aparición de síndrome de abstinencia a opioides (SAO). A su vez, se realizó un estudio genético para el análisis de variantes de los genes *OPRM1* (rs1799971, A118G) mediante PCR a tiempo real.

**RESULTADOS:** Un 64% de los pacientes respondió al PTI, con una reducción significativa de la dosis equivalente de morfina diaria (DEMD) ( $167 \pm 178$  vs.  $87 \pm 104$  mg/día,  $p=0.007$ ), sin presentar SAO, y manteniendo niveles moderados de dolor, alivio, calidad de vida y funcionalidad. El porcentaje de pacientes sin medicación opioide ó buprenorfina en la visita final fue significativamente mayor respecto a la basal (65% vs. 22%,  $p<0.001$ ). Los pacientes con genotipo 118-AA *OPRM1* requirieron una menor dosis de opioides tanto en la visita basal (AA= $120 \pm 18$ ; AG-GG= $247 \pm 58$  mg/día,  $p=0.018$ ) como en la final (AA= $73 \pm 11$ ; AG= $114 \pm 31$ ; GG= $308 \pm 0$  mg/día,  $p=0.032$ ).

**CONCLUSIONES:** El PTI mostró efectividad y seguridad en la deshabitación a opioides, reduciendo la dosis total de opioides con una buena conversión a buprenorfina con influencia del alelo G-118 del gen *OPRM1*.

## P-015 ESTUDIO GENOTÍPICO-FENOTÍPICO DEL CITOCROMO P450 Y APLICACIÓN EN LA CASCADA DE DEPRESCRIPCIÓN, EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO Y DEPENDENCIA IATROGÉNICA A OPIOIDES.

Javier Muriel Serrano (1), Guillermo del Barco Aldaz (1), Jordi Barrachina Bernabeu (1), Beatriz Planelles García (1), María del Mar Inda Pérez (1), Domingo Morales González (2), César Margarit Ferri (1), Ana María Peiró Peiró (1)

(1) Hospital General Universitario de Alicante, (2) Universidad Miguel Hernández de Elche

### Introducción:

El uso de fármacos opioides es todavía controvertido en dolor crónico no oncológico (DCNO) debido a que su perfil de seguridad puede incluir dependencia iatrogénica<sup>1</sup>. En nuestra Unidad del Dolor se lleva a cabo un plan de desprescripción individualizado (PDI) de modo ambulatorio. El perfil metabólico puede afectar a la respuesta a fármacos opioides<sup>2</sup>, pudiendo influir en la respuesta al PDI o en la aparición de dependencia.

### Objetivos:

Analizar la influencia de factores genotípicos y fenotípicos relacionados con las variaciones en el gen *CYP2D6* en la cascada de desprescripción en pacientes con DCNO y dependencia iatrogénica a opioides.

### Metodología:

Estudio observacional de seguimiento del PDI durante 6 meses con desescalado de la dosis diaria equivalente de morfina (DDEM) junto con rotación a buprenorfina (n=120). Se recogió información sobre la intensidad y el alivio del dolor, calidad de vida, síndrome de abstinencia a opioides, actividad global y número de eventos adversos (EA) asociados a la medicación analgésica. Los pacientes se clasificaron como respondedores si se disminuía un 30% DDEM o sin opioides al alta, sin conductas de abuso. Se realizó un análisis genético de los *CYP2D6* alelos \*2, \*3, \*4, \*6, \*10, \*17, \*29, \*35, \*41 (n=67) por PCR a tiempo real; así como el número de copias, clasificándose como metabolizadores: lentos (ML), extensivos (ME) o ultrarápidos (MU). El estudio fue aprobado por CEIC y analizado por R 3.2.0.

### Resultados:

La muestra (60% mujeres, 53±13 años) presentó un dolor moderado con alivio ligero siendo el 71% respondedores al PTI. Se comunicaron un total de 310 efectos adversos, con una mediana de 7 (4-9) EAs/paciente, siendo la boca seca (66%) y el insomnio (53%) los más frecuentes. La frecuencia del perfil metabólico fue 6% ML, 84% ME y 10% MU. Se observó que el perfil metabólico no tuvo influencia en la respuesta al PDI, ni en la DDEM, ni en las características clínicas. En cambio, se encontraron diferencias significativas en las frecuencias de los EAs: dolor de cabeza (50, 33 y 100%), boca seca (0, 63 y 100%) y depresión (0,46 y 83%) por perfil metabólico (ML, ME y MU, respectivamente).

### Conclusiones:

El perfil metabólico del gen *CYP2D6* no influyó en la respuesta al PDI, en pacientes con DCNO y dependencia iatrogénica a opioides. Sin embargo, sí se observó una mayor frecuencia de secundarismos en el perfil UM que afecta al 10% de nuestra población.

### Bibliografía:

Cragg A, *et al.* (2017) Risk factors for addiction among patients receiving prescribed opioids: a systematic review protocol. *Systematic reviews* 6(1):265.

### Agradecimientos:

El presente trabajo ha sido financiado, en parte, por la Sociedad Española del Dolor, Código Beca: BF4-16-02.

associated with the frequency of the development of coronary disease. This has to be proved in the rest of cohort.

### CP17 | Effect of Roux-en-Y gastric surgery on omeprazole pharmacokinetics. an obvious effect?

Amanda López Picado; Ana Belén Rivas Paterna; Rosario Salas Bruton; Emilio Vargas Castrillon; Ana Isabel Terleira Fernandez; Miguel Angel Rubio Herrera; Antonio Portoles Perez

*Hospital Clinico San Carlos, Madrid, Spain*

**Objectives:** To evaluate bioavailability pharmacokinetic parameters of omeprazole in patients undergoing Roux-en-Y gastric surgery (RYGS).

**Methods:** Multiple-dose, open-label, cross-over bioavailability study in patients undergoing RYGS and control subjects (body weight-paired to +6 month post-surgery patients). Healthy overweight/obese patients 18-60 years old were included. The assessment was performed once in Control patients and three times in Case patients (before, +1 and +6 months after surgery). In each visit, after overnight fasting, the subjects received a single oral dose of omeprazole 20 mg. Venous blood samples were obtained at baseline and 1, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 7, 9 and 12 hours after omeprazole intake. Pre- and post-surgery variables were compared using paired ANOVA or Wilcoxon tests, and control vs. cases using ANOVA or Mann-Whitney. Given the post-surgery change in body weight, parameters were corrected by dose (mg)/body weight (kg). The analysis was performed using WinNonlin and SPSS.

**Results:** 34 subjects completed (17 cases and 17 control) the study (92.9% female). Omeprazole C<sub>max</sub> was significantly reduced at +1 m and 6 m after surgery ( $749.3 \pm 377.0$  vs  $461.9 \pm 365.7$  ng/mL,  $P = 0.001$ ;  $749.3 \pm 377.0$  vs  $486.1 \pm 348.5$ ,  $P = 0.003$ ). There was not statistically significant difference in C<sub>max</sub> between cases at +6 m and control group ( $486.1 \pm 348.5$  vs  $515.9 \pm 386.2$  ng/mL;  $P = 0.819$ ). After correcting by the dose (mg)/patient's body weight, both C<sub>max</sub> and AUC<sub>last</sub> showed significant decreasing at +1 and +6 m after surgery (C<sub>max</sub>:  $65.5$  (34.0-158.8);  $P = 0.001$  and  $56.5$  (33.1-135.4)(ng/mL)/(dose (mg)/weight (kg));  $P = 0.001$  respectively, vs  $134.6$ (100.2-226.2) (ng/mL)/(dose (mg)/weight (kg)) at baseline; AUC:  $123.2$ (47.9-409.7) and  $142.2$ (40.7-367.2)(h\*ng/mL)/(dose (mg)/weight (kg)) respectively vs  $257.9$  (160.4-637.2)(h\*ng/mL)/(dose (mg)/weight (kg)) at baseline. C<sub>max</sub> at +6 m post-surgery showed lower values than the control group ( $65.5$  (34.0-158.8) vs  $67.6$ (36.4-110.6)(h\*ng/mL)/(dose (mg)/weight (kg);  $P = 0.001$ ), and also AUC ( $142.2$ (40.7-367.2)(h\*ng/mL)/(dose (mg)/weight (kg) vs  $142.4$ (66.1-365.4);  $P = 0.029$ ).

**Conclusions:** Omeprazole absorption is impaired at +1 m and +6 m after RYGS. It is necessary to determinate the impact in the treatment of this patients.

### CP18 | Ultra-rapid CYP2D6-metabolic phenotype in a deprescription plan with prescription opioid dependence patients

Susana Almenara de Riquer<sup>1</sup>; Javier Muriel Serrano<sup>1</sup>; Guillermo del Barco<sup>2</sup>; César Margarit Ferri<sup>1</sup>; Jordi Barrachina Bernabeu<sup>2</sup>; Beatriz Planelles<sup>2</sup>; María del Mar Inda Pérez<sup>1</sup>; Domingo Morales González<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain;*

<sup>2</sup>*Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, Spain*

**Objective:** To analyze the influence of *CYP2D6* ultra-rapid metabolic phenotype in patients with non-cancer chronic pain and prescription opioid dependence (POD).

**Methods:** Observational study following-up an individualized deprescription plan during 6 months with tapering of morphine equivalent daily doses (MEDD) and rotation to buprenorphine and tramadol (n = 120). Pain intensity and relief, quality of life, opiate withdrawal syndrome, global activity and adverse events (AEs) information was collected. Patients were classified as responders to deprescription if a reduction of at least 30% MEDD was achieved, without dependence behavior. Genetic analysis of *CYP2D6* \*2, \*3, \*4, \*6, \*10, \*17, \*29, \*35, \*41 (n = 67) was performed by real-time PCR, as well as number of copies, grouping the subjects as poor (PM), extensive (EM) or ultra-rapid (UM) metabolizers. The project was approved by Ethical Committee and analyzed by R 3.2.0.

**Results:** Study population ( $53 \pm 13$  years old, 60% female) showed a moderate pain intensity and relief, with 71% of responders to deprescription. A total of 310 AEs were registered, with a median of 7 (4-9) per patient. Dry mouth (66%) and sleep disruption (53%) were the most frequent. Metabolic phenotypes frequencies were 6% PM, 84% EM and 10% UM without any influence on clinical or drug variables. Different phenotypes frequency (PM, EM and UM) were found in AEs: headache (50, 33 and 100%), dry mouth (0, 63 and 100%) and depression (0.46 and 83%) distribution.

**Conclusions:** UM-*CYP2D6* phenotype chronic pain patients with POD, showed a different opioid security profile especially of neurology or psychiatric AEs.



## ANEXO III: PREMIOS CONCEDIDOS





1737

# REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

1932



*La Real Academia Nacional de Farmacia en el Concurso Científico 2017 ha concedido el Premio ALCALÍBER*

*Al trabajo titulado:*

*“Efectividad farmacogenética en un protocolo de descripción en pacientes con dolor crónico y dependencia iatrogénica a opioides ”*

*Realizado por:*

*D. Javier Muriel* <sup>^</sup>

*Y para que conste en su honor se le expide el presente título.*

*Madrid, 18 de Enero de 2018*

*El Presidente*



*El Secretario*



•CÁTEDRA EXTRAORDINARIA DEL DOLOR

“FUNDACIÓN GRÜNENTHAL”



---

El jurado del Premio a la “**Investigación en Dolor 2018**”, convocado por la Fundación Grünenthal, en colaboración con la Cátedra Extraordinaria del Dolor “Fundación Grünenthal” de la Universidad de Salamanca, ha decidido **OTORGAR EL PRIMER PREMIO** en la categoría de **INVESTIGACIÓN CLÍNICA**, al trabajo titulado:

“OPRM1 influence on and effectiveness of an individualized treatment plan for prescription opioid use disorder patients”

**Autores:**

Javier Muriel, César Margarit, Beatriz Planelles, María J. Serralta, Carmen Puga, María del-Mar Inda, Esperanza Cutillas, Domingo Morales, José F. Horga, y Ana M. Peiró

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firman el presente certificado, en Salamanca a 28 de enero de 2019

**Fdo. Prof. Clemente Muriel Villoria**  
Director de la Cátedra Extraordinaria del Dolor

**Fdo: Ana Esquivias Escobar**  
Patrono de la Fundación Grünenthal

## ANEXO IV: APROBACIÓN DE LOS PROYECTOS





**DICTAMEN DEL CEIC A PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL**

D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Teresa Domenech Varón, 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 M<sup>a</sup> Peiró Peiró (Sección de Farmacología Clínica del Hospital General Universitario de Alicante)* para el investigador principal *Dra. Ana M<sup>a</sup> Peiró Peiró de la Sección de Farmacología Clínica*, para que se realice el estudio posautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP):

TÍTULO	Estudio observacional, prospectivo para evaluar la efectividad del protocolo habitual de deshabitación en pacientes con dolor crónico y dependencia iatrogénica a opioides
PROMOTOR	Dra. Ana M <sup>a</sup> Peiró Peiró
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	APP-DES-2013-01
VERSIÓN DEL PROTOCOLO	2
FECHA DEL PROTOCOLO	31 de Julio de 2013
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (Versión y fecha)	V5 de 24 de Septiembre 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 versión 5 de 24 de Septiembre de 2013, y el plan de reclutamiento



AGÈNCIA  
VALENCIANA  
DE SALUT

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante  
<http://www.dep19.san.gva.es>  
Teléfono: 965 91-38-68  
Fax: 965 91 38 96  
Correo electrónico: [ceic\\_hgua@gva.es](mailto:ceic_hgua@gva.es)

Lo que firmo en Alicante, 25 de Septiembre de 2013

LA SECRETARIA DEL CEIC,



Fdo.: D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Teresa Domenech Varón





(Ref. CEIC PI2015/29)

## 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 1 de Julio de 2015, y una vez estudiada la documentación presentada por la **Dra. Beatriz Planelles García**, Unidad de Investigación del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado "**Estudio asociado al Estudio observacional prospectivo para evaluar la efectividad de la aplicación del procedimiento del protocolo habitual de deshabituación de opioides por dependencia iatrogénica, en pacientes con dolor crónico**", se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste, lo firma en Alicante con fecha catorce de Julio de dos mil quince.


Fdo. Mayte Domenech Varón  
Secretaria del CEIC



(Ref. CEIC PI2017/97)

## 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 20 de Diciembre de 2017, y una vez estudiada la documentación presentada por **D. Javier Muriel Serrano**, Investigador pre-doctoral del Grupo NED-Isabial del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **"Farmacogenética y metabolismo de fármacos analgésicos en pacientes con dependencia inducida por opioides"**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha doce de Enero de dos mil dieciocho.



Fdo. Mayte Domenech Varón  
Secretaria del CEIC