

TRABAJO FIN DE MÁSTER
MÁSTER UNIVERSITARIO EN BIOTECNOLOGÍA Y BIOINGENIERÍA
CURSO 2021-2022
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

INFLUENCIA DE LA
FARMACOGENÉTICA EN EL
TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO
NO ONCOLÓGICO CON OPIODES:
ANÁLISIS DESCRIPTIVO E
IMPORTANCIA DEL SEXO

Autora: Alba Gómez Gil

Tutora académica: Prof. Dra. Ana María Peiró Peiró

Co-tutora: Laura Agulló Antón

DÑA. ANA MARÍA PEIRÓ PEIRÓ, Doctora y Profesora Titular del área de Farmacología del Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

CERTIFICA

Que el presente trabajo titulado:

“INFLUENCIA DE LA FARMACOGENÉTICA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR
CRÓNICO NO ONCOLÓGICO CON OPIOIDES: ANÁLISIS DESCRIPTIVO E
IMPORTANCIA DEL SEXO”

y que constituye la Memoria del Trabajo Fin de Máster en Biotecnología y Bioingeniería, que presenta:

Da. ALBA GÓMEZ GIL

ha sido realizado bajo su supervisión en el Hospital General Universitario de Alicante Doctor Balmis, cumpliendo todos los requisitos necesarios.

Y para que así conste, se expide y firma el presente certificado en Elche a 20 de junio de 2022

Fdo.: Prof. Ana M Peiró



AGRADECIMIENTOS

A todo el equipo de investigación del Grupo 10 de ISABIAL: “Neurofarmacología aplicada al dolor”; a todo el personal de la Unidad del Dolor del Hospital General y Universitario de Alicante (administrativos, enfermeras, médicos...); a todas las profesionales técnicas de laboratorio de BIOBANCO... gracias por vuestro trabajo y dedicación.

A mi tutora, la Dra. Ana María Peiró, por enseñarme la importancia del trabajo en equipo y lo especial de implicarte de corazón como ella hace en su labor diaria atendiendo a los pacientes.

A mi compañera y co-tutora Laura Agulló Antón; por tantas horas de PCR juntas, tantos problemas técnicos solucionados entre las dos (con alguna gran ayudita telefónica de por medio - gracias Javi, Jordi y Mónica -) y tantísima ayuda y disposición en todo momento: de verdad que este trabajo, y en general mi estancia en el hospital, habrían sido muy muy diferentes sin ti. Te deseo todo lo mejor durante tu tesis y después, porque no te mereces menos.

A mi familia y pareja, que han aguantado mis quebraderos de cabeza diseñando protocolos y analizando resultados, y que me han escuchado pacientemente como si entendieran de qué les hablaba. Os quiero mucho.

A todos los pacientes, por vuestra valentía y fuerza; gracias por participar en todos los ensayos clínicos posibles: sin vosotros no avanzaría la ciencia, que tan necesaria es en estos tiempos de incertidumbre.

“El amor ayuda a sanar, mientras que el miedo lleva a la enfermedad. Y nuestro mayor miedo es el abandono.”

Candace Beebe Pert (1946 - 2013)

Neurocientífica y farmacóloga; descubridora del receptor opioide.

RESUMEN

El dolor crónico no oncológico (DCNO) es una condición patológica que puede llegar a ser limitante. Su incidencia está aumentando en los últimos años, así como el uso de fármacos opioides para su tratamiento. Este tipo de medicamentos han demostrado efectividad en otras patologías, pero todavía existe debate sobre su seguridad y eficacia en el tratamiento a largo plazo del DCNO. Igualmente, existen evidencias de que las mujeres y los hombres no responden igual a estos tratamientos. Uno de los posibles motivos subyacentes es la variabilidad genética de los pacientes, donde los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) de los genes implicados en rutas de señalización y/o alivio del dolor se presentan como los candidatos ideales para explicar estas diferencias. Entre estos genes, muy relacionados con la medicación opioide, destacan: *OPRM1*, *COMT* y *CYP2D6*.

En este trabajo se ha llevado a cabo un estudio observacional con base farmacogenética mediante genotipado y análisis de la influencia del sexo en criterios de efectividad y seguridad del tratamiento con opioides en función del tiempo de consumo de los mismos. Se han realizado entrevistas personales mediante cuestionarios estandarizados con el objetivo de conocer el estado de salud en sus diferentes dimensiones de los pacientes participantes.

Se ha encontrado que la mayoría de los pacientes son mujeres (75%); que estas obtienen un mayor nivel de alivio conforme avanza su tratamiento (EVA: 43 ± 34 vs 28 ± 25 mm), a pesar de que presentan más efectos adversos cuando lo inician (3 ± 3 vs 2 ± 2) (mareos y cambios de peso); mientras que la edad de los hombres aumenta en el grupo de pacientes de mayor duración de consumo de opioides (54 ± 13 vs 64 ± 11 años). Se han observado diferencias en el tipo de evento adverso en función de la duración del tratamiento (mareos y cambios de peso en agudo vs estreñimiento en crónico; 33 vs 9%; 20 vs 0%; 44 vs 24%). pero no en función del sexo (a excepción del estreñimiento). Se reportan también diferencias en la prescripción farmacológica tanto en función de la duración del tratamiento: tramadol en agudo y buprenorfina en crónico (60 vs 30%; 22 vs 5%); como en función del sexo: más consumo de fentanilo y ansiolíticos en mujeres (25 vs 0%; 62 vs. 36%). Sin embargo, no se encuentran diferencias en la distribución genotípica entre sexos. Aun así, sí se establecen asociaciones estadísticas entre genotipos específicos y características concretas de la evolución del tratamiento, con diferencias entre sexos. *COMT G472A - AA*: mayor intensidad de dolor, ansiedad y necesidad de analgésicos; *COMT G472A - GG*: cambios de peso solo en mujeres. *OPRM1 A118G - AA*: somnolencia solo en mujeres y mareos en ambos sexos. *CYP2D6*: extremos menor calidad de vida y más xerostomía.

Los resultados de este trabajo plantean la necesidad de tener presente el sexo biológico como variable imprescindible a la hora de plantear los tratamientos médicos, pues resulta innegable su implicación en la evolución de los mismos. Además, el uso de marcados farmacogenéticos podría también resultar una herramienta útil en el tratamiento del DCNO con opioides.

PALABRAS CLAVE

Farmacogenética, Opioides, Dolor crónico no oncológico, Sexo

ABSTRACT

Chronic non-cancer pain (CNCP) is a pathological condition that can become limiting. Its incidence is increasing in recent years, as well as the use of opioid drugs for its treatment. These types of medications have shown effectiveness in other pathologies, but there is still debate about their safety and efficacy in the long-term treatment of CNCP. Likewise, there is evidence that women and men do not respond equally to these treatments. One of the possible underlying reasons is the genetic variability of patients, where single nucleotide polymorphisms (SNPs) of genes involved in signaling pathways and/or pain relief are the ideal candidates to explain these differences. Among these genes, closely related to opioid medication, the following stand out: *OPRM1*, *COMT* and *CYP2D6*.

In this work, an observational pharmacogenetic-based study has been carried out by means of genotyping and analysis of the influence of gender on criteria of effectiveness and safety of treatment with opioids depending on the time of consumption of the same. Personal interviews have been carried out using standardized questionnaires with the aim of knowing the state of health in its different dimensions of the participating patients.

It has been found that the majority of patients are women (75%); that they obtain a higher level of relief as their treatment progresses (VAS: 43 ± 34 vs 28 ± 25 mm), despite the fact that they present more adverse effects when they start it (3 ± 3 vs 2 ± 2) (dizziness and weight changes); while the age of men increases in the group of patients with the longest duration of opioid use (54 ± 13 vs 64 ± 11 years). Differences have been observed in the type of adverse event depending on the duration of treatment (dizziness and weight changes in acute vs constipation in chronic; 33 vs 9%; 20 vs 0%; 44 vs 24%) but not in function of sex (with the exception of constipation). Differences are also reported in the pharmacological prescription both as a function of the duration of treatment: tramadol in acute and buprenorphine in chronic (60 vs 30%; 22 vs 5%); gender: more consumption of fentanyl and anxiolytics in women (25 vs. 0%; 62 vs. 36%). However, no differences were found in the genotypic distribution between genders. Even so, statistical associations were established between specific genotypes and characteristics of the evolution of the treatment, with differences between the sexes *COMT* G472A - AA: greater intensity of pain, anxiety and need for analgesics *COMT* G472A - GG: weight changes only in women *OPRM1* A118G - AA: drowsiness only in women and dizziness in both sexes *CYP2D6*: extreme lower quality of life and more xerostomia.

The results of this work raise the need to keep biological sex in mind as an essential variable when considering medical treatments, since its implication in their evolution is undeniable. In addition, the use of pharmacogenetic markers could also be a useful tool in the treatment of CNCP with opioids.

KEY WORDS

Pharmacogenetics, Opioids, Chronic Non-Cancer Pain, Sex

ÍNDICE

<u>1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</u>	pág. 1
<u>1.1. Dolor Crónico No Oncológico</u>	pág. 1
1.1.1. <i>Terapéutica del dolor: opioides</i>	pág. 1
1.1.2. <i>Metabolismo opioide</i>	pág. 4
<u>1.2. Variabilidad interindividual en la experiencia del dolor</u>	pág. 6
1.2.1. <i>Perfil genético</i>	pág. 7
1.2.2. <i>Sexo biológico</i>	pág. 7
<u>1.3. Farmacogenética aplicada a la medicina del dolor</u>	pág. 8
1.3.A) <i>Receptor de Opioides MU 1</i>	pág. 9
1.3.B) <i>Enzima Catecol-O-Metiltransferasa</i>	pág. 10
1.3.C) <i>Enzimas del sistema del Citocromo P450</i>	pág. 11
<u>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	pág. 13
<u>3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL</u>	pág. 14
<u>3.1. Preparación del estudio</u>	pág. 14
<u>3.2. Inclusión de participantes en consulta</u>	pág. 14
<u>3.3. Estudio de variables clínicas y farmacológicas</u>	pág. 15
<u>3.4. Trabajo de laboratorio</u>	pág. 16
<u>3.5. Base de datos</u>	pág. 19
<u>3.6. Análisis estadístico</u>	pág. 19
<u>3.7. Cronograma</u>	pág. 19
<u>4. RESULTADOS</u>	pág. 20
<u>4.1. Datos clínicos</u>	pág. 20
<u>4.2. Datos farmacológicos</u>	pág. 23
<u>4.3. Datos farmacogenéticos</u>	pág. 25
4.3.1. <i>Influencia de la farmacogenética en las variables clínicas</i>	pág. 26
4.3.2. <i>Influencia de la farmacogenética en las variables farmacológicas</i>	pág. 27
<u>5. DISCUSIÓN</u>	pág. 29
<u>5.1. Dolor crónico no oncológico y opioides</u>	pág. 29
<u>5.2. Diferencias basadas en el sexo en la medicina del dolor</u>	pág. 30
<u>5.3. Tratamientos del dolor crónico no oncológico</u>	pág. 31
<u>5.4. Análisis genético descriptivo</u>	pág. 32
<u>5.5. Influencia de la farmacogenética en las variables clínicas y farmacológicas</u>	pág. 32
<u>5.6. Limitaciones, oportunidades y líneas futuras</u>	pág. 35
<u>6. CONCLUSIONES</u>	pág. 36
<u>7. BIBLIOGRAFÍA</u>	pág. 37
<u>8. ANEXOS</u>	pág. 43

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Escalera analgésica de la OMS

Figura 2. Acción de los opioides sobre el proceso de señalización celular

Figura 3. Factores intrínsecos y extrínsecos que afectan a la respuesta interindividual

Figura 4. Diferentes posibilidades de fenotipo metabolizador y su porcentaje de actividad metabólica en función del *Activity Score* para el gen *CYP2D6*

Figura 5. Proceso de hibridación de sondas fluorescentes en q-PCR.

Figura 6. Interpretación de los resultados del ensayo PCR para genotipado de SNPs.

Figura 7. Cronograma

Figura 8. Distribución en porcentajes de los efectos adversos detallados en función del sexo

Figura 9. Distribución en porcentajes de la combinación de genotipos: *OPRM1*, *COMT* y *CYP2D6*

Figura 10. Distribución en porcentajes de la combinación de genotipos: *OPRM1*, *COMT* y *CYP2D6* en función del sexo

Figura 11. Asociación de los polimorfismos de *OPRM1* y *COMT* con variables clínicas y farmacológicas significativas

Tabla 1. Efectos y ubicaciones de los diferentes tipos de receptores opioides

Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en la práctica clínica

Tabla 3. Datos clínicos en función de la duración del tratamiento y del sexo

Tabla 4. Efectos adversos desglosados en función de la duración del tratamiento y del sexo

Tabla 5. Datos farmacológicos de tratamiento con opioides

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AINES: Antinflamatorios No Esteroideos

CEIm: Comité de Ética en Investigación con Medicamentos

CPIC: Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica, del inglés *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*)

DCNO: Dolor Crónico No Oncológico

EQ-5D: Calidad de Vida Europea-5 Dimensiones; del inglés *European Quality of Life-5 Dimensions*

EA: Efecto Adverso

EVA: Escala Visual Análoga (o VAS, del inglés *Visual Analogue Scale*)

HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; del inglés *Hospital Anxiety and Depression Scale*

HGUA: Hospital General y Universitario de Alicante Doctor Balmis

IASP: Sociedad Internacional para el estudio del Dolor, del inglés *International Association for the Study of Pain*

MEDD: dosis diaria equivalente de morfina, del inglés *Morphine Equivalent Daily Dose*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa, del inglés *Polymerase Chain Reaction*

PGx: Farmacogenética

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: polimorfismo de un solo nucleótido, del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*

UDO: Unidad del Dolor

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1.1. Dolor Crónico No Oncológico

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable que, en condiciones fisiológicas, actúa como señal biológica de advertencia ante un daño tisular. Aunque se puede clasificar en función de su etiología, localización anatómica o duración, este último criterio cobra importancia cuando nos referimos a aquel dolor que persiste durante largos periodos de tiempo, perdiendo así su propósito protector y convirtiéndose entonces en el resultado de un proceso complejo en el que influyen multitud de factores. El dolor que permanece durante un periodo superior a 3 meses, sea de manera continuada o intermitente, y que no se asocia a procesos cancerígenos, recibe el nombre de dolor crónico no oncológico (DCNO) (Cáceres-Matos *et al.*, 2020).

El DCNO se considera un problema de salud pública con una alta prevalencia y que además se asocia con disminución de la calidad de vida de las personas que lo sufren (de Sola *et al.*, 2016). Se estima que afecta a entre el 20 - 35% de la población mundial, con un coste anual para los sistemas de salud estimado en más de 245 mil millones de dólares (GSK, 2017); así como al 19% de la población europea (Cáceres-Matos *et al.*, 2020). En cuanto al panorama español, según el trabajo realizado por Catalá y colaboradores, observaron una incidencia de DCNO en la población española de un 23,4% (Catalá *et al.*, 2002). Además, las mujeres son más propensas que los hombres a experimentar dolor crónico; al igual que la prevalencia general del dolor crónico aumenta con la edad (Noble *et al.*, 2010).

1.1.1. Terapéutica del dolor: opioides

El alivio del dolor es un imperativo ético-asistencial que se ha establecido como un objetivo prioritario de la medicina del siglo XXI (Socidrogalcohol, 2017). La declaración de Montreal en 2010 de la IASP (Sociedad Internacional para el estudio del Dolor, del inglés *International Association for the Study of Pain*) ratificó formalmente el acceso al tratamiento analgésico como un Derecho Humano Fundamental (IASP, 2017).

La publicación en 1996 de la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) supuso un gran avance en la difusión de las estrategias de control analgésico en el dolor crónico, con el objetivo de proponer una estrategia racional para el incremento en la potencia analgésica (Figura 1) (Socidrogalcohol, 2017). El primer escalón de la OMS comprende el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco, metamizol, etc.), asociados a fármacos adyuvantes en caso de necesidad. En caso de no alcanzar la analgesia adecuada con las dosis plenas y en pauta fija con estos fármacos, se recomienda avanzar hacia el siguiente escalón. En este segundo escalón, se sitúan los llamados opioides débiles (codeína o tramadol), que pueden ir o no asociados a fármacos del primer

escalón que actúen como co-analgésicos. Si el control analgésico es insuficiente, se sigue avanzando hasta el tercer escalón, donde se encuentran los opioides mayores o potentes. Por su parte, en todos los escalones se pueden emplear fármacos coadyuvantes en caso de ser necesarios; destacando entre los más utilizados los antidepresivos, ansiolíticos, neuromoduladores o corticoides (Socidrogalcohol, 2017).

Escalera analgésica



Figura 1. Imagen representativa de la escalera analgésica de la OMS. Modificada de Vendrell *et al.*, 2008

En el caso del tratamiento para el DCNO, existen multitud de aproximaciones, entre las que se incluyen estrategias tanto farmacológicas como no farmacológicas; por lo que se aconseja una evaluación integral de cada situación para guiar de la mejor forma posible la toma de decisiones terapéuticas (Chou *et al.*, 2009). Dentro de las farmacológicas se encuentran los analgésicos no opioides, opioides y coadyuvantes (utilizados para prevenir o tratar los efectos secundarios de los analgésicos o potenciar su capacidad de analgesia) (AEMPS, 2017). En cualquier caso, la terapia con opioides constituye un componente básico en el plan de manejo de los pacientes con DCNO (De Sola *et al.*, 2020).

El término “opioides” se emplea de manera general para los compuestos naturales derivados del opio, así como para los fármacos sintéticos y semisintéticos que actúan mediante los mismos receptores (AEMPS, 2017). El opio es una droga analgésica y narcótica que se obtiene de la planta de la adormidera, *Papaver somniferum*. A pesar de que muchas veces se utilizan de manera intercambiable, los términos “opioides” y “opiáceo” no son completamente sinónimos: el primero se refiere a cualquier sustancia

endógena o exógena que presenta afinidad por los receptores de tipo opioide (se une a ellos de forma específica); mientras que el segundo se refiere a las sustancias obtenidas a partir del opio (Farré y Álvarez, 2005).

Gracias a su alta liposolubilidad, los opiáceos presentan una marcada distribución y producen sus efectos mediante estimulación de los llamados receptores opioides: MU (μ), Delta (δ), y Kappa (κ). Estos receptores opioides están acoplados a proteínas G ($G_{i/o}$): tras su estimulación, se produce una inhibición de la actividad adenilciclasa, lo que conlleva una reducción de la concentración del AMPc y de la actividad de la PKA (proteínquinasa dependiente de AMPc), resultando así en una disminución de la actividad de fosforilación de proteínas. Por tanto, son receptores que median acciones inhibitorias (Figura 2) (Fletcher, 2011).

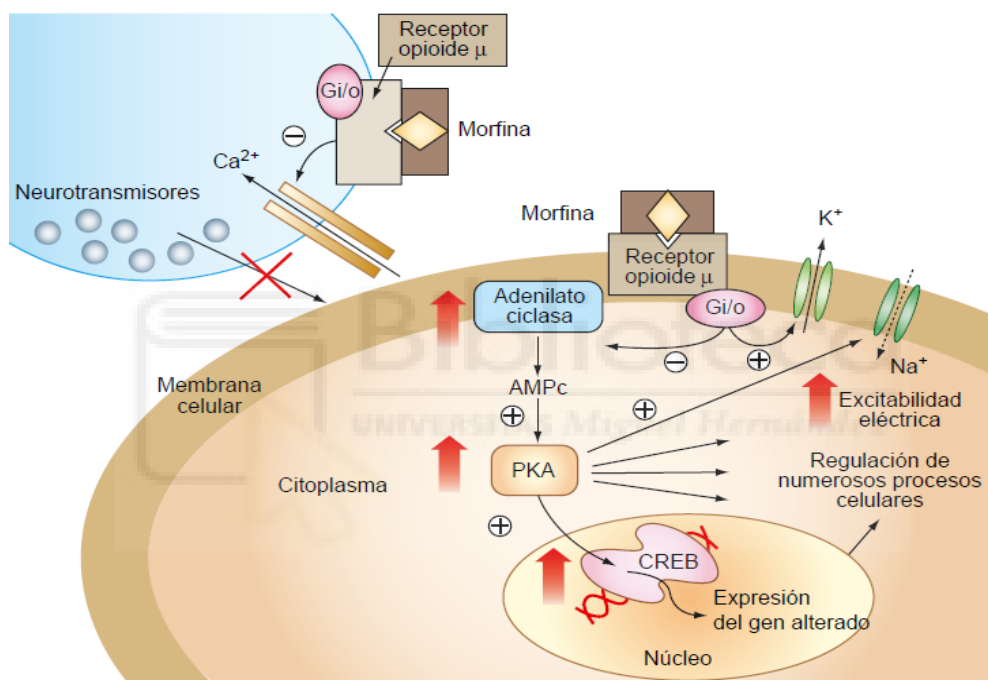


Figura 2. Imagen esquemática de la acción de los opioides sobre el proceso de señalización celular. AMPc: ácido monofosfórico cíclico; PKA: proteína quinasa dependiente de AMPc; CREB: proteína de unión al elemento de respuesta cAMP; Ca: calcio; Na: sodio; K: potasio. Tomada de Fletcher, 2011.

Las propiedades principales de los fármacos opioides son las siguientes (Valiente, Salinas y González, 2001):

1. Los opiáceos se caracterizan químicamente por presentar una estructura fenantrénica o bencilisoquinolínica, en función de si son naturales (morfina codeína, y tebaína, (hasta 26 alcaloides naturales fenantrénicos) o semi-sintéticos (heroína, dextrometorfán, dihidrocodeína, y oximorfona, entre otros). Existe además otro grupo, los opioides sintéticos, entre los que se encuentran: meperidina, difenoxilato, fentanilo, loperamida, metadona y otros.

2. Deben su acción analgésica a la interacción con receptores farmacológicos específicos (Tabla 1): los receptores opioides (μ , δ y κ), los cuales se encuentran ampliamente distribuidos tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en el periférico (SNP). El opioide se une a estos receptores y provoca una depresión del estímulo por reducción de la excitabilidad neuronal y por disminución de la cantidad de neurotransmisor liberado.

3. Independientemente de su acción analgésica, provocan una serie de efectos psicológicos subjetivos, que pueden derivar en conductas de autoadministración. En este sentido, se describen cuadros de intenso bienestar y euforia asociados a la acción sobre los receptores μ ; a la vez que síntomas disfóricos con sensación de cansancio, debilidad, desorientación, intranquilidad y nerviosismo asociados a la acción sobre los receptores κ .

4. El opiáceo de referencia es la morfina, a partir del cual se mide la potencia analgésica del resto de opioides en base a la dosis diaria equivalente de morfina (MEDD, del inglés *Morphine Equivalent Daily Dose*).

Tabla 1. Principales efectos y ubicaciones de los diferentes tipos de receptores opioides. Modificado de Cruciani, 2010

RECEPTOR	EFECTOS	UBICACIÓN
μ	$\mu 1$ Analgésia supraespinal - Sedación - Náuseas - Vómitos - Estreñimiento	Áreas asociadas con la percepción del dolor: área periacueductal, tálamo medio, área gris periventricular
	$\mu 2$ Depresión respiratoria - Sedación - Dependencia	
δ	Depresión respiratoria - Analgésia supraespinal débil - Náuseas, vómitos, prurito - Tolerancia débil - Activación del músculo liso - Funciones secretoras (endocrinas y exocrinas)	Nivel gastrointestinal y SNC (sobre todo áreas límbicas, pudiendo mediar efectos eufóricos y alteraciones del comportamiento afectivo)
κ	Analgésia espinal - Sedación - Depresión respiratoria débil - Miosis - Tolerancia débil	Capas profundas de la corteza, donde las células que se proyectan al tálamo modulan el influjo sensorial de esta

1.1.2. Metabolismo opioide

En relación con su farmacocinética, los opioides se absorben en el tracto gastrointestinal, en las mucosas nasal y oral, en pulmón y por inyección subcutánea o intramuscular; aunque también pueden ser administrados por vía intravenosa, espinal y transdérmica. El paso a través de la barrera hematoencefálica es limitado, aunque sí atraviesan la barrera placentaria, alcanzando así la circulación fetal. Se metabolizan principalmente en el hígado y su eliminación tiene lugar, sobre todo, por vía renal (Farré y Álvarez, 2005). En la Tabla 2 se muestran algunas de las propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en la práctica clínica.

En cuanto a su farmacodinámica, la concentración del fármaco que alcanza el tejido diana depende de su grado de perfusión, siendo máxima en hígado, riñón, pulmón y cerebro. Además, la concentración en plasma y en SNC que alcanza el fármaco, y por tanto su efecto final, es distinta para cada opioide (biodisponibilidad: porcentaje de fármaco administrado que alcanza la circulación sistémica). De esta característica se deriva el amplio margen existente entre los distintos pacientes en cuanto a la concentración analgésica mínima efectiva, definida como “el valor plasmático mínimo de un opioide que puede controlar el dolor intenso en un determinado sujeto”. De hecho, hasta que no se alcanza una determinada concentración plasmática, la modificación en la intensidad del dolor es mínima; sin embargo, tras llegar a dicho valor, pequeñas variaciones de la concentración ocasionan modificaciones significativas en la capacidad de reducción de la intensidad del dolor, lo que se conoce como “ventana terapéutica de los opioides” (Valiente, Salinas y González, 2001).

Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en la práctica clínica. T^{1/2}: tiempo de semivida de eliminación, Administración por vía = im: intramuscular; sl: sublingual; td: transdérmica. Modificado de Fletcher, 2011.

Fármaco	Biodisponibilidad oral (%)	T ^{1/2} (horas)	Duración del efecto analgésico (horas)	Dosis equivalente a 10mg de morfina im	
				im	oral
MORFINA	25	2 - 3	3 - 6	10	30 - 60
HEROÍNA	25	0.1	3 - 6	5	20
CODEÍNA	50	2 - 4	4	130	75
METADONA	90	15 - 40	4 - 6	10	20
DEXTROPROPOXIFENO	60	6 - 12	4 - 6	---	130
FENTANILO	90 (td)	2 - 7	1	0.2	---
TRAMADOL	68	6	4 - 6	100	100
BUPRENORFINA	50 (sl) / 90 (td)	3 - 5	6 - 8	0.3	0.8 (sl)

1.2. Variabilidad interindividual en la experiencia del dolor

No se puede negar el hecho de que la administración de un mismo fármaco, así como la experiencia de la misma patología, puede variar sus efectos de forma importante en función del paciente en cuestión, pues no todos ellos responden ni se comportan de la misma forma. De este modo, pueden convivir en la población personas que obtienen el máximo beneficio y ninguna toxicidad con el uso de un medicamento específico para una enfermedad determinada; con otras que sufren importantes consecuencias y no obtienen provecho alguno, aun tratándose de la misma dolencia (Arribas, 2010).

Aunque la existencia de esta variabilidad interindividual entre pacientes es bien conocida en el ámbito científico-médico, todavía no se comprenden por completo sus causas o fundamentos. Se sabe que existen factores intrínsecos al paciente que influyen en esta experiencia diferencial del DCNO, así como en la respuesta a la medicación; igualmente, otros factores externos al paciente también juegan un papel importante (Figura 3).

Por tanto, resulta imprescindible emplear un enfoque personalizado para el desarrollo del plan terapéutico de cada paciente, pues la evolución del mismo dependerá de las características propias de esa persona en concreto. Así, de entre los factores intrínsecos, en este trabajo se estudian dos de ellos en profundidad: la genética y el sexo biológico.



Figura 3. Imagen esquemática de los factores intrínsecos (naranja) y extrínsecos (verde) que afectan a la respuesta interindividual entre los pacientes. Modificada de Benjeddou y Peiró, 2021.

1.2.1. Perfil genético

Cada individuo es portador de una huella genética personal que le condiciona en aspectos de probabilidad de sufrir dolor de manera más severa o durante un tiempo más prolongado, de percibir dicho dolor de forma más intensa o de presentar una mejor o peor respuesta a los medicamentos, sea en términos de analgesia conseguida o de efectos adversos presentados. De hecho, se considera que el factor genético es el causante de entre el 15 - 30% de las variaciones interindividuales observadas en la respuesta a medicamentos, pudiendo alcanzar tasas de hasta el 95% para genes y fármacos concretos (Benjeddou y Peiró, 2021).

El pensamiento general es que entre los genomas de dos individuos seleccionados al azar encontraremos una diferencia o variación de aproximadamente el 0,1%. Esta variación recibe el nombre de “polimorfismo” y debe su origen a mutaciones en la secuencia del DNA. La forma más simple y común de variación del DNA entre individuos es la sustitución de un solo nucleótido por otro, lo que se conoce como “polimorfismo de un solo nucleótido” o SNP (del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*) (Shastry, 2009).

Se estima que en humanos hay más de 10 millones de SNPs (es decir, un promedio de 1 por cada 300 pares de bases), donde la menor frecuencia alélica observada en la población ya es superior al 1%. Los SNPs pueden deberse a sustituciones de una base nitrogenada por otra o a deleciones o inserciones de las mismas en una secuencia polinucleotídica (Peiró, 2018). En estos SNPs, el cambio de un solo nucleótido en la secuencia del genoma da lugar a la existencia de diferentes alelos, lo que implica que estos puedan, por ejemplo, influir en la actividad de promotores en la expresión génica, en la conformación y estabilidad del RNAm y en la eficiencia de la traducción de proteínas. Por tanto, los SNPs pueden ser responsables de la susceptibilidad de un individuo frente a determinadas patologías o afectar al metabolismo de fármacos (Shastry, 2009).

1.2.2. Sexo biológico

De manera indudable, el sexo del paciente resulta un importante factor biológico en la modulación del dolor. Estudios preclínicos han demostrado que existen diferencias en base al sexo en el dolor muscular relacionadas con la diferente respuesta periférica, lo que podría explicar un distinto patrón de sensibilización (Queme & Jankowski, 2019), observando también una modulación diferente a nivel del sistema inmunológico y de señalización hormonal y de glutamato a nivel de la médula espinal (Regitz-Zagrosek, 2012). Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de datos recogidos sobre las diferencias basadas en el sexo en la medicina del dolor, este factor ha sido poco estudiado como variable independiente, y solo unos pocos ensayos la han tenido en cuenta para estudiar su relación con la fisiopatología (Pieretti *et al.*, 2016) o la respuesta a fármacos (Planelles *et al.*, 2020).

Además, también se observan cambios en el perfil de seguridad del tratamiento del DCNO con opioides. Muchos pacientes abandonan el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos (EA), entre los que destacan: náuseas, estreñimiento, somnolencia, mareos y prurito, que no se distribuyen de igual manera entre hombres y mujeres. Estos EA afectan al 50 - 80% de los pacientes con DCNO (Benjeddou y Peiró, 2021); donde las mujeres presentan una mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas a los medicamentos (Planelles *et al.*, 2020).

La existencia de este dimorfismo sexual en la señalización del dolor supone una oportunidad de investigación para el desarrollo futuro de fármacos específicos y selectivos de sexo (Benjeddou y Peiró, 2021), aumentando así nuestra comprensión de por qué la mayoría de los medicamentos retirados del mercado plantean mayores riesgos para la salud de las mujeres (Anthony & Berg, 2002). De hecho, en la actualidad apenas se practica este abordaje diferencial, pues se dan las circunstancias de que este depende de incluir y tener en cuenta las perspectivas biológica, psicológica y social del DCNO (SED, 2019). Desde la Sociedad Española del Dolor, se propone que los profesionales sanitarios renueven su perspectiva para reconocer y saber interpretar las diferencias debidas al sexo en la forma en que cursan las diferentes enfermedades; así como incorporar estas diferencias en los protocolos diagnósticos; y aumentar el número de mujeres en los ensayos clínicos de los analgésicos opioides.

Como se verá a continuación con más profundidad, estudios anteriores llevados a cabo por el grupo de investigación en el que se encuadra este trabajo han demostrado diferencias en el perfil de seguridad y eficacia del tratamiento del DCNO con opioides que involucran tanto al perfil genético como al sexo.

1.3. Farmacogenética aplicada a la medicina del dolor

La disciplina científica que estudia las relaciones entre los genes y la respuesta a fármacos se conoce como farmacogenética (PGx) (Benjeddou y Peiró, 2021).

Las variaciones genéticas pueden afectar de varias formas al metabolismo de los fármacos: en sentido “aguas abajo” (*downstream*) en el caso de fármacos que tengan como diana receptores celulares o vías de transducción, como es el caso del receptor de opioides μ 1 (*OPRM1*) o la enzima catecol-O-metiltransferasa (*COMT*); o interfiriendo en la transformación de los fármacos y/o eliminación, modificando así la relación entre la dosis del fármaco y su concentración en el tejido objetivo, como ocurre con la familia de enzimas CYP450, las proteínas transportadoras de fármacos y la enzima COX (Peiró, 2018)

En este sentido, se han desarrollado diferentes herramientas de recogida de datos para asociación de SNPs con sensibilidad a enfermedades comunes o a una determinada respuesta a fármacos (Peiró, 2018). Una de ellas es la plataforma PharmGKB, un recurso financiado por los Institutos Nacionales de Salud que proporciona información sobre cómo la variación genética humana afecta a la respuesta a los

medicamentos. Uno de los organismos adscritos es el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC, del inglés *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) que, en el caso que nos ocupa, resulta de interés, pues elabora una guía de recomendaciones clínicas con relación al tratamiento con opioides basada en los polimorfismos genéticos de los genes *OPRM1*, *COMT* y *CYP2D6*. Esta guía en concreto resulta de gran interés, pues estos genes específicos han sido objeto de estudio en numerosas investigaciones en el campo del dolor, demostrando la influencia de los polimorfismos de los mismos en su experiencia y tratamiento (Landau *et al.*, 2013).

1.3.A) Receptor de Opioides MU 1

El gen *OPRM1* resulta ser el candidato ideal para la evaluación del papel de los polimorfismos genéticos en los efectos clínicos de los opioides, puesto que codifica para el receptor de opioides MU1. Estudios en ratones con delección dirigida frente a este gen han establecido que este receptor resulta esencial para la analgesia con morfina, además de participar en varias vías de señalización implicadas en los procesos de dependencia física y recompensa (Ben Hamida *et al.*, 2019).

Se han identificado más de 100 SNPs para este gen, aunque el más estudiado en el campo del dolor es en el que se sustituye una A por una G en la posición 118 (*OPRM1*, rs1799971, A118G), dando lugar a un cambio de aminoácidos de asparagina por ácido aspártico en la posición 40 de la proteína resultante (Asn40Asp o N40D), concretamente en la región N-terminal del receptor (Benjeddou y Peiró, 2021). Este polimorfismo, observado en la población con una frecuencia alélica que varía entre el 2 al 50% en función del grupo étnico, es el responsable de la pérdida de un supuesto sitio de glicosilación ligado a N en el dominio N-terminal, asociado con una modificación en la respuesta a los opioides. De hecho, algunos estudios indican que la proteína resultante de dicha mutación exhibe una afinidad de unión para el endopéptido β -endorfina hasta tres veces superior que el *wild type* (Kreek *et al.*, 2005).

Según el trabajo llevado a cabo por Ren y colaboradores (Ren *et al.*, 2015), este SNP también influye en la respuesta a opioides como la heroína, la codeína o la morfina. Los investigadores concluyeron que los pacientes portadores de un alelo mutado (G) necesitaban consumir una dosis mayor de opioides para alcanzar la analgesia, y aun así informaban de un nivel mayor de dolor.

Esta necesidad de dosis mayores de opioides, sobre todo en el caso de morfina y fentanilo, así como de una respuesta analgésica disminuida se asocia con los resultados obtenidos por Zhang y colaboradores (Zhang *et al.*, 2015), quienes observaron una disminución de la expresión del RNAm de *OPRM1*, así como de los niveles de proteína de este receptor, en ratones *knock-in* heterocigotos para el alelo G (mutante).

Por otro lado, algunos estudios vinculan los polimorfismos del gen *OPRM1* con una serie de reacciones adversas de diferente magnitud, sobre todo de tipo gastrointestinal (Muriel *et al.*, 2019).

Además, se han encontrado también evidencias de que este SNP de *OPRM1* tiene un efecto específico de sexo, con datos que indican que las mujeres portadoras de los alelos *wild type* (A) en homocigosis experimentan hasta el doble de sensación de dolor que los hombres con el mismo genotipo (Olsen *et al.*, 2012).

Esta diferencia en los efectos adversos también fue observada por el equipo de Planelles (Planelles *et al.*, 2020), quienes comprobaron que la presencia del alelo mutante (G) provocaba mayor susceptibilidad en los hombres a presentar vómitos y problemas sexuales; mientras que en las mujeres el principal efecto adverso fue la somnolencia.

1.3.B) Enzima Catecol-O-Metiltransferasa

Por su parte, la enzima catecol-O-metiltransferasa (codificada por el gen *COMT*) está implicada en la modulación del dolor a través de su acción sobre las catecolaminas (neurotransmisores como la dopamina o epinefrina; y noradrenalina o norepinefrina), pues descompone la dopamina en la corteza prefrontal del cerebro; así como en la señalización de recompensa en respuesta al consumo de opioides (Benjeddou y Peiró, 2021).

Una de las variantes más estudiada es la C472G>A (rs4680, Val158Met), donde el alelo de tipo salvaje (G) codifica para el aminoácido valina; mientras que el SNP de sustitución es una A, que provoca el cambio hacia metionina. La existencia del alelo Met (mutante) provoca variaciones en la termoestabilidad de la enzima resultante, conduciendo a la síntesis de una proteína resulta hasta 4 veces menos activa que la formada a partir del alelo *wild type* Val (Rakvåg, *et al.*, 2008). Como resultado, los portadores del alelo mutado (A - Met) presentan mayores concentraciones de dopamina en su corteza prefrontal, debido a la disminuida capacidad de degradación.

De manera general, se emplea la hipótesis coloquialmente conocida como “guerrero vs preocupado” (*warriors vs worriers*) para explicar las diferencias encontradas entre la población en base a los polimorfismos de *COMT*. Esta postula que las personas con alelos Val (*wild type*) serían los “guerreros”, presentando una mayor actividad de *COMT* y unos niveles de dopamina prefrontal extracelular más bajos en comparación con aquellos portadores del SNP que codifica para Met (A - mutante), que serían los “preocupados”. El fenotipo guerrero se asociaría con una ventaja en el procesamiento de los estímulos aversivos; mientras que el fenotipo preocupado se asociaría con una ventaja en las tareas de memoria y atención. En condiciones de mayor liberación de dopamina (por ejemplo, condiciones estresantes), las personas con fenotipo guerrero (alelo Val) tendrían una mejor transmisión dopaminérgica y un mejor rendimiento; mientras que las personas con fenotipo preocupado (alelo Met), podrían tener una neurotransmisión menos eficiente y un peor rendimiento. Igualmente, también existe

evidencia que sugiere que los alelos Val158 están asociados con la esquizofrenia, mientras que los alelos Met158 están asociados con la ansiedad (Stein *et al.*, 2006).

En respuesta al dolor, existen evidencias de que los portadores del alelo Met/Met muestran una mayor sensibilidad al dolor de distintas modalidades y duraciones (umbral del dolor más bajo), y un estado afectivo interno más negativo (fenotipo “preocupado”); así como una mayor predisposición a padecer cuadros de dolor crónico. Por el contrario, se observan efectos opuestos en los homocigotos Val158 (*wild type*): mayor umbral del dolor y mejor resiliencia al estrés (Stein *et al.*, 2006). Existen dos explicaciones de base biológica para estas diferencias entre los fenotipos Val y Met. Una de ellas sugiere que los elevados niveles de catecolaminas (especialmente de adrenalina y noradrenalina) encontrados en las personas homocigotas para Met debido a la baja actividad enzimática resultaría en una sobreestimulación de los receptores β -adrenérgicos que desencadenaría un incremento en la percepción del dolor (Nackley *et al.*, 2007). Otra explicación alternativa para relacionar la actividad de *COMT* con la percepción del dolor se basa en la mediación del sistema opioide (Zubieta *et al.*, 2003), indicando que los elevados niveles de catecolaminas encontrados en las personas Met/Met provocarían la inhibición de la síntesis de opioides endógenos a causa de la sobreactivación de los receptores dopaminérgicos de las neuronas opioides en un mecanismo de *feed-back* negativo.

En cuanto a los efectos adversos, diferentes estudios también han encontrado discrepancias basadas en el genotipo y en el sexo de los pacientes tratados con opioides para DCNO. Por ejemplo, el equipo de Margarit (Margarit *et al.*, 2020), encontró asociaciones significativas entre la presencia del alelo G en homocigosis con la incidencia de prurito en el caso de la población femenina; mientras que la homocigosis del alelo A se asoció de manera significativa con la presencia de cefaleas, en este caso con una incidencia significativamente mayor para el caso de los hombres. Igualmente, en el trabajo realizado por Planelles y colaboradores (Planelles *et al.*, 2020), observaron una frecuencia mayor de mareos en individuos heterocigotos para el gen *COMT*; mientras que establecieron una asociación entre el genotipo *wild type* homocigoto y la pérdida de libido en las mujeres.

1.3.C) Enzimas del sistema del Citocromo P450

Por último, en el campo del tratamiento farmacológico del DCNO, debemos remarcar el papel fundamental que juegan las enzimas del sistema del citocromo P450 (*CYP450*) en el metabolismo de la codeína, el fentanilo, la metadona y la oxicodona. El metabolismo hepático representa la principal ruta de eliminación de fármacos que, además, en el caso de los opioides codeína y tramadol, resulta imprescindible su paso por ese complejo para llevar a cabo su bioconversión y activación hacia analgésicos más potentes. Se han descubierto más de 50 enzimas del complejo *CYP450*, donde la enzima *CYP2D6* participa en el metabolismo de hasta el 80% de fármacos de uso convencional, además de antidepresivos (Benjeddou y Peiró, 2021).

Se han descrito más de 130 variantes para el gen *CYP2D6*; este alto nivel de polimorfismo da como resultado una amplia gama de fenotipos, los cuales se clasifican en función de su capacidad metabólica (Figura 4) (Caudle *et al.*, 2019):

- La deficiencia de actividad metabólica (homocigosis para SNPs con actividad nula) da lugar al fenotipo llamado metabolizador lento o PM (*poor metabolizer*). Este fenotipo se observa en aproximadamente el 6 - 10% de los caucásicos, 10% de africano y alrededor del 1% de los orientales). Este fenotipo se caracteriza por la incapacidad de convertir la codeína en morfina, lo que conlleva a que no se alcancen los correctos niveles de analgesia.

- Una actividad metabólica reducida (homocigosis para SNPs con actividad reducida o heterocigosis para SNPs con actividad reducida + SNP con actividad nula) da lugar al fenotipo llamado metabolizador intermedio (IM).

- La actividad metabólica normal (homocigosis para alelos con SNPs de actividad normal o heterocigosis de alelos con SNPs de actividad normal + SNP de actividad reducida) da lugar al fenotipo NM o EM.

- Por último, una actividad metabolizadora incrementada (alelos con repeticiones del gen) da lugar al fenotipo UM. Este fenotipo es más frecuente en Oriente Medio y el norte de África, y se caracteriza por la conversión acelerada de la codeína en morfina, con lo que se alcanzan altas concentraciones de esta última y aumenta la probabilidad de sufrir efectos adversos importantes

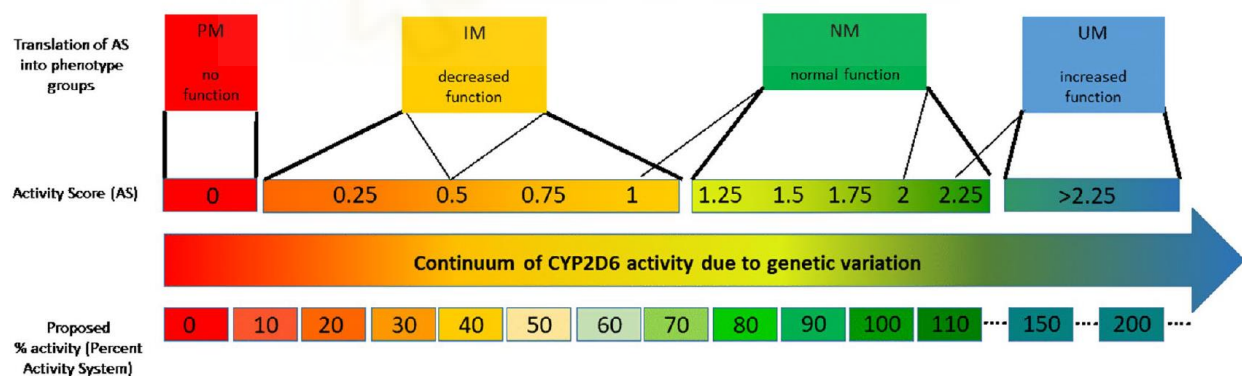


Figura 4. Imagen esquemática que representa las diferentes posibilidades de fenotipo metabolizador y su porcentaje de actividad metabólica en función del *Activity Score* para el gen *CYP2D6*. Tomado de Caudle *et al.*, 2019).

2.1. HIPÓTESIS

La prevalencia del DCNO como motivo de consulta médica en nuestra sociedad se ha incrementado en los últimos años, siendo los fármacos opioides una herramienta fundamental para su tratamiento, a pesar del perfil de seguridad complejo que presentan, como puede ser la aparición de EA y la posibilidad de adicción y abuso de su consumo. Por este motivo, se considera primordial progresar en estos aspectos, con el objetivo de conseguir un mayor nivel de alivio para los pacientes, así como mejorar el perfil de seguridad de estos fármacos.

En este sentido, el uso de marcadores farmacogenéticos sobre genes que resultan claves en las rutas de alivio del dolor (*COMT*), así como partícipes de la farmacodinámica (*OPRM1*) y farmacocinética de los analgésicos opioides (*CYP2D6*) permitirá conocer la posible influencia de las características genéticas (genotipo) sobre la respuesta diferencial (fenotipo) a los fármacos opioides en términos de efectividad y seguridad para los pacientes con DCNO tratados con estos medicamentos.

Igualmente, esta respuesta diferencial se ve muy afectada por el sexo, por lo que se diseña un análisis para estudiar estas discrepancias entre sexos que afectan a distintas variables clínicas.

2.2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es evaluar el impacto de los polimorfismos de los genes *COMT*, *OPRM1* y *CYP2D6* en el tratamiento con opioides de los pacientes con DCNO en base a criterios de seguridad y efectividad, analizando las diferencias por sexo.

Además, como objetivos secundarios se establecen los siguientes:

1. Realizar un análisis descriptivo de las variables clínicas y genéticas de la población de estudio.
2. Comparar las características de efectividad, seguridad y farmacológicas de los pacientes con DCNO tratados con opioides en función de la duración del tratamiento.
3. Analizar la influencia farmacogenética y del sexo en diferentes áreas del tratamiento con opioides para pacientes con DCNO (variables clínicas, patológicas y de medicación).

3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

3.1. Preparación del estudio

Este trabajo se encuadra dentro del proyecto “*Sesgos de género en la medicina del dolor: de las ómicas a la atención sanitaria*”. El proyecto está avalado por el Instituto de Salud Carlos III y subvencionado por el Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España en el marco de Proyectos de Investigación Clínica Independiente de la convocatoria 2020 de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020, contando con el número de aplicación ICI20/00146. El estudio fue evaluado y aprobado por el correspondiente Comité de Ética en Investigación con Medicamentos (CEIm) y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (número eudract: 2021-001238-21) (Anexo - Figura 1). Además, también cuenta con la aprobación de la Universidad Miguel Hernández (Anexo - Figura 2). Se declara la ausencia de interés comercial del proyecto.

Con una duración total de 4 años, este Trabajo Fin de Máster se realiza en el segundo año de proyecto, el cual se centra en la realización de un ensayo clínico de prueba de concepto, aleatorizado, controlado y simple ciego, sobre una cohorte de pacientes de la Unidad del Dolor (UDO) del Hospital General Universitario de Alicante Doctor Balmis (HUGA) que requieran indicación de opioides y titulación individualizada por su dolor.

3.2. Inclusión de participantes en consulta

Participó en el estudio todo paciente que así lo deseara y que firmara los correspondientes consentimientos, siempre y cuando se cumplieran estos requisitos: ser mayor de 18 años, presentar necesidad de tratamiento con medicación metabolizada por el complejo *CYP2D6*, no padecer dolor oncológico o metastásico, no contar con antecedentes de discapacidad psiquiátrica, no estar embarazada, no participar en ningún otro ensayo durante el periodo del estudio o en los 30 días anteriores a su inclusión y no presentar historia de alergia a analgésicos.

Tras explicar el objetivo del ensayo a cada paciente y aclarar sus posibles dudas, se obtenían los Consentimientos Informados de participación en el estudio. Posteriormente, los pacientes eran divididos en dos grupos en función del tiempo de consumo de medicamentos opioides con el que contasen en el momento de la inclusión:

- Grupo 1: Consumo de opioides en tratamiento de corta duración (< 6 meses) → agudo
- Grupo 2: Consumo de opioides en tratamiento de larga duración (> 6 meses) → crónico

A cada participante se le pedía la donación de una muestra de saliva de aproximadamente 2mL, dividida después en dos tubos Falcon de 50mL con contenido de PBS. Estos tubos se rotulaban e identificaban rigurosamente y se llevaban al laboratorio.

3.3. Estudio de variables clínicas y farmacológicas

Las variables de interés se recogieron mediante encuestas realizadas de forma oral, individualizada y presencial en las consultas con los pacientes.

Para el análisis de la experiencia de dolor, se empleó una encuesta EVA (Escala Visual Análoga), numerada del 0 al 10; donde 0 implica “ningún dolor” y 10 “máximo dolor imaginable” (Anexo - Figura 3) (Cid *et al.*, 2014).

Además, se utilizó el cuestionario estandarizado EQ-5D-3L (*EuroQol Scale Health Status*) (Anexo - Figura 4) para valorar la calidad de vida de los pacientes. Este consta de dos partes:

1. La primera describe el estado de salud a través de cinco dimensiones: 1) movilidad; 2) autocuidado; 3) actividades cotidianas; 4) dolor/malestar y 5) ansiedad/depresión. Cada una de estas dimensiones tiene tres respuestas posibles o niveles de gravedad: sin problemas (1), algunos problemas/problemas moderados (2), problemas extremos/imposibilidad (3). Cada entrevistado señala el nivel que mejor refleja su estado para cada una de las cinco dimensiones con lo que su estado de salud queda descrito por cinco dígitos que toman valores del 1 al 3, siendo el estado de salud 11111 considerado *a priori* el mejor estado de salud y el 33333 el peor estado de salud.

2. En la segunda parte del cuestionario, se pide al paciente que evalúe su estado de salud mediante una EVA en cuyos extremos se encuentran las situaciones “el mejor estado de salud que Vd. pueda imaginar” en la parte superior, y que toma el valor 100; y en la parte inferior “el peor estado de salud que Vd. pueda imaginar”, que toma el valor 0.

Tras el análisis de los resultados aportados por este cuestionario, se obtiene un valor denominado Índice EQ-5D-3L que oscila entre 0 y 1; donde el valor 0 es el valor de referencia asignado a la muerte, y 1 el de la salud perfecta. Caben estados de salud peores que la muerte, que son valorados negativamente (Ministerio de Sanidad, 2014).

Igualmente, se preguntó a cada paciente si padecía algún tipo de efecto secundario además del propio dolor, anotando sus respuestas.

Por otra parte, se sometió a los pacientes a cuestionarios estandarizados sobre ansiedad y depresión empleando la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS, por sus siglas en inglés *Hospital Anxiety and Depression Scale*) (Anexo - Figura 5), diseñada por Zigmund y Snaith en 1983 (Zigmund

y Snaith, 1983). Se trata de un instrumento corto (14 ítems) que ha mostrado fiabilidad y validez, y que se emplea tanto para el diagnóstico como para la evaluación de la gravedad del trastorno (Rivera *et al.*, 2006). Se compone de dos subescalas (HADA: ansiedad, y HADD: depresión) de siete ítems cada una con puntuaciones de 0 a 3. Los puntos de corte se sitúan en ocho para casos posibles y >10 para casos probables en ambas subescalas (Zigmond y Snaith, 1983).

En cuanto a las variables farmacológicas, se consultó en la ficha de cada paciente el tipo y dosis de opioide prescrito, así como los posibles medicamentos coadyuvantes (analgésicos, ansiolíticos, neuromoduladores o anticonvulsivantes, antidepresivos y antiinflamatorios no esteroideos -AINES-).

3.4. Trabajo de laboratorio

Siempre tras firma y obtención del Consentimiento Informado, la muestra recogida de saliva se llevaba al laboratorio para su análisis genético.

En primer lugar, se procedía a la extracción del DNA empleando el kit comercial E.Z.N.A. Forensic DNA Kit (D3591-02) OMEGA bio-tek y siguiendo los pasos recomendados por el fabricante. Tras la extracción, se cuantificaba la concentración de material genético presente en la muestra empleando un espectrofotómetro de UV visible de espectro completo NanoDrop200c de ThermoFisher. El material extraído se almacenaba en eppendorfs de 1,5ml cuidadosamente identificados y se congelaba a -80°C hasta su posterior análisis.

Para el análisis de polimorfismos genéticos, se empleó el termociclador RotorGeneG de QIAGEN en un análisis de PCR a tiempo real (RT-PCR) o PCR cuantitativa (q-PCR). Los parámetros de amplificación fueron los siguientes (Anexo - Figura 6):

- *Pre-Read Stage*: 30 segundos a 60°C

- *Hold Stage*: 10 minutos a 95°C

- *PCR Stage*: 45 ciclos de 15 segundos de duración cada uno de ellos a una temperatura de 95°C. A continuación, un paso de 90 segundos a 60°C.

- *Post-Read Stage*: 1 minuto a 60°C.

Las sondas empleadas para el estudio de cada polimorfismo, así como el resto de los reactivos, se detallan en (Anexo - Tablas 1 y 2).

El fundamento de esta técnica se basa en la posibilidad de detección de productos de amplificación específicos y en tiempo real a medida que se acumula dicho producto durante la progresión de la reacción gracias al uso de sondas marcadas con fluorocromos que emplean la actividad nucleasa 5' de la Taq

DNA polimerasa, permitiendo también eliminar los pasos de procesamiento post-PCR (Nicklas y Buel, 2008). De manera simplificada, los pasos que componen esta reacción son los siguientes (Figura 5):

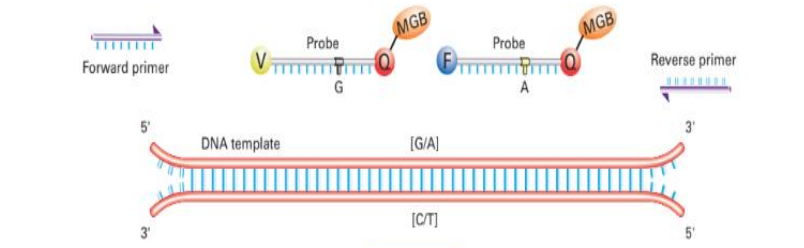
1. Se construye una sonda de oligonucleótidos que contiene un cromóforo fluorescente informador (*reporter*) en el extremo 5' y un cromóforo de extinción (*quencher*) en el extremo 3'. Si la estructura de la sonda no se ve alterada (la sonda se encuentra intacta), la proximidad del cromóforo de extinción reduce en gran medida la fluorescencia emitida por el cromóforo indicador por transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET, del inglés *Fluorescence Resonance Energy Transfer*) a través del espacio.
2. Por el contrario, si en la muestra está presente la secuencia objetivo, la sonda se hibrida aguas debajo de uno de los sitios del cebador y se escinda por acción de la actividad nucleasa 5' de la Taq DNA polimerasa a medida que se extiende el cebador
3. Esta escisión de la sonda provoca que se separe el cromóforo indicador del extintor, con lo que aumenta la señal emitida por el cromóforo *reporter*; además, se elimina la sonda de la hebra objetivo, lo que permite que la extensión del cebador continúe hasta el final de la cadena molde, por lo que la inclusión de la sonda no inhibe el proceso global de la PCR.
4. Con cada, se escinden moléculas del cromóforo informador de sus respectivas sondas, lo que da como resultado un aumento en la intensidad de la fluorescencia proporcional a la cantidad de amplicón producido.

En nuestro caso concreto, se emplea un cromóforo *reporter* en el extremo 5' de cada sonda:

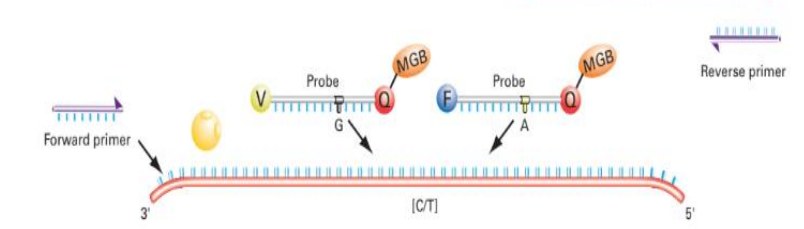
- Un cromóforo VIC™ vinculado al extremo 5' de la sonda del alelo 1, con una longitud de onda de absorbancia máxima de 530nm y un máximo de emisión de 555nm (amarillo).
- Un cromóforo FAM™ vinculado al extremo 5' de la sonda del alelo 2 con una longitud de onda de absorbancia máxima de 470nm y un máximo de emisión de 510nm (verde).

Por tanto, la detección únicamente del alelo 1 (homocigosis), se observará como marcaje con el cromóforo VIC™; la detección únicamente del alelo 2 (homocigosis), se observará como marcaje con el cromóforo FAM™; mientras que la detección de los alelos 1 y 2 (heterocigosis), se observará como marcaje de ambos cromóforos (Figura 6). En cuanto a la construcción de la sonda específica de detección, los alelos SNP se incluyen entre paréntesis, donde el orden de los alelos corresponde a la asociación con los cromóforos indicadores de la sonda, donde [Alelo 1 = cromóforo VIC™ / Alelo 2 = cromóforo FAM™] (ThermoFisher, 2017) (Anexo - Tablas 3.1. y 3.2.).

1. Assay Components and DNA Template



2. Denatured Template and Annealing Assay Components



3. Polymerization and Signal Generation



LEYENDA	
	Sonda VIC
	Sonda FAM
	Quencher ("Apantallador" no fluorescente)
	Ligando de surco menor
	DNA polimerasa AmpliTaq Gold
	Sonda
	Primer
	Plantilla
	Cebador extendido

Figura 5. Esquema del proceso de hibridación de sondas fluorescentes en q-PCR. Tomado de ThermoFisher, 2017

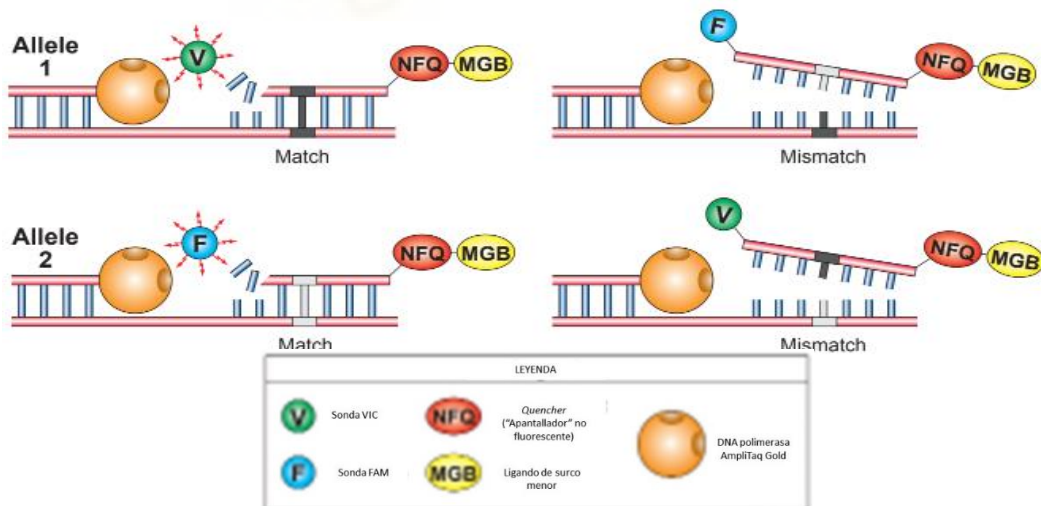


Figura 6. Esquema de interpretación de los resultados del ensayo PCR para genotipado de SNPs. Las imágenes muestran resultados para concordancia (*match*) y discordancia (*mismatch*) para la secuencia diana de interés y la secuencia de la sonda. Un incremento sustancial en la señal de fluorescencia únicamente de la sonda VIC indica homocigosis para el alelo 1; un incremento sustancial en la señal de fluorescencia únicamente para la sonda FAM indica homocigosis para el alelo 2; un incremento de la señal de fluorescencia tanto para la sonda VIC como para la sonda FAM indica heterocigosis del alelo 1 y el alelo 2. El ejemplo de la imagen se corresponde con un heterocigoto. Tomado de ThermoFisher, 2017

3.5. Base de datos

En paralelo a todos los análisis, se elaboró una base de datos con el objetivo de recoger toda la información de cada uno de los pacientes y actualizarla en función de los resultados obtenidos en cada paso del estudio; así como de poder llevar un seguimiento de la evolución de los pacientes.

3.6. Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con el *software* estadístico GraphPad Prism (V5). Primeramente, se comprobó que los datos se ajustasen a una distribución normal. En caso afirmativo, se realizaron test de tipo paramétrico (t-Student y ANOVA); en el caso contrario, se recurrió a pruebas de tipo no paramétrico (U de Mann-Whitney). Además, para los análisis de asociación genética se empleó el paquete SNPassoc del programa estadístico *R-studio*.

3.7. Cronograma

El estudio observacional que conforma este Trabajo Fin de Máster se llevó a cabo durante un periodo de 8 meses, durante los cuales esta alumna de TFM participó de forma activa en todas las etapas. A continuación, se muestra un cronograma donde se resumen las principales actividades desarrolladas (Figura 7)

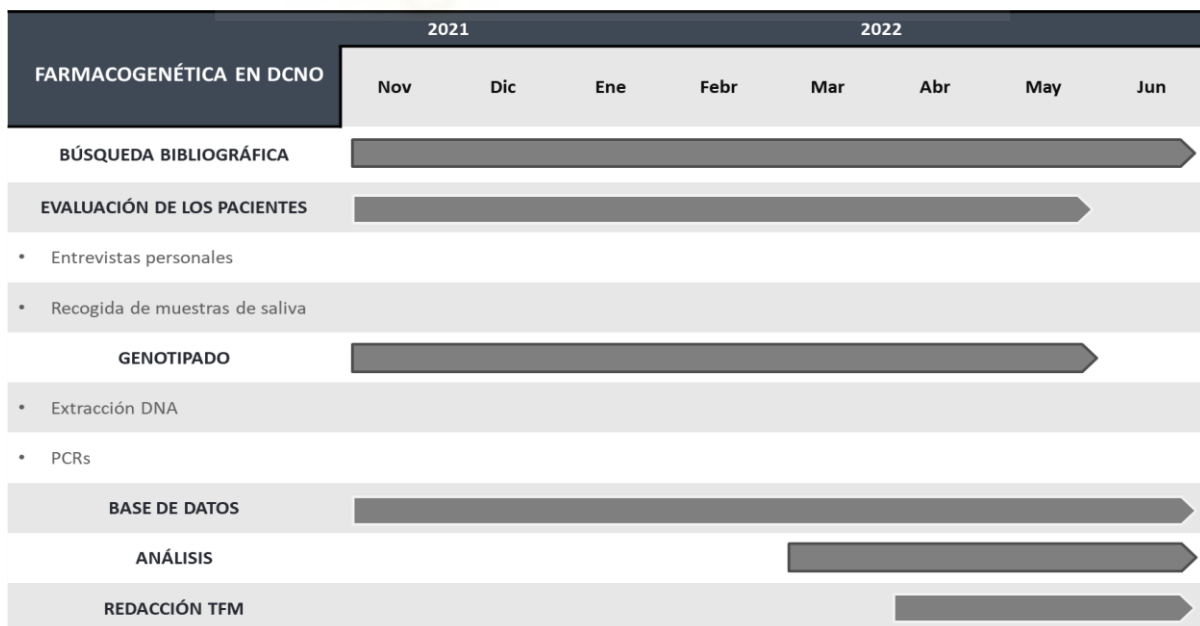


Figura 7. Cronograma resumido de las principales actividades llevadas a cabo por la autora de este trabajo para la realización de este TFM.

4. RESULTADOS

Se recogieron datos de variables clínicas para un total de 100 pacientes. La misma muestra fue utilizada para el análisis genético de tipo descriptivo y de asociación con las variables de interés. Sin embargo, solo se estudiaron las variables de tipo farmacológico para los pacientes que sí requirieron prescripción de medicamentos opioides (91/100). Los análisis descriptivos se llevaron a cabo diferenciando entre grupos de duración del tratamiento con opioides (tratamiento crónico: ^{CRON} o agudo: ^{AGU}), así como en función del sexo.

4.1. Datos clínicos

Los resultados de los datos de tipo clínico se recogen en las Tablas 3 y 4.

La fracción mayoritaria de nuestra población la componen mujeres (75%); siendo también mayoritarias dentro de los subgrupos de duración del tratamiento. La edad media poblacional es de 64 ± 13 años, incrementándose en la población ^{CRON} (66 ± 11) y presentando los hombres ^{AGU} menor edad que los hombres ^{CRON} (54 ± 13 vs 64 ± 11 años; $p=0,0342$). Son las mujeres ^{CRON} las que obtienen un mayor nivel de alivio en comparación con sus iguales del tratamiento ^{AGU} (EVA: 43 ± 34 vs 28 ± 25 mm; $p=0,0401$). El total de EAs se ve incrementado en el tratamiento ^{AGU} (3 ± 3 vs 2 ± 2 ; $p= 0.0273$); en concreto por la presencia de más mareos ($p=0.0052$) y cambios de peso ($p=0.0006$). Por su parte, los pacientes de ^{CRON} sufren más estreñimiento ($p=0.0373$). Además, son las mujeres ^{AGU} las que sufren mayor porcentaje de EAs (4 ± 2 vs 2 ± 2 ; $p=0.0110$); encontrándose diferencias significativas para el caso concreto del estreñimiento entre sexos (31% vs 0% ; $p=0.0439$) (Figura 8)

Con relación a problemas de salud mental (ansiedad y depresión: Anexo - Tabla 4), no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos analizados: ni en función de la duración del tratamiento ni en función del sexo. Lo mismo ocurre para el análisis del estado general de salud en sus dimensiones física y mental (Anexo - Tabla 5).

Tabla 3. Datos clínicos de todos los pacientes encuestados

Media ± SD Mediana (1st, 3rd Q.)	Tratamiento ^{AGU} < 6 meses			Tratamiento ^{CRO} > 6 meses			Pacientes Totales		
	Mujeres (n=35)	Hombres (n=11)	Total (n= 46)	Mujeres (n=40)	Hombres (n=14)	Total (n=54)	Mujeres (n=75)	Hombres (n= 25)	Total (n= 100)
Sexo %	76	24	100	74	26	100	75	25	100
Edad (años)	63 ± 14 66 (51, 72)	54 ± 13* 53 (48, 58)	60 ± 14# 58 (50, 71)	67 ± 11 68 (59, 76)	64 ± 11* 66 (57, 76)	66 ± 11# 68 (58, 76)	65 ± 13 67 (55, 76)	60 ± 13 58 (50, 72)	64 ± 13 65 (54, 74)
Intensidad del dolor VAS (0 - 100 mm)	70 ± 29 80 (50, 100)	75 ± 21 80 (50, 90)	72 ± 27 80 (50, 93)	69 ± 27 73 (50, 90)	73 ± 25 75 (58, 93)	70 ± 26 73 (50, 90)	70 ± 28 80 (50, 90)	74 ± 23 80 (53, 90)	71 ± 27 80 (50, 90)
Nivel de alivio VAS (0 - 100 mm)	28 ± 25* 20 (0, 50)	28 ± 31 6 (0, 60)	28 ± 27 20 (0, 50)	43 ± 34* 50 (0, 78)	30 ± 26 30 (8, 50)	40 ± 33 50 (0, 63)	36 ± 31 40 (0, 60)	29 ± 28 30 (0, 55)	34 ± 30 30 (0, 60)
Calidad de vida VAS (0 - 100 mm)	45 ± 23 50 (30, 60)	54 ± 29 60 (30, 70)	47 ± 24 50 (30, 60)	43 ± 27 50 (20, 60)	45 ± 28 50 (23, 71)	43 ± 27 50 (20, 60)	43 ± 25 50 (20, 60)	49 ± 28 50 (30, 70)	45 ± 26 50 (21, 60)
Estado de Salud (0 - 1) EQ-5D	0.26 ± 0.33 0.19 (0.05, 0.65)	0.36 ± 0.31 0.25 (0.1, 0.62)	0.28 ± 0.32 0.2 (0.05, 0.63)	0.26 ± 0.36 0.24 (- 0.004, 0.58)	0.31 ± 0.3 0.22 (0.05, 0.58)	0.27 ± 0.35 0.24 (0.03, 0.58)	0.26 ± 0.35 0.21 (0.02, 0.58)	0.33 ± 0.3 0.25 (0.08, 0.58)	0.28 ± 0.34 0.22 (0.05, 0.58)
Efectos Adversos	4 ± 2* 4 (2,5)	2 ± 3 2 (0,3)	3 ± 3# 3 (1,5)	2 ± 2* 1 (0,4)	2 ± 2 3 (0,4)	2 ± 2# 2 (0,4)	3 ± 2 3 (1,5)	2 ± 2 2 (0,3)	3 ± 2 3 (1,5)

*p<0.05, **p<0.01; ***p<0.001: comparaciones entre mismo sexo en diferente grupo de duración del tratamiento; sombreado verde en valor mayor // # p<0.05: comparación entre población total del grupo; sombreado azul en valor mayor

Tabla 4. Efectos adversos desglosados de todos los pacientes encuestados en función de la duración del tratamiento

% (n)	Tratamiento ^{AGU} < 6 meses			Tratamiento ^{CRO} > 6 meses		
	Mujeres (n=35)	Hombres (n=11)	Total (n=46)	Mujeres (n=40)	Hombres (n=14)	Total (n=54)
Somnolencia	23 (10)	27 (3)	28 (13)	8 (3)	29 (4)	13 (7)
Mareos	34 (12)	27 (3)	33 [#] (15)	10 (4)	7 (1)	9 [#] (5)
Náuseas	6 (2)	0 (0)	4 (2)	10 (4)	0 (0)	7 (4)
Vómitos	6 (2)	0 (0)	4 (2)	3 (1)	0 (0)	2 (1)
Estreñimiento	31 ⁺ (11)	0 ⁺ (0)	24 [#] (11)	48 (19)	36 (5)	44 [#] (24)
Prurito	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (2)	0 (0)	4 (2)
Impotencia sexual	0 (0)	18 (2)	4 (2)	3 (1)	0 (0)	2 (1)
Pérdida de libido	3 (1)	18 (2)	7 (3)	5 (2)	14 (2)	7 (4)
Cambios de peso	23 (8)	9 (1)	20 ^{###} (9)	0 (0)	0 (0)	0 ^{###} (0)
Dolor de cabeza	31 (11)	18 (2)	28 (13)	20 (8)	21 (3)	20 (11)
Enrojecimiento piel	26 (9)	0 (0)	20 (9)	13 (5)	29 (4)	17 (9)
Piel seca	14 (5)	9 (1)	13 (6)	10 (4)	14 (2)	11 (6)
Boca seca	40 (14)	45 (5)	41 (19)	38 (15)	57 (8)	43 (23)
Edema	9 (3)	0 (0)	7 (3)	3 (1)	0 (0)	2 (1)
Depresión	17 (6)	9 (1)	15 (7)	13 (5)	0 (0)	9 (5)
Insomnio	49 (17)	37 (3)	43 (20)	23 (9)	21 (3)	22 (12)
Nerviosismo	31 (11)	37 (3)	30 (14)	18 (7)	14 (2)	17 (9)
Falta de apetito	14 (5)	0 (0)	11 (5)	8 (3)	7 (1)	7 (4)

+p<0.05: Comparación entre sexos dentro del mismo grupo de duración del tratamiento; sombreado gris en valor mayor // [#]p<0.05; [#]#p<0.01; [#]#[#]p<0.001: comparación entre población total del grupo; sombreado azul en valor mayor

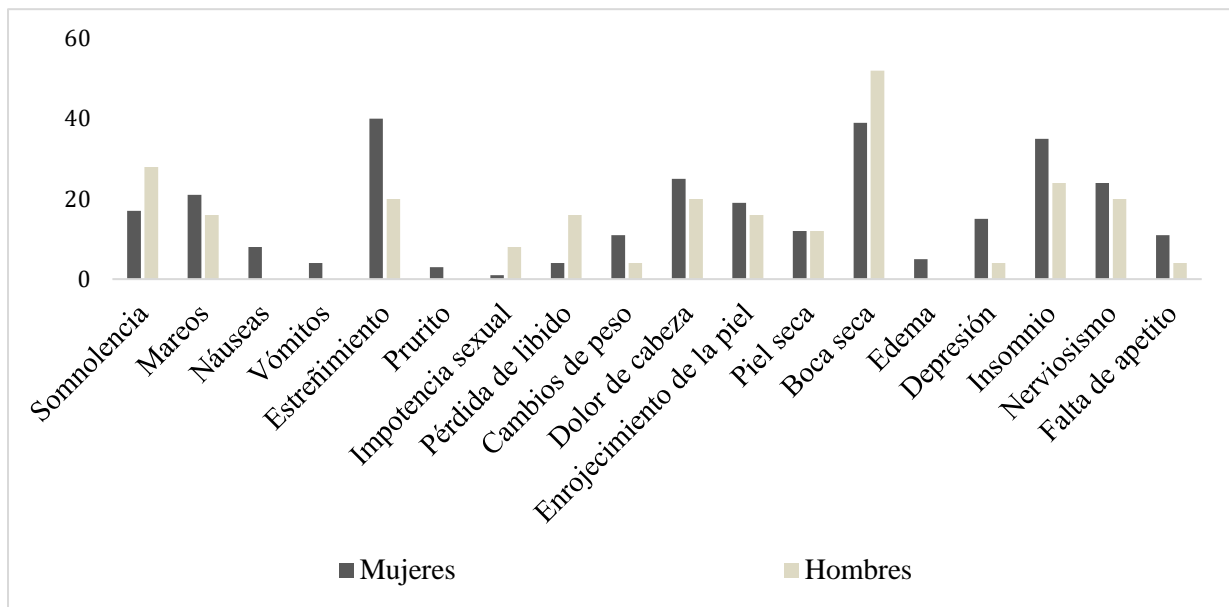


Figura 8. Gráfico de barras de la distribución en porcentajes de los efectos adversos detallados en función del sexo para el total de la población (n=100).

4.2. Datos farmacológicos

No existen diferencias en la frecuencia de prescripción en base al sexo entre la población total (Tabla 5); sin embargo, sí se observan diferencias en los porcentajes de frecuencia de prescripción de los fármacos buprenorfina y tramadol en función de la duración del tratamiento. La buprenorfina se consume más en el tratamiento ^{CRO} (22% vs 5%; p=0,0381); mientras que el tramadol es el opioide más consumido en el tratamiento ^{AGU} (60% vs 30%; p=0,0055). En el caso del tramadol también se observan diferencias en función de la duración del tratamiento: se produce un mayor consumo entre las mujeres ^{AGU} (55% vs 22%; p=0,0104). Sí se observan diferencias en función del sexo para el consumo de fentanilo en ^{CRO}: las mujeres lo consumen con mayor frecuencia (25% vs 0%; p=0,0484)

De modo lógico, el consumo total de opioides (DDEM) es superior en el grupo ^{CRO} (101±94 vs 47±38 mg/día; p< 0.0001); en concreto, estas diferencias se deben a las mujeres ^{CRO} (112±105 vs 43±37 mg/día; p < 0.0001).

Por último, el análisis de los medicamentos coadyuvantes indica que las mujeres suponen el principal grupo de población consumidor (83% para analgésicos; 75% para neuromoduladores; 80% para antidepresivos; 67% para AINES y 84% para ansiolíticos); sin que existan diferencias significativas para la comparación entre sexos salvo para el caso de los ansiolíticos (62% en mujeres vs. 36% en hombres; p=0.048).

Tabla 5. Datos farmacológicos de tratamiento con opioides para los pacientes prescritos con ellos

Opioide % (n)	Tratamiento ^{AGU} < 6 meses			Tratamiento ^{CRO} > 6 meses			Pacientes Totales		
	Mujeres (n=29)	Hombres (n=8)	Total (n=37)	Mujeres (n=40)	Hombres (n=14)	Total (n=54)	Mujeres (n=69)	Hombres (n=22)	Total (n=91)
Buprenorfina	7 (2)	0 (0)	5[#] (2)	20 (8)	29 (4)	22[#] (12)	15 (10)	18 (4)	15 (14)
Fentanilo	7 (2)	12 (1)	8 (3)	25⁺ (10)	0⁺ (0)	19 (10)	17 (12)	5 (1)	14 (13)
Oxicodona	17 (5)	12 (1)	16 (6)	10 (4)	0 (0)	7 (4)	13 (9)	5 (1)	11 (10)
Tapentadol	14 (4)	0 (0)	11 (4)	22 (9)	21 (3)	22 (12)	19 (13)	14 (3)	18 (16)
Tramadol	55^{**} (16)	75 (6)	60^{##} (22)	22^{**} (9)	50 (7)	30^{##} (16)	36 (25)	58 (13)	42 (38)
MEDD	43 ± 37^{****}	62 ± 41	47 ± 38^{####}	112±105^{****}	70 ± 33	101±94^{####}	83 ± 90	67 ± 35	79 ± 80
Media ± SD	30 (20, 56)	52 (39, 71)	37 (21, 60)	80 (52, 131)	80 (44, 79)	80 (49, 120)	60 (26,102)	64 (42, 80)	60 (30, 83)
Mediana (1st, 3rd Q.)									
Analgésicos	52 (15)	25 (2)	46 (17)	70 (28)	50 (7)	65 (35)	62 (43)	50 (9)	57 (52)
Neuromoduladores	55 (16)	50 (4)	54 (20)	57 (23)	64 (9)	59 (32)	57 (39)	59 (13)	57 (52)
Antidepresivos	38 (11)	37 (3)	38 (14)	55 (22)	36 (5)	50 (27)	48 (33)	36 (8)	45 (41)
AINES	14 (4)	0 (0)	11 (4)	15 (6)	36 (5)	20 (11)	14 (10)	23 (5)	16 (15)
Ansiolíticos	59 (17)	37 (3)	54 (20)	65 (26)	36 (5)	57 (31)	62⁺ (43)	36⁺ (8)	56 (51)

MEDD: Dosis Diaria Equivalente de Morfina (mg)

+p<0.05: Comparación entre sexos; sombreado gris en valor mayor // [#]p<0.05; ^{##}p<0.01; ^{###}p<0.0001: comparación entre población total del grupo de duración del tratamiento; sombreado azul en valor mayor // ^{**}p<0.01; ^{****}p<0.0001: comparaciones entre mismo sexo en diferente grupo de duración del tratamiento; sombreado verde en valor mayor

4.3. Datos farmacogenéticos

No se encontraron diferencias en la distribución del perfil genético para ninguno de los genes individualmente estudiados (Anexo - Tablas 6.1. y 6.2.); igualmente, tampoco se observan diferencias significativas para la distribución de los fenotipos resultantes de la combinación de genotipos de los tres genes estudiados (Figura 9).

Se realizó el Test de Hardy-Weinberg (HW), obteniéndose una frecuencia genotípica del alelo dominante del 76% para *OPRM1* y del 55% para *COMT*; por tanto, el equilibrio de HW solo se respeta en el caso del gen *OPRM1*. Esta falta de equilibrio para el gen *COMT* simplemente significa que las frecuencias genotípicas no pueden obtenerse de las frecuencias alélicas, lo cual resultaría interesante para estudios de tipo transgeneracional; al no ser este nuestro caso, consideramos que esta característica no afecta a la estadística de los posteriores análisis realizados.

La variante más común entre el total de la población del gen *COMT* es la G/A (heterocigoto); la A/A para *OPRM1* (*wild type*) y el fenotipo metabolizador intermedio (IM) para *CYP2D6* (Anexo - Tabla 6.1.) La combinación *OPRM1 wild type_COMT heterocigoto_CYP2D6 IM* es la más habitual entre la población (Figura 9).

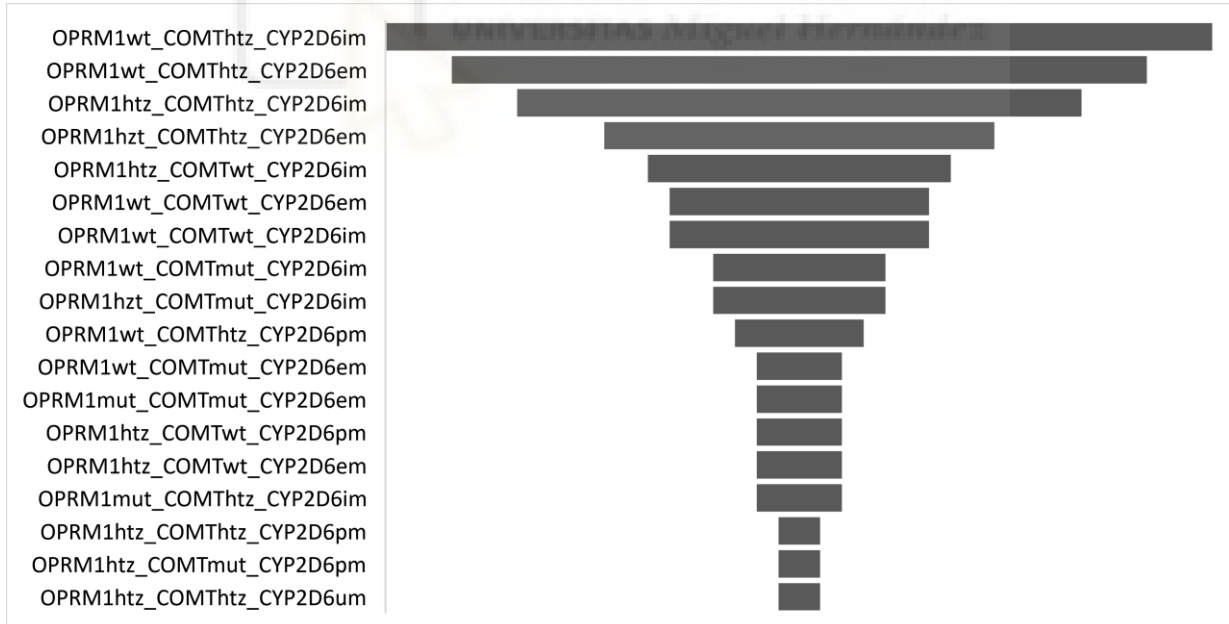


Figura 9. Análisis descriptivo mediante gráfico de embudo que muestra la distribución en porcentajes de la combinación de genotipos para los genes *OPRM1*, *COMT* y *CYP2D6* en el total de la población genotipada (n=100).

Al realizar el análisis de comparación entre sexos (Figura 10), la combinación de genotipos anteriormente citada sigue siendo la más habitual tanto para hombres como para mujeres, aunque en distinta proporción (sin que existan diferencias estadísticamente significativas). Además, también se observan combinaciones exclusivas de alguno de los dos sexos (de nuevo de manera no significativa).

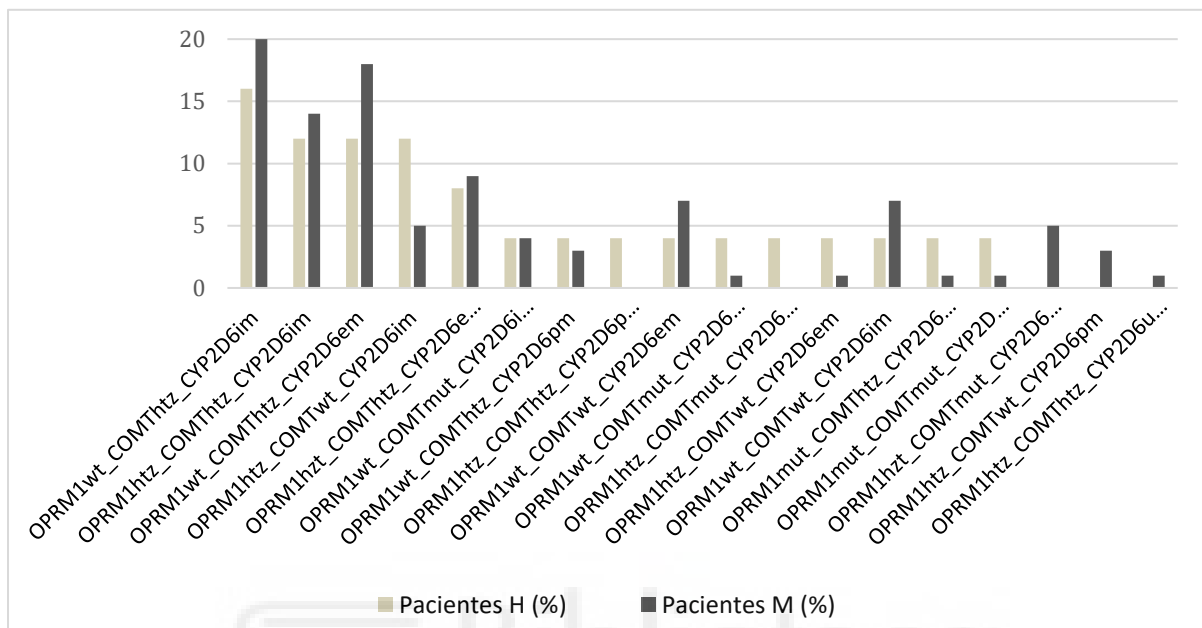


Figura 10. Análisis descriptivo mediante gráfica de barras que muestra la distribución de la combinación de genotipos en valores de porcentaje para los genes *OPRM1*, *COMT* y *CYP2D6* en el total de la población genotipada (n=100) en función del sexo (H: hombres; M: mujeres).

4.3.1. Influencia de la farmacogenética en las variables clínicas

Se encontró una asociación significativa ($p=0.041$) entre puntuaciones más altas en la EVA de dolor cuando los pacientes presentaban el alelo A en homocigosis para el gen *COMT*; sin que se observaran diferencias entre sexos. No se encontró ninguna otra asociación entre los polimorfismos de *COMT* u *OPRM1* para las variables: EVA alivio, EVA calidad de vida ni tampoco Índice EQ-5D. En el caso de las variedades del gen *CYP2D6*, solo se encontró asociación para la EVA de calidad de vida ($p=0.048$), reportándose valores menores para los fenotipos extremos (PM y UM) y sin que se encontraran diferencias de asociación en función del sexo; sin embargo, no se pudo establecer relaciones para el resto de las variables (EVA dolor, EVA alivio ni Índice EQ-5D) en función de *CYP2D6*.

Se observaron asociaciones significativas entre los SNPs analizados de *COMT* y *OPRM1* para algunos de los efectos adversos estudiados (Figuras 11 - A, B, C y D). El EA de somnolencia se asoció con la presencia del alelo A en homocigosis para el gen *OPRM1* ($p=0.011$); solo en el caso de la población femenina ($p=0.016$). Por su parte, el EA de mareos se asoció con la presencia del alelo A en

homocigosis para el gen *OPRM1* ($p=0.017$); con influencia en los dos sexos (mujeres: $p=0.031$; hombres: $p=0.021$). El EA de cambio de peso se asoció con la presencia del alelo G en homocigosis para el gen *COMT* ($p=0.0005$); solo en la población femenina ($p=0.006$). Por el contrario, no se encontraron asociaciones significativas entre los genotipos ni de *COMT* ni de *OPRM1* para los EAs náuseas, vómitos, estreñimiento, prurito, disminución de la libido, dolor de cabeza, enrojecimiento de la piel, piel o boca secas, edema, síntomas depresivos, insomnio ni falta de apetito.

En el caso de las variedades del gen *CYP2D6*, se encontró una asociación para el caso del EA de boca seca ($p=0.026$), asociándose a los pacientes con fenotipo extremo (PM o UM) independientemente del sexo; sin embargo, no se observó esta característica para ninguno de los otros EAs (enrojecimiento de la piel, prurito, piel seca, edema, somnolencia, mareos, náuseas, vómitos, cambios de peso, falta de apetito, disminución del deseo sexual, impotencia sexual, dolores de cabeza, síntomas depresivos, insomnio ni nerviosismo).

Se encontró una relación entre el perfil genético y los resultados de las pruebas estandarizadas de detección de Ansiedad y Depresión: existe una asociación significativa ($p=0.049$) entre la homocigosis para el alelo A del gen *COMT* y la probabilidad de presentar un cuadro compatible con diagnóstico de ansiedad ($p=0.049$) (Figura 11 - E), sin que se observen diferencias de asociación entre sexos. Sin embargo, no se pudo establecer esta asociación con el caso de la depresión. Igualmente, tampoco se pudo establecer este tipo de asociación con el gen *CYP2D6*; al igual que tampoco se observó asociación alguna con ninguna de las variedades génicas de los 3 genes estudiados (*COMT*, *OPRM1* y *CYP2D6*) y los resultados del cuestionario SF-12, ni para el componente físico ni para el componente mental.

4.3.2. Influencia de la farmacogenética en las variables farmacológicas

Por último, se intentó encontrar también asociaciones entre las variables genéticas y el perfil de prescripción / demanda de fármacos (Figura 11 - F). Se observó que la prescripción de analgésicos era mayor ($p=0.029$) para los pacientes con el alelo A en homocigosis para el gen *COMT*. Cuando se realizó el análisis por sexo, la relación estadística entre el genotipo *COMT* G472A - AA y la prescripción / demanda de analgésicos solo se observó en la población femenina ($p=0.021$).

En cambio, no se pudieron establecer asociaciones entre las variaciones genéticas de *COMT* y *OPRM1* para la prescripción farmacológica de los medicamentos coadyuvantes de tipo AINEs, neuromoduladores, antidepresivos ni ansiolíticos. Por su parte, no se pudo establecer ninguna asociación de este tipo con las variantes del gen *CYP2D6*. Igualmente, tampoco se encontraron asociaciones entre la DDEM requerida por los pacientes y ninguna de las variantes de ningún de los tres genes estudiados.

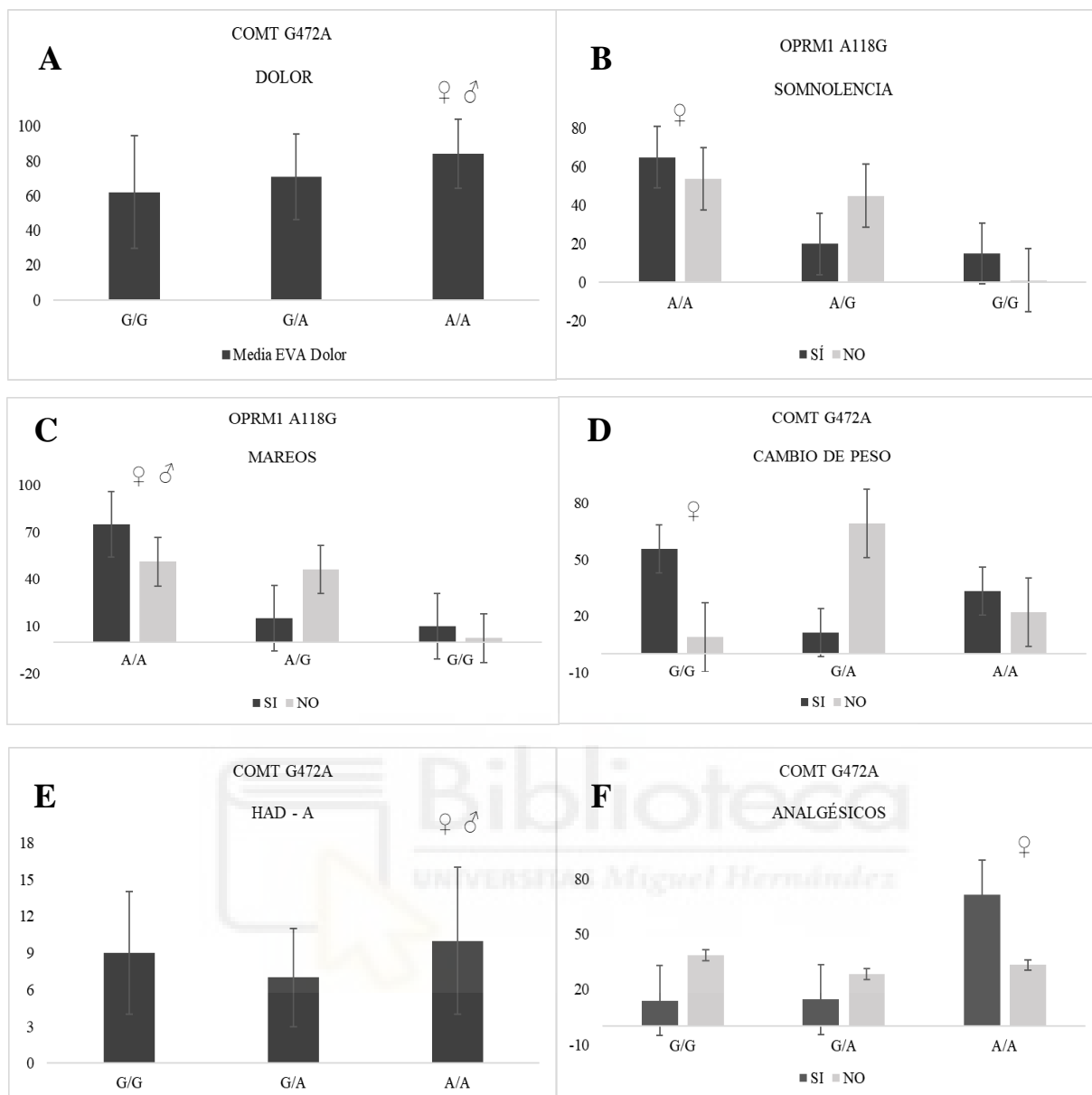


Figura 11. Gráficas de barras indicativas de la asociación de los diferentes polimorfismos de los genes *OPRM1* y *COMT* con las variables significativas. **A)** *COMT* con EVA Dolor; **B)** *OPRM1* con EA somnolencia; **C)** *OPRM1* con EA mareos; **D)** *COMT* con EA cambio de peso; **E)** *COMT* con HAD-Ansiedad; **F)** *COMT* con toma de analgésicos.

5. DISCUSIÓN

Con este trabajo se pretende poner de manifiesto la importancia de la investigación biotecnológica en medicina, así como su papel en el desarrollo de una atención más personalizada y enfocada hacia el paciente, en la progresión hacia la llamada “medicina de precisión”. En este sentido, el papel de la Farmacogenética no puede dejarse de lado, pues su objetivo final no es otro que proporcionar a cada paciente específico el fármaco que más se ajuste a sus necesidades y en las dosis más adecuadas para su patología, teniendo en cuenta factores determinantes como son, entre otros, la variabilidad genética y el sexo. Pero para conseguir estos propósitos, se requiere de esfuerzos de investigación, concienciación por parte de los facultativos y rechazo de la antigua idea de que todos los pacientes se ajustan de manera prototípica a la respuesta a un fármaco o a la evolución de una enfermedad.

Ha quedado evidenciado que, al menos en nuestra población, las mujeres son mayoritarias en la consulta de UDO. Si además tenemos en cuenta que la esperanza de edad normal también es superior para ellas, esto nos deja con un segmento de pacientes mayor en número que presentará dolor durante un tiempo más prolongado de sus vidas. Esto supone una problemática que los profesionales médicos deben afrontar, y uno de los primeros pasos para ello es aceptar que el sexo juega un papel fundamental en cualquier patología, por lo que no se puede tratar de igual manera a hombres y mujeres.

Del mismo modo, tampoco existe nada más personal e individual que la huella genética de cada paciente. Los mínimos cambios en una única base nucleotídica de genes concretos pueden afectar de manera importante al procesamiento de la información fisiológica. Como hemos visto, en el campo del dolor, se pueden encontrar diferencias que van desde la mayor predisposición a sufrir determinados efectos adversos, de mayor o menor calado; hasta disparidades en el umbral del dolor y el nivel de alivio alcanzado con la misma medicación.

Estas dos características, genética y sexo, deberían tenerse en cuenta a la hora de tratar a cualquier paciente, siempre con el objetivo de mejorar en la práctica clínica y en la asistencia sanitaria.

5.1. Dolor crónico no oncológico y opioides

El mal uso de los medicamentos opioides es una problemática real que viene preocupando a los facultativos durante los últimos años. Este hecho, sumado a la prevalencia actual y al aumento progresivo del padecimiento de DCNO, provoca que surjan dudas sobre su uso en relación con la seguridad y efectividad a largo plazo (Calvo-Falcón & Torres-Morera, 2017). Por ello, se hace necesario aumentar la investigación en este campo, asegurando así que no quede ningún paciente que pueda beneficiarse del uso de estos fármacos sin hacerlo. Esta visión resulta interesante teniendo en cuenta que nuestros datos indican que las mujeres pueden obtener un mayor nivel de alivio cuando se someten a

tratamiento con opioides de duración superior a los 6 meses (efectividad del tratamiento a largo plazo comprobada para mujeres). De hecho, estos resultados son de utilidad en base a la información aportada por la SED y del Ministerio de Sanidad (ENSE, 2017), que indican que la prevalencia del dolor crónico es de hasta el doble en mujeres con respecto a hombres, sufriendolo ellas de manera más intensa y prolongada. Sin embargo, en nuestra población, y a pesar de que efectivamente la edad media es mayor para los pacientes que llevan en tratamiento con opioides más de 6 meses, esta característica se cumple de manera significativa solo para los hombres: no se aprecian diferencias en la edad media de las mujeres en función de la duración del tratamiento. Además, la edad media de nuestra población parece ser mayor a la edad media nacional (64 vs 46 años) (SED, 2018).

5.2. Diferencias basadas en el sexo en la medicina del dolor

Siguiendo con lo anterior, y a pesar de que nuestros resultados no hayan sido significativos, estos datos concuerdan con el hecho de que el 75% de nuestra población de estudio está compuesta por mujeres. Por tanto, podemos sentenciar que los mecanismos del dolor no son los mismos para hombres y mujeres. En efecto, este campo de estudio ha cobrado interés en los últimos años: algunas investigaciones neurofisiológicas constatan que existe una respuesta diferencial a la analgesia, al dolor y al estrés entre hombres y mujeres, debida en parte a diferencias anatomofisiológicas (mayor tamaño del hipocampo, mayor nivel de activación de la amígdala y de la corteza prefrontal y menor afinidad de los receptores glucocorticoides en mujeres); y neuroendocrinas (complejidad del papel efector de los estrógenos, la progesterona y otras hormonas gonadales en los procesos inflamatorios y en la respuesta al dolor, afectan a cambios en el umbral, la percepción, la tolerancia y la respuesta analgésica) (Fillingim, 2017).

En cuanto a criterios de seguridad, en nuestra población no se ha registrado un número significativamente mayor de efectos adversos entre los pacientes de duración del tratamiento superior a 6 meses; de hecho, es el grupo de menor duración de consumo de opioides el que muestra un aumento significativo de EAs. Además, esta diferencia radica en el sexo femenino: son las mujeres las que más acusan este problema, pues conforme avanza la duración de su tratamiento disminuye la frecuencia de EAs para ellas. En este sentido, los principales efectos adversos de los que informan los pacientes con tratamiento de opioides inferior a 6 meses son mareos y cambios de peso, siendo estos significativamente más frecuentes que entre la población de duración del tratamiento superior a 6 meses. Sin embargo, los pacientes aquejan mayores problemas de estreñimiento (de manera significativa) conforme avanza la duración de su tratamiento. Estos datos concuerdan con los encontrados en la bibliografía científica, (Cruciani, 2010), donde se informa de que la mayoría de los efectos adversos desaparecen con el tiempo; a excepción del estreñimiento, que suele persistir durante el tratamiento con opioides como efecto adverso muy habitual. De hecho, este efecto adverso en concreto (el estreñimiento), se encuentra

también distribuido de manera diferencial entre sexos: las mujeres con tratamiento <6 meses lo sufren de manera significativamente mayor que los hombres del mismo grupo de duración del tratamiento. De nuevo, la bibliografía apoya estos datos: son muchos los informes que indican que este problema es hasta dos veces más frecuente en mujeres que en hombres, y que además esta diferencia se incrementa con la edad, sobre todo a partir de los 65 años (De Giorgio *et al.*, 2015).

5.3. Tratamientos del dolor crónico no oncológico

En lo relativo a variables farmacológicas, unas de las cuestiones que más preocupa sobre el tratamiento de DCNO con opioides es el posible desarrollo de tolerancia y dependencia. En este sentido, nuestros datos indican que los pacientes del grupo de tratamiento ^{CR0} requieren un consumo significativamente mayor de DDEM; en concreto, las mujeres son las que presentan estas diferencias en función de la duración de su tratamiento. Por tanto, sería conveniente controlar estos parámetros para evitar posibles problemas de dependencia y abuso en este segmento de la población. En cuanto a la tipología del opioide empleado, observamos un aumento significativo de la prescripción de buprenorfina para el grupo de tratamiento ^{CR0}. Esto tiene sentido si tenemos en cuenta que dentro de este grupo de pacientes se encuentran algunos que llevan años en tratamiento con opioides, y para los cuales se puede haber iniciado un protocolo de “desintoxicación” de opioides, consistente en retirar la medicación de forma segura y efectiva, minimizando todo lo posible la aparición del síndrome de abstinencia; lo cual se puede conseguir empleando fármacos agonistas de los receptores de opiáceos, como es el caso de la buprenorfina (Pujante *et al.*, 2019). Igualmente, nuestros resultados indican un consumo significativamente mayor de tramadol en el grupo de tratamiento de menor duración; lo cual concuerda con las condiciones generales de uso de este opioide, el cual permite un control adecuado y a bajas dosis del dolor de tipo moderado (Pujante *et al.*, 2019). Esta condición explicaría también la prescripción significativamente mayor de este opioide para las mujeres ^{AGU} en comparación con las mujeres ^{CR0}. Por otra parte, y sin una explicación aparente, se observa una prescripción significativamente mayor de fentanilo entre las mujeres del grupo de tratamiento >6 meses en comparación con los hombres del mismo grupo de duración.

Otro aspecto interesante que merece ser comentado es que, a pesar de no haberse encontrado diferencias significativas en el padecimiento de ansiedad o depresión entre hombres y mujeres, sí se observan estas diferencias de manera relevante en la prescripción de medicamentos ansiolíticos, siendo superior para la población femenina. Diferentes estudios constatan la existencia, en hasta un 20%, de trastornos comórbidos tales como ansiedad y depresión en los pacientes de DCNO (ENSE, 2017; Fillingim, 2017), sin encontrar diferencias entre mujeres y hombres cuando la intensidad del dolor es alta. Sin embargo, existen estudios que verifican la mayor prescripción y consumo de psicofármacos en mujeres (Calvo-Falcón & Torres-Morera, 2017). Este hecho puede tener su origen en un sesgo de género

en la medicina del dolor, pues si las mujeres son más abiertas a hablar de este tipo de problemas, la queja que ello supone induce al facultativo a recetarle la medicación correspondiente. Ahora bien, esta situación también puede deberse a que los médicos atribuyen automáticamente los síntomas físicos o de presentación atípica a factores psicológicos de manera más directa en mujeres que en hombres. A fin de cuentas, el hecho remarcable es que los problemas psicoemocionales de las mujeres parecen estar excesivamente medicalizados en comparación con los hombres, lo cual supone un punto de reflexión para las Unidades del Dolor, donde se debería tener en cuenta estos aspectos. Igualmente, nuestros resultados también indican que las mujeres presentan un consumo significativamente mayor de medicamentos coadyuvantes en general, lo cual concuerda con resultados de otros grupos, que indican que las mujeres suelen declarar sentir un peor estado de salud y son menos reacias a solicitar ayuda con mayor frecuencia, resultando esta situación en una mayor prescripción y consumo de fármacos accesorios (ENSE, 2017).

5.4. Análisis genético descriptivo

En cuanto al análisis genético, no parece haber diferencias en la distribución de las combinaciones genotípicas entre hombres y mujeres, a pesar de que algunas se den exclusivamente en uno de los dos grupos de sexo. Sin embargo, sí hemos comprobado que existen algunas variables clínicas de interés con diferencias entre sexos (estreñimiento, prescripción de fentanilo o demanda de ansiolíticos); si estas no pueden explicarse por la diferente distribución genética, debe haber otros factores dependientes del sexo que las estén influenciando.

Un resultado interesante es la ruptura del equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) por parte del gen *COMT*. Decimos que un gen se encuentra en equilibrio HW cuando sus frecuencias alélicas se mantienen inmutables dentro de una población concreta durante infinitas generaciones. Esta característica supone que no haya ningún tipo de evolución (no hay mutaciones, el apareamiento es aleatorio, no hay flujo genético ni selección) y que además el tamaño de la población sea infinito. Si estas condiciones no se cumplen para un gen determinado, diremos que no se encuentra en equilibrio de HW, y eso implica simplemente que las frecuencias alélicas del mismo pueden variar (Iniesta *et al.*, 2005). La bibliografía científica parece indicar que *COMT* es el ejemplo perfecto de un gen que no cumple este equilibrio: las frecuencias de sus alelos mayoritarios (G vs A) varían en función del estudio consultado, el tamaño de la muestra poblacional analizada o la ubicación geográfica de la misma (Sherry *et al.*, 2021); invirtiendo incluso cuál de ellos es el “referente” de la población en cuestión. Lo contrario ocurre en el caso del gen *OPRM1*, donde su versión alélica A es la que presenta la mayor frecuencia de aparición (Sherry *et al.*, 2021). Estos datos concuerdan con nuestros resultados, que indican que la combinación de genotipos más habitual entre nuestros pacientes es la compuesta por *COMT* heterocigoto + *OPRM1* wild type.

5.5. Influencia de la farmacogenética en las variables clínicas y farmacológicas

En nuestra muestra poblacional, se ha encontrado una asociación directa entre los niveles de dolor reportados por los pacientes cuando estos son portadores del alelo A en homocigosis para *COMT*, aunque no se han observado diferencias de asociación en base al sexo, por lo que podemos decir que, en este caso, el genotipo influye más que el sexo biológico. Del mismo modo, Margarit y colaboradores (Margarit *et al.*, 2019) observaron que los pacientes con dolor de espalda crónico indicaban también valores mayores en la EVA de dolor cuando eran portadores del alelo A en homocigosis para *COMT*. Igualmente, también en el trabajo llevado a cabo por Hu y su equipo (Hu *et al.*, 2018), reportaron que diferentes estudios sobre dolor postoperatorio indicaban que los portadores del alelo Met en homocigosis señalaban puntuaciones mayores de dolor en comparación con los pacientes portadores de Val/Val.

Cuando se les pide a los pacientes que valoren su estado general de salud del 0 al 100, estos deben tener en cuenta todos los aspectos relevantes. Por tanto, resulta lógico que aquellos que experimenten una mayor cantidad de efectos adversos, o que estos sean de mayor intensidad; junto con aquellos que no experimentan el suficiente nivel de alivio con la medicación indiquen un estado general de salud peor. Precisamente, estas condiciones desfavorables son las que se asocian de manera más habitual a los fenotipos metabolizadores de tipo extremo para el gen *CYP2D6*: mayor toxicidad en UM y menor analgesia en PM (Peiró, 2018). Precisamente estos datos son los que observamos en nuestra población, donde estos fenotipos extremos indican puntuaciones más bajas en la EVA de calidad de vida - estado general de salud. El hecho de que no se observen diferencias en función del sexo podría ser indicativo de que la capacidad metabólica de las enzimas del citocromo P450 viene más influenciada por factores puramente genéticos que no por implicaciones del sexo biológico.

Otro de los efectos adversos relacionados con los fenotipos extremos de *CYP2D6* es la sensación de boca seca o xerostomía. Esta condición puede deberse a diferentes causas, desde las más leves a las más preocupantes; sin embargo, el uso de ciertos fármacos es una de las causas principales. Entre estos fármacos con acción xerostomizante destacan los opioides, así como los analgésicos, antidepresivos, antipsicóticos o ansiolíticos; igual que ciertas situaciones como ansiedad o estrés pueden inducir esta condición por mediante actuación a nivel central (Silvestre *et al.*, 2004). Si tenemos en cuenta que nuestra muestra de pacientes con fenotipo extremo se compone principalmente de PM, pacientes que no son capaces de metabolizar de forma adecuada una gran cantidad de fármacos, no es de extrañar que este efecto secundario se asocie con este fenotipo en concreto. De nuevo, y al menos para el caso concreto de las enzimas del citocromo P450, parece ser que el sexo biológico del paciente no influye en gran medida la capacidad metabólica final del complejo, y que esta propiedad viene más determinada por características meramente genéticas.

En nuestra población se han encontrado asociaciones entre el gen *OPRM1* y los EAs de somnolencia y mareos cuando este se conforma de los alelos A en homocigosis. Estos datos son similares a los obtenidos por el grupo de Ehlers (Ehlers *et al.*, 2008), quienes observaron un incremento de la incidencia de estos dos efectos cuando los pacientes presentaban al menos un alelo de tipo A.

De nuevo se observaron asociaciones entre los polimorfismos del gen *COMT* y EAs específicos; concretamente, en el caso de nuestra población, se asoció la presencia del alelo G en homocigosis para *COMT* con cambios de peso. Estos resultados pueden relacionarse con los obtenidos por Karling y colaboradores (Karling *et al.*, 2011), quienes reportaron que el tracto gastrointestinal de los individuos Val/Val resulta más sensible a activaciones por estrés; y que además la influencia de la mayor tasa de degradación de las catecolaminas en comparación con los individuos Met/Met en el tracto gastrointestinal resulta un proceso complejo que puede afectar a múltiples parámetros biológicos. De manera similar, el grupo de Bieliński (Bieliński *et al.*, 2017) encontró que los portadores del alelo Val en heterocigosis presentaban una mayor concentración de tejido adiposo en comparación con los individuos homocigotos para Met. Estos investigadores atribuyeron estas diferencias al efecto del alelo Val, indicando que las alteraciones del sistema de recompensa podrían aumentar la susceptibilidad de sufrir trastornos alimentarios debidos a alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica. El hecho de que este efecto secundario solo se observe en mujeres podría explicarse teniendo en cuenta la tendencia del incremento a padecer obesidad en la población femenina (Pizzi & Fung, 2015).

Otra de las asociaciones observadas para el gen *COMT* es la prevalencia de ansiedad, sin diferencias entre sexos, cuando los pacientes son portadores del alelo A en homocigosis. Estos resultados son similares a los obtenidos por Planelles y colaboradores (Planelles *et al.*, 2020), quienes también reportaron en su población de pacientes de DCNO un aumento de los problemas de tipo psiquiátrico cuando estos eran portadores del alelo A en homocigosis. Igualmente, en el estudio llevado a cabo por el grupo de Montag (Montag *et al.*, 2008), los investigadores observaron que la respuesta de sobresalto tras la exposición a imágenes desagradables era hasta seis veces superior en el caso de los pacientes portadores de la variación *COMT* - AA. Ellos hipotizaron que esta reacción podría deberse al aumento de los niveles de dopamina en ciertas partes del cerebro que lleva asociado esta versión del gen *COMT*, lo que conllevaría un incremento en la dificultad del control emocional.

En relación al perfil farmacológico, nuestros datos de mayores requerimientos de medicamentos coadyuvantes de tipo analgésico para los pacientes portadores del alelo A en homocigosis coinciden con los obtenidos por el grupo de Margarit (Margarit *et al.*, 2019), quienes observaron que este tipo de pacientes portadores de este perfil genético presentaban predisposición a un menor alivio del dolor inducido por la acción de los opioides, así como requerimientos de opioides significativamente más altos. Estos datos casarían con el hecho de que este tipo de pacientes soliciten una mayor prescripción

de analgésicos, pues con la medicación opiácea no alcanzan la analgesia deseada. El hecho de que solo se encuentre esta relación en la población femenina puede sugerir que este segmento poblacional necesita un aporte extra farmacológico para alcanzar la analgesia que no se consigue solo con opioides.

5.6. Limitaciones, oportunidades y líneas futuras

Además de todo lo anteriormente comentado, resulta también de interés señalar algunas de las principales características de este trabajo. Debe tenerse en cuenta que la muestra de pacientes puede no ser lo suficientemente numerosa como para encontrar diferencias significativas que sí podrían observarse incrementando el número de individuos incluidos en el estudio; además de que estos vienen de un único centro asistencial, lo cual puede suponer otro sesgo muestral. Igualmente, un ensayo llevado a cabo en la rutina clínica como es el caso de este TFM debe verse sometido a las presiones de la práctica asistencial, como por ejemplo la pérdida de pacientes potenciales por diferentes cuestiones de salud o la dificultad en la recogida de datos de tipo subjetivo. Además, en muchas ocasiones la información existente sobre farmacogenética resulta contradictoria en función de la población de estudio, lo cual dificulta también la implementación de estas pruebas en la rutina hospitalaria y conduce inevitablemente a una necesidad de mayor inversión en investigación, lo cual no siempre resulta posible.

Sin embargo, no puede negarse la tendencia evolutiva de la medicina hacia una asistencia más personalizada e individualizada; potenciando la cercanía al paciente y buscando una mayor precisión para su diagnóstico y tratamiento. Para conseguir este objetivo, resulta fundamental profundizar en las características genéticas de los pacientes; todo ello sin olvidar la importante tarea de tener presente el factor sexo biológico como interacción indiscutible en la patología y en el tratamiento de la misma, potenciando su estudio, consideración y manejo.

Por último, con trabajos de este tipo también se pretende sentar precedentes para estudios futuros que tengan en cuenta variables importantes que hasta ahora han podido pasar desapercibidas o verse descuidadas; como es el caso del factor género. Este componente tiene un peso innegable en nuestra sociedad, por lo que no es de extrañar que su impacto se haya extrapolado a la medicina; en nuestro caso al diagnóstico y tratamiento del DCNO, donde las presiones sociales y los estereotipos juegan también un importante papel en el desarrollo, evolución y tratamiento de esta afectación.

6. CONCLUSIONES

1. Las mujeres de mediana edad suponen el principal grupo poblacional con DCNO en tratamiento con opioides; mientras que la edad disminuye en el caso de los hombres en tratamiento inferior a 6 meses.

2. En términos de seguridad y eficacia, el tratamiento con opioides del DCNO durante un periodo superior a 6 meses es adecuado al menos para las mujeres de nuestra muestra poblacional: las mujeres obtienen un mayor nivel de analgesia conforme avanza su tratamiento; y además presentan disminución de los EAs.

3. Las dosis mayores de opioides las reciben las mujeres en tratamiento crónico, debido sobre todo a la prescripción mayor de fentanilo para estas. Por su parte, se consume más tramadol en el tratamiento agudo y más buprenorfina en el tratamiento crónico, sin que haya diferencias entre sexos.

4. En el caso de los medicamentos coadyuvantes, se observa que a las mujeres se les prescribe con mayor frecuencia el uso de ansiolíticos, independientemente de la duración del tratamiento con opioides.

5. Se han encontrado asociaciones farmacogenéticas con variables tanto clínicas como farmacológicas que, en algunas ocasiones, son dependientes del sexo:

a) El genotipo *COMT-AA* se relaciona con una mayor intensidad del dolor, mayor padecimiento de ansiedad y necesidad aumentada de uso de coadyuvantes analgésicos; mientras que el genotipo *COMT-GG* se asocia, solo en el caso de las mujeres, con cambios de peso.

b) El genotipo *OPRM1 - AA* se asocia, solo en el caso de las mujeres, con problemas de somnolencia; mientras que para ambos sexos lo hace con la presencia de mareos.

c) Los fenotipos extremos del gen *CYP2D6* (ultra metabolizadores y metabolizadores pobres) presentan una menor calidad de vida y una mayor incidencia de problemas de boca seca con independencia del sexo.

6. La inclusión del análisis de marcadores farmacogenéticos, siempre teniendo en cuenta las diferencias por sexo, debe valorarse como herramienta hacia el desarrollo de una medicina más personalizada y de precisión; pues estas variables son potencialmente explicativas de las diferencias interindividuales en la terapéutica del dolor.

7. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2017). Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>

Anthony, M., & Berg, M., J. (2002) Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics: Part II. *J. Wom. Health Gend. Base. Med.* 11(7), 617–629 DOI: 10.1089/152460902760360568

Arribas, I., A. (2010). Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. ACADEMIA DE FARMACIA “REINO DE ARAGÓN”. Disponible en: https://www.gbcbiotech.com/acervo-pdf/variaciones/espuesta_a_los_medicamentos.pdf

Ben Hamida S, Boulos, L., J., McNicholas, M., Charbogne, P., Kieffer, B., L. (2019). Mu opioid receptors in GABAergic neurons of the forebrain promote alcohol reward and drinking. *Addict. Biol.* 24(1), 28–39. DOI: 10.1111/adb.12576

Benjeddou, M., & Peiró, A. M. (2021). Pharmacogenomics and prescription opioid use. *Pharmacogenomics*, 22(04), 235-245. DOI: 10.2217/pgs-2020-0032

Bieliński, M., Jaracz, M., Lesiewska, N., Tomaszewska, M., Sikora, M., Junik, R., ... & Borkowska, A. (2017). Association between *COMT* Val158Met and *DAT1* polymorphisms and depressive symptoms in the obese population. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 2221. DOI: 10.2147/NDT.S138565

Cáceres-Matos, R., Gil-García E., Barrientos-Trigo S., Porcel-Gálvez A., M., Cabrera-León A. (2020). Consecuencias del Dolor Crónico no Oncológico en la edad adulta. Scoping Review. *Rev Saude Publica*, 54:39. DOI: 10.11606/s1518-8787.2020054001675

Calvo-Falcón, R., & Torres-Morera, L. M. (2017). Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico: recomendaciones para una prescripción segura. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 24(6), 313-323. DOI: 10.20986/resed.2017.3550/2016

Català, E., Reig, E., Artés, M., Aliaga, L., López, J.S., Segú, J.L. (2002). Prevalence of pain in the spanish population: telephone survey in 5000 homes. *Eur J Pain.* 6(2):133-40. DOI: 10.1053/eujp.2001.0310

Caudle, K. E., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Swen, J. J., Haidar, C. E., Klein, T. E., & Gaedigk, A. (2020). Standardizing CYP 2D6 genotype to phenotype translation: consensus recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clinical and translational science*, 13(1), 116-124. DOI: 10.1111/cts.12692

Chou, R., Fanciullo, G. J., Fine, P. G., Adler, J. A., Ballantyne, J. C., Davies, P., & Miaskowski, C. (2009). Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *The journal of pain*, 10(2), 113-130. DOI: 10.1016/j.jpain.2008.10.008

Cid, J., C., Acuña, J., P., De Andrés, J., Díaz, L. y Gómez-Caro, L. (2014). ¿Qué y cómo evaluar al paciente con dolor crónico? Evaluación del paciente con dolor crónico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(4), 687-697. DOI: 10.1016/S0716-8640(14)70090-2

Cruciani, R. (2010). Opioides efectos secundarios sobre la calidad de vida del paciente. *Ámbito farmacéutico investigación*, 82. DOI: X0212047X1047516X

De Giorgio, R., Ruggeri, E., Stanghellini, V., Eusebi, L. H., Bazzoli, F., & Chiarioni, G. (2015). Chronic constipation in the elderly: a primer for the gastroenterologist. *BMC gastroenterology*, 15(1), 1-13. DOI: 10.1186/s12876-015-0366-3

De Sola, H., Dueñas, M., Salazar, A., Ortega-Jiménez, P., & Failde, I. (2020). Prevalence of therapeutic use of opioids in chronic non-cancer pain patients and associated factors: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*, 1754. DOI: 10.3389/fphar.2020.564412

De Sola, H., Maquibar, A., Failde, I., Salazar, A., and Goicolea, I. (2020). Living with opioids: a qualitative study with patients with chronic low back pain. *Health Expect.* 00, 1–11. DOI:10.1111/hex.13089

De Sola, H., Salazar, A., Dueñas, M., Ojeda, B., and Failde, I. (2016). A nationwide cross-sectional study of the impact of chronic pain on an individual's employment. Relationship with the family and the social support. *BMJ Open* 6, e012246. DOI:10.1136/bmjopen-2016-012246

Ehlers, C. L., Lind, P. A., & Wilhelmsen, K. C. (2008). Association between single nucleotide polymorphisms in the mu opioid receptor gene (*OPRM1*) and self-reported responses to alcohol in American Indians. *BMC medical genetics*, 9(1), 1-11. DOI: 10.1186/1471-2350-9-35

Encuesta Nacional de Salud ENSE, España 2017 [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2017. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017_notatecnica.pdf

Farré, M., & Álvarez, Y. (2005). Farmacología de los opioides. *Adicciones*, 17(2),21-40. ISSN: 0214-4840. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2891/289122022016.pdf>

Fillingim, R., B. (2017) Sex, gender, and pain. In: *Principles of Gender-Specific Medicine*. Legato M (ed). Academic Press; p. 481-96. eBook ISBN: 9780128035429

Fletcher, D. (2011). Farmacología de los opioides. *EMC-Anestesia-Reanimación*, 37(2), 1-24. DOI: 10.1016/S1280-4703(11)71031-3

GSK (2017). Global pain index 2017 research report. London, United Kingdom: Global Report Findings, 1–49. Disponible en: <https://www.gsk.com/media/3814/global-pain-index-2017-report.pdf>

Hu, B., Zhang, X., Xu, G., Zhang, Q., Qian, P., Liu, S., ... & Shen, R. (2018). Association between *COMT* polymorphism Val158Met and opioid consumption in patients with postoperative pain: a meta-analysis. *Neurosignals*, 26(1), 11-21. DOI: 10.1503/cmaj.051528

IASP (2010) Declaration of Montreal: Access to Pain Management. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/advocacy/iasp-statements/access-to-pain-management-declaration-of-montreal/>

Iniesta, R., Guinó, E., & Moreno, V. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria*, 19, 333-341. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112005000400011

Karling, P., Danielsson, Å., Wikgren, M., Söderström, I., Del-Favero, J., Adolfsson, R., & Norrback, K. F. (2011). The relationship between the val158met catechol-O-methyltransferase (*COMT*) polymorphism and irritable bowel syndrome. *PloS one*, 6(3), e18035. DOI: 10.1371/journal.pone.0018035

Kreek, M. J., Bart, G., Lilly, C., Laforge, K. S., & Nielsen, D. A. (2005). Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacological reviews*, 57(1), 1-26. DOI: 10.1124/pr.57.1.1

Landau, R., Liu, S. K., Blouin, J. L., & Carvalho, B. (2013). The effect of *OPRM1* and *COMT* genotypes on the analgesic response to intravenous fentanyl labor analgesia. *Anesthesia & Analgesia*, 116(2), 386-391. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318273f2c7

Margarit, C., Roca, R., Inda, M. D. M., Muriel, J., Ballester, P., Moreu, R., ... & Peiro, A. M. (2019). Genetic contribution in low back pain: a prospective genetic association study. *Pain Practice*, 19(8), 836-847. DOI: 10.1111/papr.12816

Margarit, C., Roca, R., Inda, M. D. M., Muriel, J., Ballester, P., Flor, A., & Peiró, A. M. (2020). Sex bias and genotype influence on opioid safety profile in chronic low back pain. *The Clinical Journal of Pain*, 36(6), 420-429. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000824

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud. España 2011/12. (2014). Calidad de vida relacionada con la salud en adultos: EQ-5D-5L. Serie Informes monográficos nº 3. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/informesMonograficos/CVRS_adultos_EQ_5D_5L.pdf

Montag, C., Buckholtz, J. W., Hartmann, P., Merz, M., Burk, C., Hennig, J., & Reuter, M. (2008). *COMT* genetic variation affects fear processing: psychophysiological evidence. *Behavioral neuroscience*, 122(4), 901. DOI: 10.1037/0735-7044.122.4.901

- Muriel, J., Margarit, C., Barrachina, J., Ballester, P., Flor, A., Morales, D., Horga, J. F., Fernández, E., & Peiró, A. M. (2019). Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 124(4), 439–448. DOI: 10.1111/bcpt.13155
- Nackley, A. G., Tan, K. S., Fecho, K., Flood, P., Diatchenko, L., & Maixner, W. (2007). Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both β 2- and β 3-adrenergic receptors. *Pain*, 128(3), 199-208. DOI: 10.1016/j.pain.2006.09.022
- Nicklas, J. A., & Buel, E. (2008). A Real-Time Multiplex SNP Melting Assay to Discriminate Individuals. *Journal of forensic sciences*, 53(6), 1316-1324. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2008.00877.x
- Noble, M., Treadwell, J. R., Tregear, S. J., Coates, V. H., Wiffen, P. J., Akafomo, C., & Chou, R. (2010). Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane database of systematic reviews*, (1) DOI: 10.1002/14651858.CD006605.pub2.
- Olsen, M. B., Jacobsen, L. M., Schistad, E. I., Pedersen, L. M., Rygh, L. J., Røe, C., & Gjerstad, J. (2012). Pain intensity the first year after lumbar disc herniation is associated with the A118G polymorphism in the opioid receptor mu 1 gene: evidence of a sex and genotype interaction. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(29), 9831–9834. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1742-12.2012
- Peiró, A., M. (2018). Pharmacogenetics in pain treatment. *Advances in Pharmacology*, 83, 247-273. DOI: 10.1016/bs.apha.2018.04.004
- Pieretti, S., Di Giannuario, A., Di Giovannandrea, R., Marzoli, F., Piccaro, G., Minosi, P., Aloisi, A.M. (2016) Gender differences in pain and its relief. *Ann. Ist Super. Sanita*. 52(2), 184–189. DOI: 10.4415/ANN_16_02_09
- Pizzi, R., & Fung, L. (2015). Obesidad y mujer. *Revista de obstetricia y ginecología de Venezuela*, 75(4), 221-224. DOI: S0048-77322015000400001
- Planelles, B., Margarit, C., Inda, M. D. M., Ballester, P., Muriel, J., Barrachina, J., & Peiró, A. M. (2020). Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management. *The Pharmacogenomics Journal*, 20(2), 320-328. DOI: 10.1038/s41397-019-0118-9
- Pujante, M., J., Montés, R., Embid, C., Pascual, F., & Sánchez, C. (2019). Deshabitación rápida de opioides. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 26(2), 95-102. DOI: 10.20986 /resed.2019.3681/2018
- Queme, L., F. & Jankowski, M., P. (2019) Sex differences and mechanisms of muscle pain. *Curr. Opin. Physiol.* 11, 1–6. DOI: 10.1016/j.cophys.2019.03.006
- Rakvåg, T. T., Ross, J. R., Sato, H., Skorpen, F., Kaasa, S., & Klepstad, P. (2008). Genetic variation in the catechol-O-methyltransferase (*COMT*) gene and morphine requirements in cancer patients with pain. *Molecular pain*, 4, 64. DOI: 10.1186/1744-8069-4-64

Regitz-Zagrosek, V. (2012) Sex and gender differences in health. Science & society series on sex and science. EMBO Rep. 13(7), 596–603. DOI: 10.1038/embor.2012.87

Ren, Z. Y., Xu, X. Q., Bao, Y. P., He, J., Shi, L., Deng, J. H., Gao, X. J., Tang, H. L., Wang, Y. M., & Lu, L. (2015). The impact of genetic variation on sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. Pain physician, 18(2), 131–152. DOI:10.36076/PPJ/2015.18.131

Rivera, J., Alegre C., Ballina F., Carbonell, J., Carmona, L., Castel, B., et al. (2006). Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. Reumatología Clínica, 2, 55-66. DOI: 10.1016/S1699-258X(06)73084-4

Shastry, B., S. (2009). SNPs: impact on gene function and phenotype. Single Nucleotide Polymorphisms, 3-22. DOI: 10.1007/978-1-60327-411-1_1

Sherry, S. T., Ward, M., & Sirotkin, K. (2021). dbSNP—database for single nucleotide polymorphisms and other classes of minor genetic variation. Genome research, 9(8), 677-679. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4680#frequency_tab

Silvestre, F., J., Miralles, L. & Martínez, V. (2004). Tratamiento de la boca seca: puesta al día. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal, 9(4), 273-279. DOI: 1698-44472004000400001

Stein, D. J., Newman, T. K., Savitz, J., & Ramesar, R. (2006). Warriors versus worriers: the role of *COMT* gene variants. CNS spectrums, 11(10), 745–748. DOI: 10.1017/S1092852900014863

Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías (Socidrogalcohol) (2017). Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUI_A_Buen_uso_opioides_Socidrigalcohol.pdf

Sociedad Española del Dolor (2018) El dolor en la enfermedad crónica desde la perspectiva de los pacientes. Disponible en: https://www.plataformadepacientes.org/sites/default/files/informe_dolor_ok.pdf

Sociedad Española del Dolor (2019). Hombres y mujeres no responden de la misma manera al tratamiento contra el dolor crónico ni lo perciben igual. Disponible en <https://www.sedolor.es/hombres-y-mujeres-no-responden-de-la-misma-manera-al-tratamiento-contr-el-dolor-cronico-ni-lo-perciben-igual/>

ThermoFisher Scientific, (2017). TaqMan® SNP Genotyping Assays: User Guide. Disponible en: https://assets.fishersci.com/TFS-Assets/LSG/manuals/MAN0009593_TaqManSNP_UG.pdf

Valiente, M., L., Salinas, F., & González, A., V. (2001). Terapéutica: el empleo racional de los fármacos opioides en atención primaria. Medicina integral: Medicina preventiva y asistencial en atención primaria de la salud, 38(3), 116-126. Disponible en: <https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2016/06/DOCUMENTO-CONSENSO-DOLOR-17-04-A.pdf>

Vendrell, M., de Gracia, J., Oliveira, C., Martínez, M. Á., Girón, R., Máiz, L. & Solé, A. (2008). Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Archivos de bronconeumología*, 44(11), 629-640. DOI: 10.1157/13128330

Zhang, Y., Picetti, R., Butelman, E. R., Ho, A., Blendy, J. A., & Kreek, M. J. (2015). Mouse model of the *OPRM1* (A118G) polymorphism: differential heroin self-administration behavior compared with wild-type mice. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(5), 1091–1100. DOI: 10.1038/npp.2014.286

Zigmond, A., S. y Snaith, R., P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370 DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

Zubieta, J. K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y., ... & Goldman, D. (2003). *COMT* val158met genotype affects μ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, 299(5610), 1240-1243. DOI: 10.1126/science.1078546



8. ANEXOS

Anexo - Figura 1. Imágenes del documento correspondiente a la aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) para el proyecto principal al cual está adherido este TFM (4 páginas)



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

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

Ref: CEIm: 2020-158

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

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

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la siguiente propuesta de ensayo clínico

CÓDIGO: 2020-SESGEN

NÚMERO EUDRACT: 2021-001238-21

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

PROMOTOR: Dra. Ana María Peiró Peiró

PROTOCOLO: Versión 1.0 Fecha: 28/10/2020

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

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

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

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

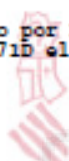
Que este Comité decidió emitir DICTAMEN FAVORABLE en la reunión celebrada el día 24/Marzo/2021 (acta nº 2021/03).

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el CEIm del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Lo que firmo en Alicante, a 29/Marzo/2021

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -
21424371D el 29/03/2021 12:21:27



GENERALITAT
VALENCIANA

Biblioteca

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

Anexo I

Dictamen inicial sobre la Parte II

COMPOSICION DEL CEIm

- **Presidenta:** Dra. Caridad Tapia Collados, Jefe de Sección de Pediatría en el Hospital General Universitario de Alicante

- **Vicepresidenta:** Dra. Sofía Lorenzo García. Facultativo Especialista en Análisis Clínicos en el Hospital General Universitario de Alicante.

- **Secretario:** Dr. Luis Hernández Blasco. Facultativo Especialista en Neumología en el Hospital General Universitario de Alicante.

- **Vocales:**
 - Dra. Cristina Alenda González, Jefe de Sección de Anatomía Patológica y Directora Científica de Biobanco en el Hospital General Universitario de Alicante y miembro de la Comisión de Investigación.
 - Dra. Amparo Burgos San José, Facultativo Especialista en Farmacia del Hospital General Universitario de Alicante.
 - Dr. Vicente Climent Paya, Facultativo Especialista del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario de Alicante.
 - Dr. Mariano Esteban Fontecha, Facultativo Especialista y Jefe de Sección de UCI del Hospital General Universitario de Alicante.
 - Dña. Sonia Balboa Esteve, Enfermera en el Servicio de Medicina Preventiva en el Hospital General Universitario de Alicante.
 - Dr. José Antonio Monge Argiles, Facultativo Especialista en Neurología en el Hospital General Universitario de Alicante.
 - Dra. Elena Lorda Barraguer, Facultativo Especialista en Cirugía y miembro del Comité de Ética Asistencial en el Hospital General Universitario de Alicante.
 - Dra. M^a Asunción Quijada Cazorla, Facultativo Especialista en Obstetricia y Ginecología en el Hospital General Universitario de Alicante.
 - D. Alberto Pastor Campos, Licenciado en Veterinaria y Responsable de la oficina evaluadora de Proyectos Universidad Miguel Hernández.
 - D. José Miguel Sempere Ortells, Catedrático y Director del Departamento de Biotecnología de la Universidad de Alicante.
 - Dr. M^a Ángeles Pena Pardo, Facultativo Especialista en Farmacología Clínica en el Hospital General Universitario de Alicante.

- Dra. Paloma Vela Casasempere, Jefa del Servicio de Reumatología en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dra. Ana María Palacios Marqués, Jefa de Sección de Obstetricia y Ginecología en el Hospital General Universitario de Alicante.
- Dr. Eduardo Muñoz de Bustillo, Facultativo Especialista de Nefrología en el Hospital General Universitario de Alicante.

- **Miembro Lego:**

- D. José Diego Espadas Ruiz, Miembro de la Asociación AFA (Asociación de Alzheimer de Alicante) Alicante.



Anexo - Figura 2. Imágenes del documento correspondiente al informe de evaluación de investigación responsable emitido por parte de la UMH para la aprobación de la realización de este TFM (2 páginas).



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 03 de febrero del 2022

Nombre del tutor/a	Ana María Peiró Peiró
Nombre del alumno/a	Alba Gómez Gil
Tipo de actividad	Adherido a proyecto
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Genética y sexo en la medicina del dolor
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	220127141605
Código de Investigación Responsable	TFM.MBB.AMPP.AGG.220127
Caducidad	2 años

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

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Genética y sexo en la medicina del dolor** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

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

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

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

Página 1 de 2



La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>



Anexo - Figura 3. Imagen del cuestionario empleado en las entrevistas personales a los pacientes para conocer su estado de salud

UNIDAD DEL DOLOR
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE
FECHA: ___/___/___

Nombre y apellidos: _____

Edad: _____

Peso (kg): _____

SIP: _____

X MARQUE CON UNA CRUZ

EL DOLOR QUE SIENTE AHORA

4 - Extremadamente INTENSO
3 - Intenso
2 - Moderado
1 - Suave
0 - Ninguno

0 _____ 10

No dolor Máximo dolor

EL ALIVIO DE DOLOR QUE SIENTE AHORA

4 - Extremadamente ALIVIADO
3 - Intenso
2 - Moderado
1 - Suave
0 - Ninguno

0 _____ 10

No alivio Máximo alivio

LOS SÍNTOMAS DESDE LA ÚLTIMA CONSULTA:

<input type="checkbox"/> Somnolencia	<input type="checkbox"/> Impotencia sexual	<input type="checkbox"/> Boca seca	Otros
<input type="checkbox"/> Mareos	<input type="checkbox"/> Disminución deseo sexual	<input type="checkbox"/> Edema	
<input type="checkbox"/> Náuseas	<input type="checkbox"/> Cambio de peso	<input type="checkbox"/> Depresión	
<input type="checkbox"/> Vómitos	<input type="checkbox"/> Dolor de cabeza	<input type="checkbox"/> Insomnio	
<input type="checkbox"/> Estreñimiento	<input type="checkbox"/> Enrojecimiento piel	<input type="checkbox"/> Nerviosismo	
<input type="checkbox"/> Picor	<input type="checkbox"/> Piel seca	<input type="checkbox"/> Falta de apetito	

DÉSELO A SU MÉDICO EN LA CONSULTA

Anexo - Figura 4. Imagen del cuestionario estandarizado EQ-5D-3L empleado en las entrevistas personales para conocer el nivel de calidad de vida y salud de los pacientes

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de hoy.

El mejor estado de salud imaginable

Movilidad		
No tengo problemas para caminar	<input type="checkbox"/>	100
Tengo algunos problemas para caminar	<input type="checkbox"/>	
Tengo que estar en la cama	<input type="checkbox"/>	
<hr/>		
Cuidado personal		
No tengo problemas con el cuidado personal	<input type="checkbox"/>	90
Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	<input type="checkbox"/>	
Soy incapaz de lavarme o vestirme	<input type="checkbox"/>	
<hr/>		
Actividades cotidianas (p. ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o durante el tiempo libre)		
No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	<input type="checkbox"/>	80
Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	<input type="checkbox"/>	
Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	<input type="checkbox"/>	
<hr/>		
Dolor/malestar		
No tengo dolor ni malestar	<input type="checkbox"/>	70
Tengo moderado dolor o malestar	<input type="checkbox"/>	
Tengo mucho dolor o malestar	<input type="checkbox"/>	
<hr/>		
Ansiedad/depresión		
No estoy ansioso ni deprimido	<input type="checkbox"/>	60
Estoy moderadamente ansioso o deprimido	<input type="checkbox"/>	
Estoy muy ansioso o deprimido	<input type="checkbox"/>	
<hr/>		
Comparado con mi estado general de salud durante los últimos 12 meses, mi estado de salud hoy es: (POR FAVOR, PONGA UNA CRUZ EN EL CUADRO)		SU ESTADO DE SALUD HOY
Mejor	<input type="checkbox"/>	50
Igual	<input type="checkbox"/>	
Peor	<input type="checkbox"/>	
<hr/>		
Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en la cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que se pueda imaginar y con un 0 el peor estado de salud que se pueda imaginar.		40
Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de hoy. Por favor, dibuje una línea desde el castillero donde dice «Su estado de salud hoy» hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de hoy.		30
		20
		10
		0

El peor estado de salud imaginable

Anexo - Figura 5. Imagen del cuestionario estandarizado de uso hospitalario sobre Ansiedad y Depresión

Nombre del paciente : Fecha de nacimiento : / /

Primer nombre : Fecha de examen : / /

Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD)

Esta prueba está dirigida a determinar cómo te has sentido en la última semana a pesar de que las preguntas están formuladas en presente.

Debes elegir entre una de cuatro posibilidades con respecto a la pregunta realizada, rodeando con un círculo la respuesta elegida.

	A	Me siento tenso o nervioso
0		Nunca
1		A veces
2		Muchas veces
3		Todos los días
	D	Todavía disfruto con lo que antes me gustaba:
0		Como siempre
1		No lo bastante
2		Sólo un poco
3		Nada
	A	Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder
0		Nada
1		Un poco, pero me preocupa
2		Sí, pero no es muy fuerte
3		Definitivamente, y es muy fuerte
	D	Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas
0		Al igual que siempre lo hice
1		No tanto ahora
2		Casi nunca
3		Nunca
	A	Tengo mi mente llena de preocupaciones
0		Sólo en ocasiones
1		A veces, aunque no muy a menudo
2		Con bastante frecuencia
3		La mayoría de las veces
	D	Me siento alegre
0		Casi siempre
1		A veces
2		No muy a menudo
3		Nunca
	A	Puedo estar sentado tranquilamente y sentirme relajado
0		Siempre
1		Por lo general
2		No muy a menudo
3		Nunca

D		Me siento como si cada día estuviera más lento
0		Nunca
1		A veces
2		Muy a menudo
3		Por lo general en todo momento
	A	Tengo una sensación extraña, como de "aleteo" en el estómago
	0	Nunca
	1	En ciertas ocasiones
	2	Con bastante frecuencia
	3	Muy a menudo
D		He perdido interés por mi aspecto personal
0		Me preocupo al igual que siempre
1		Podría tener un poco más cuidado
2		No me preocupo tanto como debiera
3		Totalmente
	A	Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme
	0	Nada
	1	No mucho
	2	Bastante
	3	Mucho
D		Me siento optimista respecto al futuro
0		Igual que siempre
1		Menos de lo que acostumbraba
2		Mucho menos de lo que acostumbraba
3		Nada
	A	Me asaltan sentimientos repentinos de pánico
	0	Nada
	1	No muy a menudo
	2	Bastante a menudo
	3	Muy frecuentemente
D		Me divierto con un buen libro, la radio o un programa de televisión
0		A menudo
1		A veces
2		No muy a menudo
3		Rara vez
		< Totales

INTERPRETACIÓN:

Subescala ansiedad: sumar el resultado de las respuestas a las 7 preguntas impares (0-21)

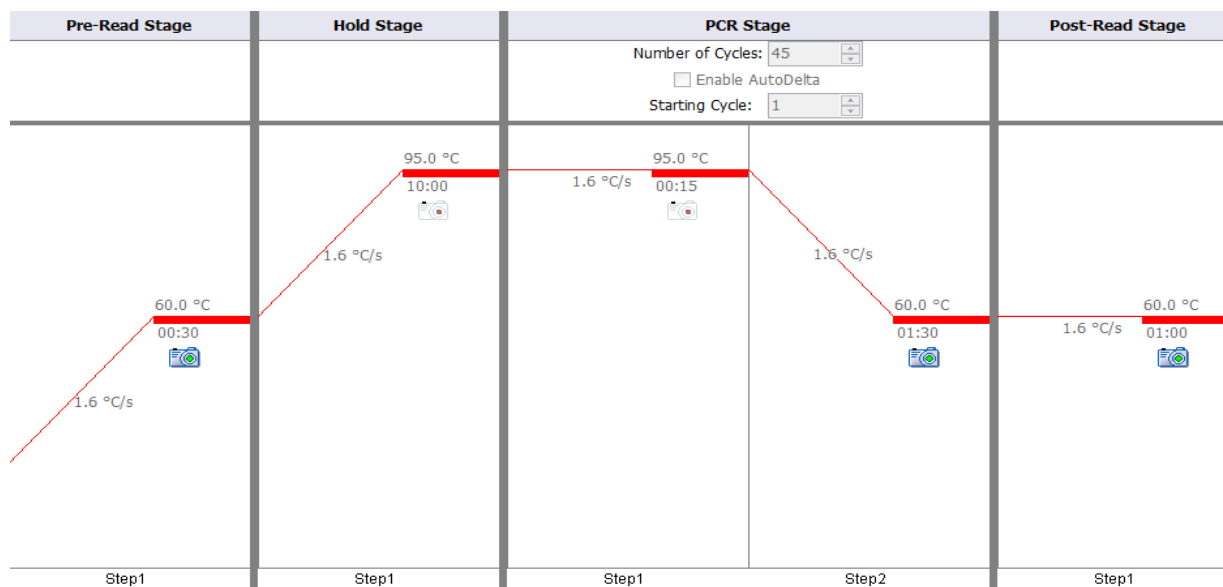
Subescala depresión: sumar el resultado de las respuestas a las 7 preguntas pares (0-21)

Puntuaciones: Inferior o igual a 7 = no caso

8-10 = caso dudoso

Igual o superior a 11 = caso

Anexo - Figura 6. Imagen de las condiciones de reacción de PCR configuradas para el análisis genético



Anexo - Tabla 1. Listado de las sondas empleadas para el estudio de los polimorfismos de interés. ID SNP (rs): nomenclatura de referencia y estandarizada de la base de datos de Polimorfismos de un Único Nucleótido (dbSNP, del inglés *Data Base Single Nucleotide Polimorphism*) perteneciente al NCBI (Centro Nacional de Información Biotecnológica de EEUU, del inglés *National Center for Biotechnology Information*); ID sonda: código de referencia de la casa comercial ThermoFisher

Gen	Polimorfismo	ID SNP	ID sonda	
<i>OPRM1</i>	118 A>G	rs1799971	C_8950074_1	
<i>COMT</i>	472 G>A	rs4680	C_25746809_50	
<i>CYP2D6</i>	*2	-1584C>G	rs1080985	C_32407252_30
	*3	2549A>del	rs35742686	C_32407232_50
	*4	1846G>A	rs3892097	C_27102431_D0
	*6	1707T>del	rs5030655	C_32407243_20
	*10	100C>T	rs1065852	C_11484460_40
	*17	1023C>T	rs28371706	C_2222771_A0
	*29	3183G>A	rs59421388	C_34816113_20
	*35	31G>A	rs769258	C_27102444_F0
	*41	2988G>A	rs28371725	C_34816116_20

Anexo - Tabla 2. Listado de reactivos genéricos empleados para las pruebas de genotipado

Prueba	Nombre Kit	Código	Casa Comercial
qPCR Master Mix	Luna® Universal Probe	174M3004S	ThermoFisher Scientific
Número de Copias gen <i>CYP2D6</i>	CNV Assay	Hs_00010001_cn	ThermoFisher Scientific
Agua	Agua (sin ADNasa, sin ARNasa)	10336503	Fisher BioReagents

Anexo - Tabla 3.1. Secuencia de detección de las sondas VIC/FAM para los polimorfismos de los genes *OPRM1* y *COMT*.

Secuencia de contexto [VIC/FAM]	
<i>OPRM1</i>	GGTCAACTTGTCCTACTTAGATGGC[A/G]ACCTGTCCGACCCATGCGGTCCGA A
<i>COMT</i>	CCAGCGGATGGTGGATTTTCGCTGGC[A/G]TGAAGGACAAGGTGTGCATGCCT GA

Anexo - Tabla 3.2. Secuencia de detección de las sondas VIC/FAM para los diferentes SNPs del gen *CYP2D6*

Secuencia de contexto [VIC/FAM]	
<i>CYP2D6</i> *2	TAATTTTGTATTTTTTGTAGAGACC[G/C]GGTTCTTCCAAGTTGTCCAG GCTGG
<i>CYP2D6</i> *3	GGCTGGGCTGGGTCCCAGGTCATCC[T/-]]GTGCTCAGTTAGCAGCTCATCCAGC
<i>CYP2D6</i> *4	AGACCGTTGGGGCGAAAGGGGCGTC[C/T]TGGGGGTGGGAGATGCG GGTAAGGG

<i>CYP2D6*6</i>	AGGCAGGCGGCCTCCTCGGTCACCC[A/-]]CTGCTCCAGCGACTTCTTGCCCAGG
<i>CYP2D6*10</i>	CCGGGCAGTGGCAGGGGGCCTGGTG[A/G]GTAGCGTGCAGCCCAGCG TTGGCGC
<i>CYP2D6*17</i>	ACGCGGCCCGAAACCCAGGATCTGG[G/A]TGATGGGCACAGGCGGGC GGTCGGC
<i>CYP2D6*29</i>	TCTGGTCGCCGCACCTGCCCTATCA[C/T]GTCGTCGATCTCCTGTTGG ACACGG
<i>CYP2D6*35</i>	AGGAGCAGGAAGATGGCCACTATCA[C/T]GGCCAGGGGCACCAGTGC TTCTAGC
<i>CYP2D6*41</i>	TTCATGGGCCCCCGCCTGTACCCTT[C/T]CTCCCTCGGCCCCCTGCACT GTTTCC

Anexo - Tabla 4. Datos clínicos relativos a Ansiedad y Depresión de todos los pacientes encuestados en la visita basal

Media \pm SD Mediana (1st, 3rd Q.) % (n)	Tratamiento < 6 meses			Tratamiento > 6 meses			Pacientes totales		
	Mujeres (n=35)	Hombres (n=11)	Total (n= 46)	Mujeres (n=40)	Hombres (n=14)	Total (n=54)	Mujeres (n=75)	Hombres (n= 25)	TOTAL (n= 100)
HAD-A	8 \pm 3 9 (6, 11)	8 \pm 6 7 (3, 10)	8 \pm 4 8 (5, 11)	8 \pm 6 7 (3, 12)	7 \pm 5 6 (4, 11)	8 \pm 5 7 (4, 12)	8 \pm 5 8 (5, 11)	8 \pm 5 6 (4, 11)	8 \pm 5 7 (5, 11)
HAD_A - Clasif.: A	46 (16)	73 (8)	52 (24)	50 (20)	58 (8)	52 (28)	48 (36)	64 (16)	52 (52)
HAD_A - Clasif.: B	23 (8)	9 (1)	20 (9)	15 (6)	14 (2)	15 (8)	19 (14)	12 (3)	17 (17)
HAD_A - Clasif.: C	31 (11)	18 (2)	28 (13)	35 (14)	28 (4)	33 (18)	33 (25)	24 (6)	31 (31)
HAD-D	7 \pm 4 6 (4,9)	8 \pm 7 7 (3, 16)	7 \pm 5 7 (4, 10)	8 \pm 6 6 (3, 14)	8 \pm 6 6 (3, 12)	8 \pm 6 6 (3, 13)	7 \pm 5 6 (4, 10)	8 \pm 6 7 (3, 13)	8 \pm 6 7 (3, 13)
HAD_D - Clasif.: A	63 (22)	55 (6)	62 (28)	60 (24)	57 (8)	60 (32)	60 (45)	56 (14)	60 (60)
HAD_D - Clasif.: B	23 (8)	9 (1)	18 (8)	10 (4)	29 (2)	11 (6)	16 (12)	12 (3)	15 (15)
HAD_D - Clasif.: C	14 (5)	36 (4)	20 (9)	30 (12)	14 (4)	29 (16)	24 (17)	32 (8)	25 (25)

HAD-A/D: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión.

Punt.: Puntuación Total = 0 - 21.

Clasif.: Clasificación = A: no caso ($\leq 7 / 21$); B: caso dudoso (11-21 /21); C: caso probable (11-21/21)

Anexo - Tabla 5. Datos clínicos relativos a salud física y mental de todos los pacientes encuestados en la visita basal

Media \pm SD Mediana (1st, 3rd Q.)	Tratamiento < 6 meses			Tratamiento > 6 meses			Pacientes totales		
	Mujeres (n=35)	Hombres (n=11)	Total (n= 46)	Mujeres (n=40)	Hombres (n=14)	Total (n=54)	Mujeres (n=75)	Hombres (n= 25)	TOTAL (n= 100)
SF12-CF	29 \pm 7 27 (22, 35)	31 \pm 10 27 (26, 33)	29 \pm 8 27 (23, 34)	26 \pm 7 25 (23, 29)	25 \pm 6 24 (22, 30)	26 \pm 7 25 (23, 29)	27 \pm 8 27 (23, 31)	28 \pm 9 26 (23, 33)	27 \pm 8 27 (23, 32)
SF12- CM	39 \pm 11 39 (32, 49)	41 \pm 15 44 (28, 58)	40 \pm 11 39 (31, 50)	40 \pm 14 39 (27, 53)	45 \pm 14 47 (32, 58)	41 \pm 14 40 (27, 54)	40 \pm 12 39 (30, 50)	43 \pm 14 44 (29, 58)	41 \pm 13 40 (30, 53)

SF12: *Short Form Health Survey* 12 (valor de referencia = 50); Componentes Físico (F) y Mental (M)



Tabla 6. 1. Análisis descriptivo de los datos genéticos y de perfil metabolizador del total de pacientes incluidos en el estudio de genotipado en base al sexo

Variantes génicas % (n)		Pacientes totales		
		Mujeres (n=75)	Hombres (n=25)	Total (n=100)
<i>COMT</i>	WT (G/G)	23 (17)	24 (6)	(23)
	HTZ (G/A)	65 (49)	60 (15)	(64)
	MUT (A/A)	12 (9)	16 (4)	(13)
<i>OPRM1</i>	WT (A/A)	58 (44)	48 (12)	(56)
	HTZ (A/G)	39 (29)	44 (11)	(40)
	MUT (G/G)	3 (2)	8 (2)	(4)
<i>CYP2D6</i>	PM	5 (4)	12 (3)	(7)
	IM	56 (42)	52 (13)	(55)
	EM	37 (28)	36 (9)	(37)
	UM	2 (1)	0 (0)	(1)

WT: *wild type* (salvaje); HTZ: heterocigoto; PM: metabolizador pobre; IM: metabolizador intermedio; EM: metabolizador extensivo; UM: metabolizador ultrarrápido

Anexo - Tabla 6.2. Análisis descriptivo de los datos genéticos y de perfil metabolizador de los pacientes en función de la duración del tratamiento

Variantes génicas % (n)		Tratamiento < 6 meses			Tratamiento > 6 meses			Pacientes Totales		
		Mujeres (n=35)	Hombres (n=11)	Total (n=46)	Mujeres (n=40)	Hombres (n=14)	Total (n=54)	Mujeres (n=75)	Hombres (n=25)	Total (n=100)
COMT	WT (G/G)	26 (9)	27 (3)	26 (12)	20 (8)	21 (3)	20 (11)	23 (17)	24 (6)	(23)
	HTZ (G/A)	63 (22)	46 (5)	59 (27)	68 (27)	71 (10)	69 (37)	65 (49)	60 (15)	(64)
	MUT (A/A)	11 (4)	27 (3)	15 (7)	12 (5)	7 (1)	11 (6)	12 (9)	16 (4)	(13)
OPRM1	WT (A/A)	63 (22)	36 (4)	57 (26)	55 (22)	57 (8)	56 (30)	58 (44)	48 (12)	(56)
	HTZ (A/G)	34 (12)	45 (5)	37 (17)	43 (17)	43 (6)	43 (23)	39 (29)	44 (11)	(40)
	MUT (G/G)	3 (1)	18 (2)	6 (3)	2 (1)	0 (0)	2 (1)	3 (2)	8 (2)	(4)
CYP2D6	PM	6 (2)	9 (1)	6 (3)	5 (2)	14 (2)	7 (4)	5 (4)	12 (3)	(7)
	IM	54 (19)	45 (5)	52 (24)	57 (23)	57 (8)	57 (31)	56 (42)	52 (13)	(55)
	EM	37 (13)	45 (5)	40 (18)	38 (15)	29 (4)	36 (19)	37 (28)	36 (9)	(37)
	UM	3 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	(1)

