



EVALUACIÓN DE LA VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN LA RESPUESTA ANALGÉSICA A TAPENTADOL Y A OXICODONA/NALOXONA: IMPACTO DE LA FARMACOGENÉTICA Y DE LAS DIFERENCIAS DE SEXO

Jordi Barrachina Bernabeu



Universidad Miguel Hernández de Elche

Directora

Dra. Ana María Peiró Peiró

Programa de Doctorado en Bioingeniería | 2022

La presente tesis doctoral es un compendio de trabajos publicados indexados en el JCR, los cuales se detallan a continuación:

Artículo 1. Therapeutic Alliance impact on analgesic outcomes in a real-world clinical setting: an observational study.

Jordi Barrachina, César Margarit, Blanca Andreu, Thomas Zandonai, Pura Ballester, Javier Muriel, Esperanza Cutillas, Ana María Peiró

Acta Pharmaceutica. 2022 72. doi: 10.2478/acph-2022-0035

Cuartil: Q4 **Rank:** 212/276 *Pharmacology & Pharmacy* **Factor de impacto:** 2.230

Artículo 2. Oxycodone/naloxone versus Tapentadol in real-world chronic non-cancer pain management: an observational, controlled and pharmacogenetic study.

Jordi Barrachina, César Margarit, Javier Muriel, Santiago López-Gil, Vicente López-Gil, Amaya Vara-González, Beatriz Planelles, María del Mar Inda, Domingo Morales, Ana María Peiró

Scientific reports. 2022 12(1):10126 doi: 10.1038/s41598-022-13085-5

Cuartil: Q1 **Rank:** 17/72 *Multidisciplinary sciences* **Factor de impacto:** 4.380

Artículo 3. Sex differences in Oxycodone/Naloxone versus Tapentadol in chronic non-cancer pain: an observational real-world study

Jordi Barrachina, César Margarit, Javier Muriel, Vicente López-Gil, Santiago López-Gil, Laura Miral-Lorente, Laura Agulló, Pura Ballester, Ana María Peiró

Biomedicines. 2022 10 (10), 2468. doi: 10.3390/biomedicines10102468

Cuartil: Q2 **Rank:** 121/296 *Biochemistry & Molecular Biology* **Factor de impacto:** 4.757



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

INFORMA:

Que D. Jordi Barrachina Bernabeu ha realizado bajo mi supervisión el trabajo "**Evaluación de la variabilidad interindividual en la respuesta analgésica a Tapentadol y a Oxycodona/Naloxona: impacto de la farmacogenética y de las diferencias de sexo**" conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo con el Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Alicante a 7 de diciembre de 2022

Dra. Dña. Ana María Peiró Peiró

Directora de la tesis

Instituto de Bioingeniería

Universidad Miguel Hernández de Elche



La Dra. Dña. Piedad Nieves de Aza Moya, Coordinador/a del Programa de Doctorado en **Bioingeniería**

INFORMA:

Que D. Jordi Barrachina Bernabeu ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado **"Evaluación de la variabilidad interindividual en la respuesta analgésica a Tapentadol y a Oxycodona/Naloxona: impacto de la farmacogenética y de las diferencias de sexo"** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo con el Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Elche a 7 de diciembre de 2022.

Profa. Dra. Dña. Piedad Nieves de Aza Moya
Coordinadora del Programa de Doctorado en Bioingeniería.

FINANCIACIÓN Y BECAS

Jordi Barrachina Bernabeu recibió una “Ayuda destinada para la realización de estancias breves” de la Fundación Española del Dolor (FED) (segundo semestre de 2019, código beca: BF1-19-02), en el Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz (CICAB), con el Dr. Adrián Llerena Ruiz como tutor responsable de la estancia, para la formación en el análisis de variantes genéticas.

*A la meua família, el meu major suport, que m'han guiat en tot aquest camí i m'han
ensenyat a ser la persona que soc hui*

A Noemí, per ser l'alegria i la il·lusió de tot aquest recorregut

AGRADECIMIENTOS

Tras estos años llenos de trabajo, aprendizaje, experiencias y vivencias, son muchas las personas a las que quiero agradecer su ayuda y sus consejos a lo largo de este camino, ya que, sin ellos, llegar hasta este punto no habría sido posible.

Desitjaria començar per la Dra. Ana Maria Peiró, la directora d'aquesta tesi, a la que li voldria agrair no soles la seua ajuda i paciència en tot aquest temps, ja que sense ella açò no hauria sigut possible, sinó també les seues ensenyances, saber transmetrem la seua passió per la ciència, haver confiat en mi i haver-me mostra't tot el seu suport al llarg de tot aquest temps.

A mis compañeros de laboratorio y después de todo este tiempo amigos, el Dr. Javier Muriel, Mónica Escorial y Laura Agulló, gracias por vuestra ayuda, comprensión, buenos consejos y, sobre todo, buenos momentos vividos. El camino compartido con vosotros siempre fue más fácil.

A la Dra. Pura Ballester y el Dr. Thomas Zandonai, compañeros de investigación, a los que les quería agradecer sus sabios consejos y ayuda durante todo este tiempo.

Al Dr. César Margarit, cap de la Unitat del Dolor, que m'ha ajudat i donat tot el seu suport en tot moment, i que amb els seus savis consells, m'ha permès arribar fins aquest moment.

A todo el equipo de la Unidad del Dolor, en especial a Fernanda y Alicia, dos grandes profesionales y a las que doy gracias por haber podido trabajar con ellas y aprender tanto.

También agradecer a todo el equipo del grupo de Neuropsicofarmacología y Psicobiología de la Universidad de Cádiz, por hacerme sentir como en casa desde el primer día y permitirme aprender con ellos.

En un lloc especial, voldria agrair a la meua família tot el que han fet per mi. La meua cunyada que sempre m'ha animat i confiat en mi. El meu germà, un pilar fonamental en tot aquest temps, que des de ben xicotets hem estat junts i sempre m'ha empès a perseguir els meus somnis i m'ha recolzat en tot moment, traient-me un somriure fins i tot en els moments més foscos. Els meus pares, sense els quals res de tot açò podria haver-se materialitzat, a vosaltres vos voldria agrair la confiança i les il·lusions dipositades en mi i que en tot moment han estat disposats a fer el que fora per tal d'ajudar-me i m'heu ensenyat les coses més importants de la vida i de com ser una bona persona. A tots vosaltres, gràcies per la vostra ajuda, perquè diuen que la família es pot tindre i es pot fer, però en el meu cas han sigut les dues coses. Perquè en tot moment heu confiat en mi, m'heu prestat la vostra guia i el vostre somriure en els moments més difícils. Vos estime.

A Noemí, que junt amb la meua família és un dels pilars on es fonamenta ma vida. M'has ensenyat a lluitar per aconseguir tot allò que m'he proposat, m'has ajudat en els moments més complicats i sempre amb el teu somriure, però sobretot, a viure la vida amb il·lusió pel futur. T'estime.

A todos vosotros gracias de todo corazón.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

FINANCIACIÓN Y BECAS	7
LISTADO DE ABREVIATURAS	15
RESUMEN	17
RESUM	19
ABSTRACT	21
1- Introducción	23
1.1. La epidemia silenciosa del dolor	23
1.1.1. Evaluación del dolor crónico	25
1.1.2. Tratamiento del dolor crónico	26
a. Relación terapéutica medico/a – paciente	26
b. Principales medicamentos opioides	27
1.2. La variabilidad interindividual en la respuesta analgésica	28
1.2.1. Impacto de la Farmacogenética	31
a. Receptor opioide mu (OPRM1)	32
b. Enzima Catecol-O-Metiltransferasa (COMT)	32
1.2.2. Análisis de la interacción sexo/género	33
a. Diferencias de sexo	37
b. Sesgos de género	37
1.3. Opioides innovadores	38
1.3.1. Tapentadol	38
1.3.2. Oxycodona/Naloxona	40
2. Hipótesis y objetivos	42
2.1. Hipótesis	42
2.2. Objetivos	42
3. Materiales y métodos	43
3.1. Proyectos realizados	43
3.2. Aspectos éticos	46
4. Resultados: Resumen global	47
4.1. Construcción, validación y evaluación de un nuevo cuestionario	47
4.2. Relación médico/a-paciente	48
4.3. Variabilidad interindividual en la respuesta analgésica	49
4.3.1. Variantes genéticas OPRM1 y COMT	50
4.3.2. Análisis de las diferencias de sexo	50
5. Discusión	52

5.1. <i>GPSq: un nuevo cuestionario de evaluación del estado global de dolor</i>	52
5.2. <i>Calidad de la relación terapéutica</i>	53
5.3. <i>Respuesta analgésica a Tapentadol y a Oxycodona/Naloxona</i>	54
5.3.1. <i>Impacto de la farmacogenética</i>	55
5.3.2. <i>Análisis de las diferencias de sexo</i>	56
5.4. <i>Limitaciones y fortalezas comunes</i>	58
5.5. <i>Líneas futuras</i>	59
6. Conclusiones	61
BIBLIOGRAFÍA	62
ANEXOS	73
ANEXO I. DICTAMENES FAVORABLES CEIm	74
ANEXO II. <i>GLOBAL PAIN STATE QUESTIONNAIRE (GPSq)</i>	78
ANEXO III. FICHA TÉCNICA / PUBLICACION DE RECOMENDACIONES GPSq	80
ANEXO IV: ARTÍCULO DE VALIDACIÓN DEL CUESTIONARIO GPSq	83
ANEXO V: COMPENDIO DE ARTÍCULOS QUE CONFORMAN LA TESIS	111

LISTADO DE ABREVIATURAS

ABCB1	Gen codificante de la glicoproteína-p (en inglés, <i>ATP Binding Cassette Subfamily Member 1</i>)
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo
AP	Atención Primaria
BHE	Barrera Hematoencefálica
CCI	Coefficiente de Correlación Intraobservador
CEIm	Comité Ético de la Investigación con Medicamentos
CICAB	Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz
COMT	Catecol-O-Metiltransferasa
CYP3A4	Isoforma 3A4 del citocromo P450
CYP2C19	Isoforma C19 del citocromo P450
CYP2D6	Isoforma 2D6 del citocromo P450
DCNO	Dolor Crónico No Oncológico
DEMD	Dosis Equivalente de Morfina Diaria
DDD	Dosis Diarias Definidas
DHD	Dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes
DOR	Receptor Opiode delta (en inglés, <i>Delta Opioid Receptor</i>)
DRD2	Receptor de la Dopamina 2 (en inglés, <i>Dopamine Receptor D2</i>)
DSA	Departamento de Salud de Alicante
EA	Evento Adverso
EFIC	Federación Europea del Dolor (en inglés, <i>European Pain Federation</i>)
EMA	Agencia Europea del Medicamento
ESPT	<i>European Society of Pharmacogenimics and Personalised Therapy</i>
EVA	Escala Visual Analógica
EVS	Escala Verbal Simple
IASP	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (<i>International Association for the Study of Pain</i>)
IP	Investigador Principal
GCH1	GTP-Ciclohidrolasa
Glu	Glutamato
GPSq	Cuestionario del estado global del dolor (en inglés, <i>Global Pain State questionnaire</i>)
HGUA	Hospital General Universitario Doctor Balmis de Alicante
ISABIAL	Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante
KOR	Receptor opioide Kappa (en inglés, <i>Kappa Opioid Receptor</i>)
MC1R	Receptor de Melancortina 1

MedDRA	Diccionario médico para Actividades Regulatoras (en inglés, <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MOR	Receptor opioide Mu (en inglés, <i>Mu Opioid Receptor</i>)
NA	Noradrenalina
NED	Neurofarmacología Aplicada al Dolor y Diversidad funcional
OMS	Organización Mundial de la Salud
OOP	Otros Opioides Prescritos
OPRD1	Gen codificante del receptor opioide δ (en inglés, <i>Opioid Receptor δ</i>)
OPRK1	Gen codificante del receptor opioide κ (en inglés, <i>Opioid Receptor κ</i>)
OPRM1	Gen codificante del receptor opioide μ (en inglés, <i>Opioid Receptor μ</i>)
OXN	Oxicodona/Naloxona
PDRQ	Cuestionario de relación médico-paciente (en inglés, <i>Patient-Doctor Relationship questionnaire</i>)
PGx	Farmacogenética
RAM	Reacción Adversa a Medicamento
SED	Sociedad Española del Dolor
SEFF	Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica
SLCO1A2	Solute Carrier Organic Anion Transporter family member 1A2
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido (en inglés, <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
SP	Sustancia P
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology</i>
TAP	Tapentadol
UDO	Unidad del Dolor
UGT2B7	UDP-Glucuronosiltransferasa-2B7

RESUMEN

Introducción: El Dolor Crónico No Oncológico (DCNO) supone un gran impacto en la calidad de vida de las personas que lo sufren, siendo uno de los principales motivos de consulta médica. Por ello, es necesaria valoración óptima del dolor, así como de la efectividad y seguridad del proceso terapéutico. Es cierto que se han producido esfuerzos en innovación y desarrollo para mejorar el perfil de seguridad de los medicamentos analgésicos opioides, con la aparición de medicamentos como Tapentadol y Oxycodona/Naloxona. Sin embargo, la amplia variabilidad entre individuos en la respuesta terapéutica sigue siendo un gran condicionante terapéutico.

Objetivo: Analizar potenciales factores implicados en la variabilidad interindividual en la respuesta analgésica a Tapentadol y a Oxycodona/Naloxona: desde la evaluación del dolor al impacto de la farmacogenética y de las diferencias de sexo.

Metodología: Se realizaron varios estudios transversales con el fin de: (1) Construir y validar un cuestionario sobre dolor crónico en el Hospital General Dr. Balmis de Alicante analizando su fiabilidad y validez métrica en un grupo de casos con dolor en la Unidad del Dolor (n=38) comparado con controles (n=52); (2) Analizar el impacto de la relación terapéutica en la respuesta de los/as pacientes a analgésicos opioides, así como en el cumplimiento del tratamiento (n=69); (3) Evaluar la respuesta terapéutica a los opioides innovadores Tapentadol (TAP, n=194) y la combinación de la Oxycodona con la Naloxona (OXN, n=175) frente a otros opioides de uso habitual en rutina clínica asistencial (OOP, n=216) tanto a nivel de efectividad analgésica como de seguridad. Además, se analizaron otros factores que pueden influir en la respuesta terapéutica como: (a) la influencia de polimorfismos en genes clave como el del receptor opioide μ (*OPRM1* por sus siglas en inglés *opioid receptor mu 1*) y el gen de la catecol-o-metiltransferasa (*COMT*); (b) el impacto del sexo en la variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica. Los estudios fueron aprobados por el Comité Ético de Investigaciones con medicamentos (CEIm) del centro y analizados con los softwares estadísticos R (v.4.0.3) y GraphPad (v.9).

Resultados: El cuestionario *Global Pain State questionnaire* (GPSq), mostró una elevada tasa de correlación en la valoración de variables clínicas del dolor con escalas ya validadas ($r=0.7-0.9$) siendo pues una herramienta fiable y válida. A su vez, se pudo comprobar como una mejor relación entre el personal médico y el/la paciente contribuyó a disminuir de modo significativo la intensidad del DCNO. Los/as pacientes que afirmaban que “se habían beneficiado del tratamiento de su médico/a” notificaron un mayor alivio del dolor (40 ± 30 vs 19 ± 26 , $p=0.010$) y una mejor calidad de vida en la escala EQ-VAS (beneficio 33 ± 25 vs. No beneficio 18 ± 16 , $p=0.0310$) (**Artículo 1**). Por otra parte, el tratamiento con TAP y OXN mostró un mayor alivio del dolor (TAP 36 ± 28 vs OXN 40 ± 30 mm) frente a pacientes tratados con OOP (31 ± 30 , $p<0.01$), aunque el grupo OXN refirió una mayor mediana (IQR) de 6 [3-9] eventos adversos (EA) y un 27% de visitas a urgencias en comparación al 14% de TAP ($p<0.01$). En este estudio, la aparición de eritema fue mayor en genotipos nativos (*COMT* G/G 38%, y *OPRM1* A/A 31%, $p=0.031$) y de vómitos en *COMT* A/A 22% ($p=0.031$) especialmente en las mujeres OXN, donde las portadoras del *COMT*-G y del *OPRM1*-A refirieron más eritema (*COMT* G/G 44%, $p=0.025$; *OPRM1*

A/A 31%, $p=0.037$) y de vómitos las portadoras del alelo mutante *COMT-A* (*COMT A/A* 26%, $p<0.001$) (**Artículo 2**). Además, se encontraron diferencias por sexo, puesto que las mujeres fueron 3 años mayores ($p<0.05$), recibieron una mayor dosis equivalente de morfina diaria (102 mg/día), así como un mayor uso del 10% de benzodiazepinas ($p<0.05$), y un 8% más de visitas a urgencias ($p<0.05$) y de aparición de EA 6 [3-8] ($p<0.05$), frente a los hombres. Estas diferencias fueron aún más marcadas en el grupo OXN, donde hubo diferencias significativas en la dosis equivalente de morfina diaria (127 ± 103 vs 117 ± 122 mg/día, $p<0.05$), 24% más de uso de benzodiazepinas ($p<0.01$) y 19% más de visitas a urgencias ($p<0.05$), mientras que los hombres refirieron un 15% más de consumo de pregabalina ($p<0.05$) (**Artículo 3**).

Conclusiones: El estado global del DCNO se puede cuantificar a través del cuestionario GPSq, donde una mejor relación con el personal médico puede contribuir a una mejor respuesta terapéutica y calidad de vida. Del mismo modo, los medicamentos innovadores TAP y OXN, fueron más efectivos que los usados habitualmente en la rutina clínica, aunque con resultados dispares en la seguridad. En este sentido, existen diferencias en el perfil de seguridad en base a los genotipos (*OPRM1* y *COMT*) analizados y en base al sexo. Cabe destacar las diferencias entre hombres y mujeres en relación con la edad, la seguridad, la prescripción y el uso de recursos sanitarios, diferencias estas que deberían analizarse en profundidad para mejorar la equidad en el manejo del dolor.

RESUM

Introducció: El Dolor Crònic No Oncològic (DCNO) suposa un gran impacte en la qualitat de vida de les persones que el pateixen, sent un dels principals motius de consulta mèdica. Per aquesta raó, cal una valoració òptima del dolor, així com de l'efectivitat i seguretat del procés terapèutic. És cert que s'han fet esforços en innovació i desenvolupament per a millorar el perfil de seguretat dels medicaments analgèsics opioides, amb l'aparició de medicaments com Tapentadol i Oxycodona/Naloxona. No obstant això, l'àmplia variabilitat entre individus en la resposta terapèutica segueix un gran condicionament terapèutic.

Objectiu: Analitzar potencials factors implicats en la variabilitat interindividual en la resposta analgèsica a Tapentadol i a Oxycodona/Naloxona: des de l'avaluació del dolor fins a l'impacte de la farmacogenètica i les diferències de sexe.

Metodologia: Es van dur a terme estudis transversal amb la finalitat de: (1) Construir i validar un qüestionari sobre dolor crònic a l'Hospital General Dr. Balmis d'Alacant per a analitzar la seua fiabilitat i validesa mètrica en un grup de casos amb dolor a la Unitat del Dolor (n=38) comparant-lo amb controls (n=52); (2) Analitzar l'impacte de la relació terapèutica amb la resposta analgèsica (n=69); (3) Avaluar la resposta terapèutica als opioides innovadors Tapentadol (TAP, n=194) i la combinació d'Oxycodona amb la Naloxona (OXN, n=175) en comparació amb altres opioides d'ús habitual en la rutina clínica assistencial (OOP, n=216) tant a nivell d'efectivitat analgèsica com de seguretat. A més a més, s'analitzaren uns altres factors que poden influir en la resposta terapèutica com: (a) la influència de polimorfismes en gens clau com el del receptor opioide μ (*OPRM1* per la seua traducció de l'anglès *opioid receptor mu 1*) i el gen de la catecol-o-metiltransferasa (*COMT*); (b) l'impacte del sexe en la variabilitat interindividual en la resposta terapèutica. Els estudis van ser aprovats pel Comitè Ètic d'Investigacions amb Medicaments (CEIm) del centre i analitzar amb els software estadístics R (v.4.0.3) i GraphPad (v.9).

Resultats: El qüestionari *Global Pain State questionnaire* (GPSq), va mostrar una elevada taxa de correlació en la valoració de les variables clíniques del dolor amb escales ja validades ($r=0.7-0.9$), sent així una eina fiable i vàlida. Alhora, es va poder comprovar com una millor relació entre el personal mèdic i el/la pacient va contribuir a reduir de manera significativa la intensitat del DCNO. Els/les pacients que afirmaven que "s'havien beneficiat del tractament del seu metge/essa" van notificar un major alleujament del dolor (benefici 40 ± 30 vs no benefici 19 ± 26 , $p=0.010$) i una millor qualitat de vida a l'escala EQ-VAS (benefici 33 ± 25 vs no benefici 18 ± 16 , $p=0.0310$) (**Article 1**). Per una altra part, el tractament amb TAP i OXN va reflexar un major alleujament del dolor (TAP 36 ± 28 vs OXN 40 ± 30 mm) en comparació amb pacients tractats amb OOP (31 ± 30 , $p<0.01$), encara que el grup tractat amb OXN va mostrar una major mediana (IQR) de 6 [3-9] efectes adversos (EA) i un 27% de visites a urgències en comparació amb el 14% de TAP ($p<0.01$). En aquest estudi, l'aparició d'eritema fou major en genotips nadius (*COMT* G/G 38%, i *OPRM1* A/A 31%, $p=0.031$) i de vòmits en *COMT* A/A 22% ($p=0.031$) especialment a les dones OXN, on les portadores del *COMT*-G i del *OPRM1*-A van notificar més eritema (*COMT* G/G 44%, $p=0.025$; *OPRM1* A/A 31%, $p=0.037$) i de vòmits les portadores de l'al·lel

mutant *COMT-A* (*COMT A/A* 26%, $p < 0.001$) (**Article 2**). Es van trobar diferències per sexe, donat que les dones foren 3 anys major ($p < 0.05$), van rebre una major dosi equivalent de morfina diària (102 mg/dia), així com un major ús del 10% de benzodiazepines ($p < 0.05$), més un 8% de visites a urgències ($p < 0.05$) i d'aparició d'EA 6 [3-8] ($p < 0.05$), en comparació amb els homes. Aquestes diferències van ser encara més marcades al grup OXN, on van haver diferències significatives en la dosi equivalent de morfina diària (127 ± 103 vs 117 ± 122 mg/dia, $p < 0.05$), un 24% més d'ús de benzodiazepines ($p < 0.01$) i un 19% més de visites a urgències ($p < 0.05$), per una altra banda, els homes van referir un 15% més d'ús de pregabalina front a les dones ($p < 0.05$) (**Article 3**).

Conclusions: L'estat general del DCNO es va poder quantificar mitjançant el qüestionari GPSq, on una millor relació amb el personal mèdic pot contribuir a una millor resposta terapèutica i qualitat de vida. De la mateixa manera, els medicaments innovadors TAP i OXN són més efectius que els que s'usen a la rutina clínica, tot i què amb resultats dispars en el perfil de seguretat. En aquest sentit, existeixen diferències en el perfil de seguretat en base als genotips de *OPRM1* i *COMT* i al sexe. Cal destacar també les diferències entre homes i dones en relació amb l'edat, la seguretat, la prescripció i l'ús de recursos sanitaris, diferències aquestes les quals hauran d'analitzar-se en profunditat per a millorar l'equitat en la gestió del dolor.

ABSTRACT

Background: Chronic Non-Cancer Pain (CNCP) has a great impact on the quality of life of people who have been affected by it, being one of the main reasons for medical consultation. Therefore, an optimal assessment of pain is necessary, as well as the effectiveness and safety of the therapeutic process. Although many efforts have been made in innovation and development to improve the safety profile of opioid analgesic drugs, with the marketing of opioids such as Tapentadol or Oxycodone/Naloxone. Notwithstanding, the wide variability between subjects over the therapeutic response continues to be a major therapeutic determining factor.

Aims: Analyze potential factors involved in the interindividual variability in the analgesic response to Tapentadol and Oxycodone/Naloxone, from the evaluation of pain to the impact of pharmacogenetic biomarkers and differences attributed to sex.

Methodology: We conducted several cross-sectional studies with these aims: 1) Design and validate a questionnaire to evaluate chronic pain at the General Hospital Dr. Balmis of Alicante in order to analyze its metric reliability and validity in a group of cases with pain at the Pain Unit (n=38) compared with controls (n=52); 2) To analyze the impact of the therapeutic relationship on the patients' response to opioid analgesics, as well as on treatment compliance (n=69); 3) To assess the therapeutic response to the innovative opioids Tapentadol (TAP, n=194) and the combination of Oxycodone with Naloxone (OXN, n=175) compared to other opioids commonly used in routine clinical care (OPO, n=216) in terms of analgesic effectiveness and safety profile. In addition, other factors that may influence the therapeutic response were analyzed, such as: a) the influence of polymorphisms in key gens such as the μ opioid receptor (*OPRM1*) and the catechol-o-methyltransferase (*COMT*); b) the impact of sex on the interindividual variability in the analgesic response. The studies were approved by the Clinical Research Ethical Committee (CEIC) of the center and analyzed with the statistical software R (v.4.0.3) and GraphPad (v.9).

Results: The questionnaire *Global Pain State* (GPSq) showed a high rate of correlation in the assessment of clinical variables of pain with validated scales ($r=0.7-0.9$), thus being a reliable and valid tool. At the same time, it was possible to verify how a better relationship between the medical staff and patients contributed to a significant decrease in the intensity of CNCP. Patients who stated that they "benefited from their doctor's treatment" reported higher pain relief (40 ± 30 vs 19 ± 26 , $p=0.010$) and a better quality of life with the EQ-VAS scale (benefit 33 ± 25 vs. no benefit 18 ± 16 , $p=0.0310$) (**Manuscript 1**). On the other hand, patients treated with TAP and OXN referred a higher pain relief (TAP 36 ± 28 vs OXN 40 ± 30 mm) compared to patients treated with OOP (31 ± 30 , $p<0.01$), although the group with OXN reported a higher rate of Adverse Events (AEs) 6 [3-9] and a 27% emergency visits compared to the 14% of TAP ($p<0.01$). In this study, the appearance of erythema was higher in wild-type patients (*COMT* G/G 38% and *OPRM1* A/A 31%, $p=0.031$) and vomiting in patients with *COMT* A/A 22% ($p=0.031$), especially in women of OXN group, where carriers of *COMT*-G and *OPRM1*-A reported a higher frequency of erythema (*COMT* G/G 44%, $p=0.025$; *OPRM1* A/A 31%, $p=0.037$) and vomiting those women carrying the mutant allele *COMT*-A (*COMT* A/A 26%, $p<0.001$) (**Manuscript 2**).

Differences by sex were found, since women were 3 years older ($p < 0.05$), received a higher morphine equivalent daily dose (MEDD) (102 mg/day), as well as a greater 10% use of benzodiazepines ($p < 0.05$), plus 8% emergency department visits to the emergency room ($p < 0.05$) and appearance of AEs 6 [3-8] ($p < 0.05$) compared with men. These differences were even higher in the OXN group, where there were significant differences in the MEDD (127 ± 103 vs 117 ± 122 g/day, $p < 0.05$), 24% of use of benzodiazepines ($p < 0.01$) and 9% more emergency department visits ($p < 0.05$), while men referred a 15% higher use of pregabalin ($p < 0.05$) (**Manuscript 3**).

Conclusions: The global status of CNCP can be assessed with the GPSq questionnaire, where a better relationship between the medical staff can lead to a better therapeutic response and quality of life. Similarly, the innovative drugs TAP and OXN, were more effective than those commonly used in clinical routine, albeit with different results on safety profile. In this sense, there are differences in the safety profile based on genotypes analyzed (*OPRM1* and *COMT*) and based on sex. It is worth noting the differences between women and men regarding age, safety profile, drugs prescription and use of health resources, differences that should be deeply analyzed to improve equity in pain management.

1- Introducción

1.1. La epidemia silenciosa del dolor

El **dolor crónico no oncológico** (DCNO) es una de las condiciones que mayor sufrimiento y alteración de la funcionalidad provoca en las personas, provocando un gran **impacto en la calidad de vida** ^{1,2}. Solo en Europa, 100 millones de personas sufren algún tipo de **dolor crónico de moderado a severo**, y casi el 9% de la población adulta, a diario ^{3,4}. Así pues, hasta el 20% de los/as pacientes acuden a la consulta médica por un motivo relacionado con el dolor, ⁵ siendo pues la **principal causa de consulta médica** y el segundo en atención primaria (AP) ^{3,6,7}. La situación actual en nuestro país es la siguiente: de los/as pacientes con algún tipo de dolor crónico, menos de un **10% es atendido en unidades especializadas**, y de estos, el **40% no recibe ningún tratamiento analgésico**. Del 60% de los/as pacientes que sí que reciben tratamiento, el 64% no consigue controlar correctamente su dolor debido a la **falta de efectividad** o a la **falta de seguridad** con la aparición de Eventos Adversos (EA) ⁸⁻¹¹. En el caso de nuestro país, se observó que un 55% de los/as pacientes que se encuentran en tratamiento frente el dolor estaban insatisfechos con su tratamiento ¹², siendo esta proporción mayor a medida lo era la intensidad del dolor (14% en dolor suave, 45% en dolor moderado, 70% en dolor intenso y un 84% en dolor extremo).

Si bien es cierto que se han realizado grandes esfuerzos para mejorar el tratamiento del dolor, aunque todavía existen obstáculos que hay que superar, tales como una **correcta valoración** del mismo ¹³, o la alta **variabilidad interindividual** que se observa frente al tratamiento analgésico, donde **un mismo medicamento puede provocar diferentes respuestas** en pacientes distintos, pudiendo algunos experimentar el **máximo beneficio sin ninguna toxicidad**, y otros no experimentar **ningún beneficio e incluso toxicidad**, existiendo rangos intermedios entre ambos extremos ¹⁴.

Declaración del Escorial sobre el Dolor

Por ello, en el año 2015 la Sociedad Española del Dolor (SED) estableció unos principios ante la necesidad de **dar voz a la epidemia silenciosa** que supone el DCNO en nuestro país. El objetivo fue fomentar la creación de políticas encaminadas a su prevención, creando redes de colaboración entre las Unidades del Dolor (UDO), así como la necesidad de promocionar la investigación en dolor, tanto en los mecanismos biológicos como en su tratamiento ¹⁵. En la Tabla 1 se pueden leer sus principios:

Tabla 1. Declaración del Escorial, información extraída de la Sociedad Española del Dolor (SED) ¹⁵ se marca en sombreado gris los principios más ampliamente desarrollados en este trabajo.

Principios de la Declaración del Escorial
La necesidad de dar voz a la epidemia silenciosa que supone el dolor crónico en nuestro país.
Que el abordaje del dolor es responsabilidad de instituciones, profesionales sanitarios y pacientes.
La necesidad de fomentar la creación de políticas que vayan encaminadas a la prevención del dolor crónico, asumiendo que la cronicidad del dolor es mucho más difícil de abordar y tratar y debiendo evitar en la medida de lo posible esta cronicación .
El deber de cualquier profesional de la salud a estar formado en el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico de manera específica. Instando a los responsables de las políticas, tanto de educación de pregrado como de formación de postgrado, a instaurar medidas que incluyan el

tratamiento del dolor, entendiendo este como una patología transversal y no como un síntoma dentro de otra patología.
Que la formación y el empoderamiento del paciente son tareas pendientes que permitirán a éste tomar el control de su enfermedad y le ayudarán a tomar decisiones sobre la misma y su tratamiento. Del mismo modo reconocemos la necesidad y el deber de los/as pacientes a ser responsables de su dolor y a apoyarles en los cambios de estilo de vida y cumplimiento terapéutico que implica el tratamiento del mismo.
Que existen poblaciones marginales que requieren un esfuerzo añadido en el abordaje del dolor como son los niños, los ancianos, los/as pacientes con cáncer independientemente de su estadio y pacientes con enfermedades raras, entre otros.
La necesidad de crear redes implicando a todos (instituciones, profesionales y pacientes) que trabajen al unísono para mejorar. Teniendo en cuenta la lucha contra el dolor es una tarea común.
Que el dolor crónico es una patología transversal que requiere aunar esfuerzos por parte de los diferentes especialistas sanitarios y cohesión entre ellos y empatía con el paciente y sus familiares .
Que el tratamiento de los/as pacientes con dolor crónico intenso debe ser realizado por equipos multidisciplinares integrados en Unidades del Dolor, debidamente formados en profundidad y que esto permite aplicar las terapias más coste-efectivas .
La necesidad de promocionar la investigación en dolor, tanto en los mecanismos biológicos como en su tratamiento.

No hay duda de que en nuestro país se deben desarrollar políticas públicas eficaces para **poder optimizar individualmente el diagnóstico** y consecuentemente, el tratamiento del dolor evitando su cronificación. Para ello, es vital incluir en el organigrama de las instituciones a las UDO, concienciar que el dolor es una patología transversal y desarrollar estrategias para proteger a poblaciones más vulnerables ¹⁶. Todo ello requiere de estrategias formales para innovar y hacer uso de **nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas**.

Variabilidad interindividual en la respuesta analgésica

Así, el **diagnóstico y valoración del dolor** supone el primer escalón de una larga lista de factores que condicionan la variabilidad y respuesta farmacológica al tratamiento. Es evidente que la acción de cada fármaco en cada individuo y en cada momento depende de un **cúmulo de factores mutuamente interrelacionados y susceptibles** de ser modificados también por otros factores implicados en la fisiología y patología de cada individuo en dicho momento. Algunos autores también amplían las causas de esta variabilidad a acciones conductuales como el cumplimiento o la adherencia al tratamiento o incluso errores de medicamentos. Además, la presencia de **enfermedades concomitantes**, como insuficiencia renal, hepatopatía avanzada, insuficiencia cardíaca, diversas endocrinopatías, trastornos hidroelectrolíticos y muchas otras, también pueden determinar modificaciones de la absorción, distribución, metabolización o excreción de los fármacos ¹⁷⁻¹⁹. Se han descrito motivos algo más sutiles de variabilidad intra e interindividual en la farmacocinética como las diferencias entre sexos, las determinadas por la alimentación, la posición del paciente, la temperatura ambiente, la temperatura corporal, y similares ²⁰. La aproximación científica más aceptada, hasta hace poco años, que explicaba la variabilidad de la respuesta a los medicamentos la daba la farmacocinética, aunque hoy en día resulta insuficiente para analizar los procesos de variabilidad, necesitando del desarrollo de nuevas disciplinas derivadas que profundicen y sustenten estos estudios.

Por ello, podemos afirmar que la respuesta farmacológica en un paciente es una respuesta de carácter multifactorial con una modulación realizada por el ambiente, maduración, y otros factores en cada individuo particular ²¹, tal y como se muestra en la Figura 1.

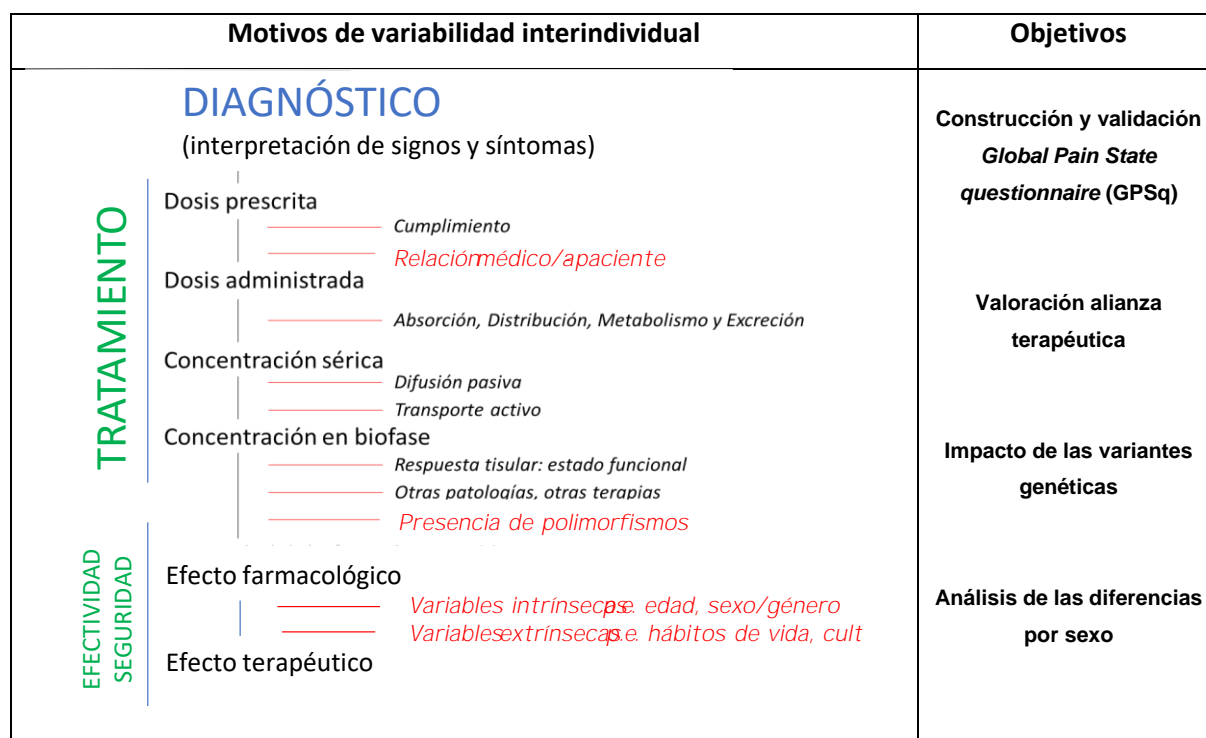


Figura 1.- Esquema conceptual de los factores que condicionan la evaluación de la variabilidad en el efecto farmacológico (Figura adaptada de Bermejo, M. ²¹).

1.1.1. Evaluación del dolor crónico

El **desarrollo de herramientas objetivas** es indispensable para cuantificar el impacto del dolor en la vida del/de la paciente ²². Actualmente existen técnicas que engloban aspectos verbales, conductuales y fisiológicos, destacando los métodos de autoevaluación, como escalas y cuestionarios. Estos métodos valoran parámetros clínicos, destacando la **Escala Visual Analógica (EVA)**, y otras que intentan aproximar la variable dolor a una escala continua o categórica, como las escalas Likert ²³. Sin embargo, estas no suelen informar del estado de la funcionalidad de quienes sufren de dolor a diario, ni de otros impactos a nivel social, laboral o familiar ²⁴. Existe pues la necesidad de cuestionarios que permitan **valorar rápida y objetivamente** el estado global del dolor, que sean comprensibles y que puedan informar de su impacto funcional.

Construcción del cuestionario Global Pain State

En el grupo de investigación número 10, denominado “Neurofarmacología aplicada al dolor y diversidad funcional” (NED) localizado en el Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), se construyó el cuestionario *Global Pain State (GPSq)* en el año 2014. Este cuestionario permite evaluar **la intensidad y el alivio del dolor** con escalas EVA y Likert, la **calidad de vida** con el cuestionario EQ-5D-3L, así como la aparición de los **EA** más comunes asociados al consumo de opioides. Más adelante, en el año 2015, se añadió la **frecuentación sanitaria del paciente** (ingreso hospitalario, visita a urgencias o cambio de prescripción) y otras

variables sociodemográficas como el estado laboral. Recientemente, se ha añadido una pregunta relacionada con el **impacto del sexo/género** ²⁵.

De hecho, el GPSq se diseñó originalmente en un estudio donde se analizaba la prevalencia de disfunción sexual en pacientes tratados a largo plazo con opioides. Puesto que era una pregunta sensible de hacer y de responder, nos pareció más sencillo generar un cuestionario global e ir filiendo este secundarismo ^{26,27}. Luego su uso se extendió a la generación de una **red de monitorización** vinculada a la farmacovigilancia como se puede ver en el trabajo de 2018, base de la tesis de la Dra. Planelles (Proyecto VIGIDOL) ²⁸. En ese momento, se generó una línea propia del estudio de la dependencia con la misma herramienta en la tesis del Dr. Muriel ²⁹ (Proyecto DESOPI), donde se empezó a introducir el análisis del impacto de variantes genéticas en la **dependencia en el uso de opioides**. Se ha de señalar que estas dos tesis han recibido una *mención especial* por la SED como mejores tesis en el ámbito del dolor. Además, en enero de 2019 la Fundación Grünenthal en colaboración con la cátedra extraordinaria del dolor de la Universidad de Salamanca, concedió el *Premio a la investigación en dolor* al trabajo en la categoría de Investigación clínica a la publicación ³⁰. En todos estos casos, el cuestionario GPSq permitió obtener los datos de las variables clínicas y de seguridad necesarios para su análisis y una imagen del estado general del dolor del paciente, sin embargo, su estudio de validación todavía no estaba desarrollado.

1.1.2. Tratamiento del dolor crónico

La aparición de nuevos medicamentos unida a la gran cantidad de información que actualmente existe al respecto, hizo que en la reunión de expertos/as del año 1984, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableciera una nueva definición de lo que es un medicamento, definiéndose este como **“una entidad química o biológica más una información que lo dirige a su uso racional**, abarcando éste el que el medicamento sea adecuado a la patología, y se utilice en el momento preciso, y en la dosis correcta, con el fin de obtener una eficacia terapéutica máxima a un precio lo más asequible posible” ³¹.

Este aspecto que resalta la OMS hace casi 40 años relacionado **con la información que recibe el paciente, por parte del/de la prescriptor/a**, es esencial para **mejorar la calidad de la relación terapéutica** entre el personal médico y la persona con dolor, que tiene un papel fundamental en poder generar la suficiente empatía en la toma conjunta de decisiones, el empoderamiento del/de la paciente, cumplimiento terapéutico y en la responsabilidad que la persona con dolor debe tomar sobre su proceso ³², lo cual coincide íntegramente con los principios propuestos por la SED en la Declaración del Escorial.

a. Relación terapéutica médico/a – paciente

Se entiende pues como la **accesibilidad al personal médico**, la **empatía** de este hacia el/la paciente o la **confianza** que le transmite, lo cual promueve un intercambio constructivo de impresiones y emociones ^{33,34}. Se ha podido comprobar que antiguamente la percepción del personal médico respecto al/a la paciente se limitaba a la patología, sin tener en cuenta aspectos como la relación mutua o las emociones o sensaciones de la persona afectada. Esto, unido al factor limitante que supone el tiempo de la cita médica, puede provocar malentendidos o rechazos en los/as pacientes y afectar a los patrones de adherencia conductual ³⁵. Por otra parte, la reacción de los/de las pacientes ante resultados poco prometedores o pobres pueden afectar el cumplimiento con el tratamiento a largo plazo o dar lugar a la aparición de EA ^{36,37}. En condiciones médicas crónicas, como el DCNO, es especialmente importante, ya que existe una gran **variabilidad interindividual en la respuesta analgésica** ³⁸, como un menor alivio del dolor o una peor calidad de vida. En este tipo de situaciones, la relación médico/a-

paciente se vuelve un desafío³⁹, ya que los/as pacientes se sienten desacreditados, luchando porque su dolor sea reconocido y se trate, dando lugar a la frustración^{40,41}.

En el caso de pacientes en **terapia crónica con opioides**, la relación con el personal médico puede ser incluso antagónica, ya que algunos/as pacientes sienten que su médico/a cree que “están buscando medicación”⁴² con un uso no terapéutico⁴³. Así pues, una buena relación médico/a-paciente es fundamental, así, en ciertos estudios se ha podido observar que una mejora de ésta está asociada con mejores resultados en situaciones clínicas⁴⁴, por lo que esto junto con una confianza mutua es fundamental.

En años recientes, se ha producido un incremento de las investigaciones relacionadas con el ámbito de la fisioterapia, las cuales fundamentan sus intervenciones en el modelo psicosocial, el cual se centra en observar el rol de los factores psicosociales en el dolor crónico, así como su complejidad. En este tipo de intervenciones se prioriza la alianza terapéutica entre el médico/a-pacientes y la atención médica sobre el/la paciente. Así, durante la búsqueda de información, se han revisado artículos que contemplan la “*psychosocial informed physiotherapy*”, un planteamiento psicológico que se fundamenta en la terapia cognitivo-conductual, con el fin de mejorar los resultados de las intervenciones de fisioterapia. Todo ello, por medio de cambios motivacionales y en el comportamiento de los/as pacientes en el tiempo⁴⁵.

Por otra parte, el profesional médico debe de tener 3 atributos: (1) comprender las experiencias, preocupaciones y perspectivas de los/as pacientes, (2) ser emocionalmente consciente para contextualizarlos y (3) reconocerlos a partir de los propios sentimientos y ser capaz de comunicar esta comprensión al/ a la paciente, con la intención de ayudar a prevenir y aliviar el sufrimiento⁴⁶. Así, el nivel de empatía del facultativo y la percepción de los/as pacientes de dicha empatía tiene un papel conocido en los resultados terapéuticos⁴⁷. Sin embargo, pocas han sido las investigaciones que han analizado la **influencia de la empatía** en los resultados de pacientes con dolor crónico⁴⁸, aunque existen algunas que sugieren que dificultades relacionadas con la relación entre el personal médico y la persona afectada pueden ocasionar problemas en la actitud del/de la paciente o una mala comunicación, y por tanto, una **mala valoración del dolor o que esta no sea sincera**⁴⁹. A esto se le une la desconfianza que se genera por parte de los/as pacientes, que acaba por repercutir en parámetros como el cumplimiento con el tratamiento analgésico, como es el caso de los analgésicos opioides, donde los pacientes en ocasiones no acaban de confiar en el personal médico o consideran que no se esfuerza lo suficiente en su tratamiento y busca otras fuentes de información al respecto⁵⁰.

b. Principales medicamentos opioides

Pese a la innovación farmacológica, hasta en un 74% de los casos no se alcanza un **alivio suficiente del dolor** y en un 30% aparecen EA limitantes^{12,51}. Por otra parte, la historia de la terapéutica moderna muestra que los medicamentos pueden ser herramientas extraordinarias para ayudar a restaurar la salud y prevenir la enfermedad, pero a la vez también pueden ser causa de importantes patologías. De hecho, se ha podido observar que alrededor de un 80% de los/as pacientes en tratamiento con opioides referirá en algún momento la **aparición de mínimo un EA**². En estos/as pacientes se ha observado además una **baja adherencia al tratamiento**, y es que, en el caso de la aparición de EA, alrededor de un 63% de los/as pacientes lo notifican a su médico/a y le consultan qué deberían hacer, en cambio, un 24% de las personas que refieren la aparición de EA acaban por abandonar el tratamiento⁵². Frente a esta situación, surge la necesidad de **tratamientos más efectivos y con un mejor perfil de seguridad**. Entre estos medicamentos se encuentran los opioides nueva generación, como el **Tapentadol (TAP)** con su mecanismo de acción dual y **Oxicodona/Naloxona (OXN)**, que combina su acción analgésica con la Naloxona, un antagonista de los receptores opioides que actúa con el fin de mejorar el perfil de seguridad, sobre todo a nivel digestivo. En la Tabla 2 se detallan los opioides principales, sus mecanismos de

acción y su porcentaje de uso en España en Dosis Diarias Definidas por 1000 habitantes (DHD) por día de un medicamento.

Tabla 2.- Principales opioides utilizados en el tratamiento del dolor, sus mecanismos de acción y % de Dosis Diarias Definidas por 1000 habitantes y día (DHD) en España en 2021 ⁵³.

Opioide	Mecanismo de acción	% DHD	Año Aprobación
Fentanilo	Agonista del receptor opioide μ y en menor medida del κ ⁵⁴	15%	1968 ¹
Buprenorfina	Agonista parcial del receptor opioide μ y antagonista del receptor κ ⁵⁵	5%	1990-2000*
Tapentadol	Agonista del receptor opioide μ e inhibidor de la recaptación de noradrenalina ⁵⁶	4%	2011 ²
Oxycodona/Naloxona	Oxycodona actúa como agonista de los receptores opioides μ , δ y κ del cerebro, la médula espinal y órganos periféricos. Naloxona actúa como antagonista de estos receptores a nivel intestinal ⁵⁷	4%	2010 ²
Morfina	Agonista de los receptores opioides μ y en menor medida κ y δ ⁵⁸	2%	1980s ¹

Nota: ¹ Año de aprobación de la FDA, ² Año aprobación EMA; *Años de aprobación en países europeos.

1.2. La variabilidad interindividual en la respuesta analgésica

Un mismo medicamento administrado a diferentes pacientes puede provocar respuestas variadas entre ellos/as, pudiendo existir en una misma población desde pacientes con el máximo beneficio sin toxicidad alguna hasta pacientes sin ningún beneficio y máxima toxicidad con una falta total del control del dolor, existiendo rangos intermedios. Estas diferencias interindividuales en la respuesta a la mayoría de los medicamentos que se utilizan en terapéutica humana justifican los distintos esquemas posológicos utilizados en diferentes grupos de pacientes, pero todavía no es posible conocer completamente sus causas ⁵⁹.

En la respuesta farmacológica hemos visto que intervienen, entre otros factores, enzimas responsables del metabolismo de los fármacos (y/o de sustancias endógenas implicadas en la acción de estos), proteínas transportadoras de fármacos (y/u otras como por ejemplo neurotransmisores, hormonas, etc.) y receptores o dianas terapéuticas en general. Todos estos factores presentan variantes genéticas que condicionan la eficacia terapéutica y la toxicidad de cualquier tratamiento medicamentoso. Se ha podido constatar que existe una **gran variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento con opioides**. Así, esta variabilidad en la respuesta entre individuos da lugar a una serie de **consideraciones clínicas previas, con un estudio minucioso y detallado de cada paciente**, tal y como se expone en la Figura 2.

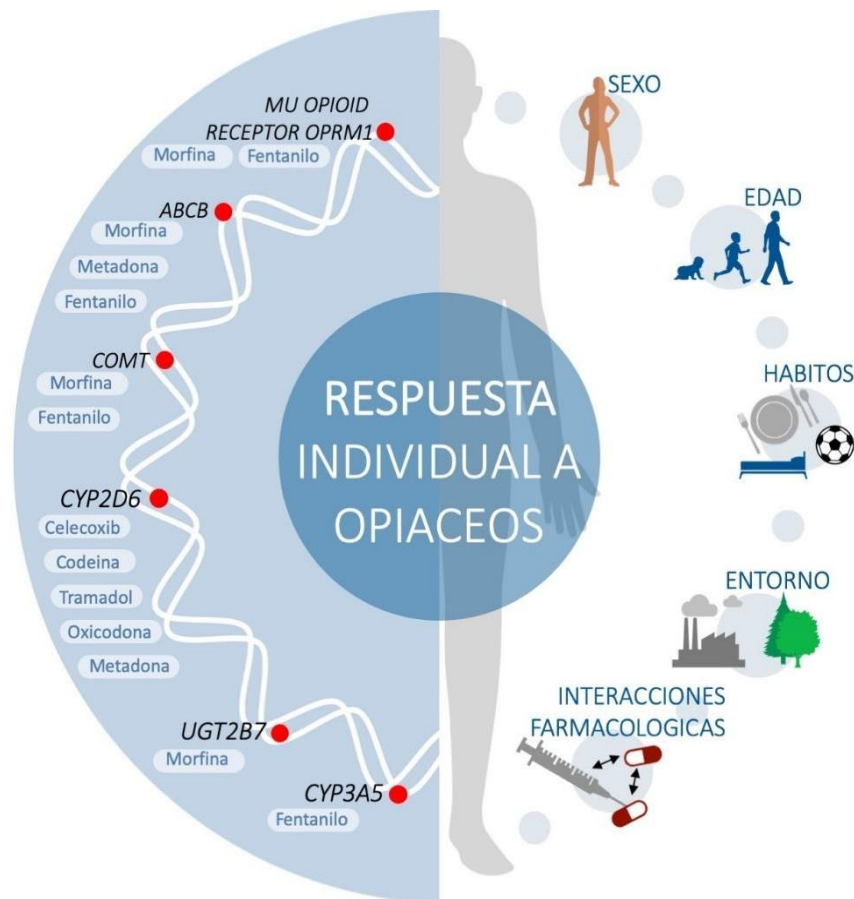


Figura 2.- Factores intrínsecos y extrínsecos que contribuyen a la variabilidad interindividual a opiáceos con genes que se conoce su influencia en el tratamiento con opiáceos (Figura de elaboración propia adaptada de Benjeddou M y Peiró A ⁶⁰).

Por ello, se debe realizar un seguimiento atento desde el inicio hasta la estabilización del tratamiento y sobre todo en **aquellas situaciones que requieren un cambio de opioide o vía de administración** ⁶¹. Además, no se puede predecir con precisión la dosis que necesita el/la paciente para conseguir una analgesia efectiva, ya que las pautas de conversión de dosis entre opiáceos pueden ser complicadas debido a esta gran variabilidad ⁶¹. Entre los factores que influyen en esta variabilidad podemos encontrar **intrínsecos o propios del/de la paciente**, pudiendo estos agruparse en **factores demográficos**, como la edad, el sexo o el peso, **factores clínicos** como enfermedades previas, comorbilidades o función renal, y **ambientales** como la dieta o la **propia genética**. Así, estos factores provocarán efectos sobre la respuesta terapéutica, tal y como se observa en la tabla 3.

Tabla 3.- Factores intrínsecos del/de la paciente que influyen en la variabilidad de la respuesta a fármacos.
En gris se destacan aquellos factores desarrollados en la presente tesis.

Factores	Efecto sobre la respuesta terapéutica
Edad	A mayor edad, se producen variaciones en la farmacocinética. Por ejemplo, los fármacos liposolubles presentan un mayor volumen de distribución en personas de edad avanzada. Asimismo, la edad también afecta el metabolismo hepático. Al nacer, la mayor parte de las enzimas son sintetizadas, pero su actividad es baja, causando toxicidad por fármacos ⁶² . En pacientes de edad avanzada, como sucede con los que acuden a las UDO, se debe de tener en cuenta estas consideraciones a la hora de administrar el tratamiento.
Sexo	Entre ambos sexos existen diferencias en los parámetros farmacocinéticos, posiblemente debidos al contenido de agua y grasa corporal. Así pues, diferencias de tamaño comportan un mayor volumen de distribución y aclaramiento en hombres, aunque las mujeres presentan generalmente un mayor porcentaje de grasa corporal, lo que puede dar lugar a un aumento en el volumen de distribución de fármacos liposolubles ⁶³ .
Peso	Es conocido el peso corporal condiciona la dosis de muchos fármacos. Así, condiciones como la obesidad pueden afectar en gran manera la farmacocinética. En este caso, la obesidad da lugar a un aumento del tejido adiposo y de la misma manera a una reducción en el porcentaje de tejido muscular y de agua. A su vez, se produce un aumento de aspectos como la volemia, del gasto cardíaco y de la filtración glomerular, provocando un incremento de la depuración renal ⁶⁴ .
Función hepática	La disfunción hepática puede ocasionar una reducción del aclaramiento de fármacos, tanto aquellos que pasan por un metabolismo hepático, como por excreción biliar. También puede modificarse la unión de proteínas plasmáticas, lo que influye en el aclaramiento de fármacos. En condiciones patológicas como la cirrosis, disminuye de forma notable la eliminación presistémica, dando lugar a un aumento de la absorción ¹⁷ .
Función renal	La excreción renal de los fármacos está condicionada por los siguientes factores: la filtración glomerular, la secreción y la reabsorción tubular. Mientras que los factores que afectan la excreción renal son: la función renal, la fijación de las proteínas, el pH de la orina y el flujo urinario. Una disfunción renal puede dar lugar a toxicidad por fármacos eliminados por los riñones ^{18,19} .
Interacción entre medicamentos	Muchas interacciones entre fármacos se dan a nivel farmacocinético, en parte por una inducción o inhibición de enzimas que intervienen en el metabolismo y el transporte ⁵⁹ .
Factores genéticos	La presencia de variantes genéticas como los polimorfismos pueden causar variaciones en la actividad de diferentes isoenzimas, o a un mayor número de copias de una enzima y por ello, a una actividad elevada, lo que puede provocar variaciones en las dosis de los fármacos que se eliminan en metabolismo hepático ^{65,66} . El análisis de estas variaciones podría ayudar a determinar las dosis de los fármacos cuya cinética está influenciada genéticamente.

1.2.1. Impacto de la Farmacogenética

La **Farmacogenética** (PGx) es la ciencia que estudia la variabilidad en la respuesta frente a un fármaco **en función de las variaciones presentes en la secuencia del ADN** de un individuo ⁶⁷. Dependiendo del papel que desempeñan las proteínas que codifican algunos genes, **variaciones en su secuencia** podrán provocar a su vez cambios en la secuencia de las proteínas, pudiendo esto influir en **cómo responderá el paciente frente al medicamento**, tanto a nivel de **efectividad** como de **seguridad**. En el caso del tratamiento del dolor con opioides, estos genes intervendrán en la codificación de receptores opioides, transportadores de membrana o enzimas que metabolizan opioides. Su estudio y conocer cómo influye la presencia de modificaciones genéticas en genes clave sobre el efecto de la medicación analgésica, permitirá avanzar hacia la **terapia personalizada y adaptar el tratamiento a cada paciente**. Así pues, este estudio se centró sobre todo en la influencia de variantes genéticas en los genes **OPRM1** y **COMT**, aunque son muchos los polimorfismos (SNP, de su traducción del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*) que se han estudiado en el campo del dolor. En la Figura 3 se muestra un resumen de los genes más estudiados y la influencia de algunos de sus polimorfismos en diferentes opioides, así como si existen recomendaciones terapéuticas.

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

Figura 3.- Variantes en genes clave de la farmacodinamia y farmacocinética de algunos fármacos opioides.

Figura de elaboración propia adaptada de Owusu Obeng A, et al. ⁶⁸.

Debido hoy en día a la falta de evidencia clínica, es necesario disponer de información para la elaboración de **guías terapéuticas en la rutina médica** para adaptar o prescribir el opioide adecuado al paciente indicado, y optimizar el tratamiento al máximo. Por ello, el uso de marcadores farmacogenéticos supone una herramienta en la práctica clínica. Así pues, los genes más estudiados son aquellos que codifican para **receptores opioides** (*OPRM1*, *OPRD1*, *OPRK1*), **transportadores de membrana** (*ABCB1*, *SLCO1A2*), **moléculas implicadas en la transmisión del impulso nervioso** (*COMT*, *GCH1*, *MC1R*, *DRD2*), y enzimas que intervienen en el **metabolismo de los opioides** (*CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP2C19*, *UGT2B7*) ⁶⁹. En este sentido, el *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* o CPIC ha establecido guías terapéuticas para el genotipado del gen *CYP2D6* en el

tratamiento con Oxidona, donde se recomienda realizar un genotipo preventivo de este gen antes de administrar Oxidona para evitar falta de alivio o toxicidad ^{70,71}. Así pues, para que los opioides ejerzan su función en su sitio de acción, deberán cruzar la Barrera Hematoencefálica (BHE). Este paso a través de la BHE está regulado por proteínas transportadoras como la P-glicoproteína codificada por el gen *ABCB1* ⁷². Cuando llega al receptor, éste inhibe la transmisión del dolor a través de una cascada de señalización intracelular que incluye la interacción con otros sistemas, como el catecolaminérgico, donde la catecol-o-metiltransferasa codificada por el *COMT*, intervendrá en su metabolismo.

A nivel nacional se están destinando esfuerzos para la **implementación de la farmacogenética en la práctica clínica**, como el proyecto de Implementación Clínica de la Medicina Personalizada en Servicios de Salud (MEDEA), dirigido por el Dr. Adrián Llerena, cuyo objetivo es establecer un **protocolo de prescripción farmacológica individualizada**. Este sistema permitirá determinar la eficacia y seguridad de los fármacos prescritos, según características genéticas, clínicas y otros factores del/de la paciente ⁷³⁻⁷⁵. Por otra parte, se ha sugerido la implantación de guías y pautas para proporcionar conocimientos sobre cómo incorporar test genéticos en la rutina durante el manejo clínico con opioides ^{76,77} que incluyen los siguientes genes que se citan a continuación. Así mismo, cabe destacar el **proyecto IMPaCT** del Instituto de Salud Carlos III el cual pretende incorporar e incluir la Medicina de Precisión en el Sistema Nacional de Salud, con este objetivo se conforma en tres ejes diferentes: El eje de medicina preventiva, el de ciencia de datos y el de la medicina genómica, siendo en este último donde se enmarca la farmacogenética y farmacogenómica con el fin de crear comités de experto/as y de interpretación de resultados, establecer y actualizar protocolos de laboratorio para reacciones adversas graves a medicamentos (RAM), consensuar y elaborar guías terapéuticas e informes clínicos, así como proporcionar servicios de diagnóstico de alta complejidad ⁷⁸. Finalmente la **Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica** (SEFF) tiene un papel activo no solo en la elaboración de recomendaciones clínicas, sino también en la formación del personal sanitario y la homogeneización de los métodos diagnósticos mediante el *Proficiency Testing* ⁷⁹, el cual el grupo NED pasó recientemente para establecer el genotipo de los genes *ABCB1* y *CYP2D6* en dos muestras proporcionadas por la misma SEFF.

a. Receptor opioide mu (*OPRM1*)

El receptor opioide μ es la principal diana terapéutica de los opioides. El gen que codifica para este receptor se localiza en el brazo largo del cromosoma 6q24-q25, formado por 4 exones y 3 intrones ⁸⁰. De este gen se han descrito múltiples polimorfismos, los cuales siempre han sido candidatos primarios para aclarar la influencia genética en la respuesta analgésica a opioides. El SNP más estudiado en el campo del dolor es el A118G (rs1799971), que consta del cambio de una adenina por una guanina en la posición 118, lo cual conduce a la pérdida de un sitio de N-glicosilación en la región extracelular del receptor ⁸¹. A nivel molecular, se ha observado que la presencia del polimorfismo provoca una **mayor afinidad por la β -endorfina**, en comparación con la variante wild-type ⁸², dando lugar a un **descenso de la percepción de la intensidad del dolor y una menor respuesta cortical al estímulo doloroso** en homocigotos G/G. Si bien es cierto que en ciertas investigaciones se ha podido observar cómo los portadores del alelo G requirieron mayores dosis de morfina o fentanilo para conseguir un nivel de analgesia similar al de los otros individuos ^{83,84}. Por otra parte, la distribución de los alelos puede ser diferente dependiendo de la etnia, por ejemplo, en la población europea, la frecuencia del SNP es del 16%, mientras que en asiáticos es del 45%, en africanos del 3% y en americanos del 5% ⁸⁵.

b. Enzima Catecol-O-Metiltransferasa (*COMT*)

La activación de los receptores opioides inhibe la **transmisión del dolor** a través de una cascada de señalización intracelular que incluye la interacción con otros sistemas como el catecolaminérgico. Es en este punto

donde interviene el gen *COMT*, el cual codifica para la enzima **catecol-o-metiltransferasa**, que interviene en el proceso de **degradación de las catecolaminas**, como la **adrenalina** y la **noradrenalina**, las cuales actúan como neurotransmisores. Este gen está situado en el brazo largo del cromosoma 22q11.21 ⁸⁶. Uno de sus SNP más estudiados es el G472A, que se debe a una sustitución de un residuo de valina por metionina en el codón 158 (Val158Met) ⁸⁶. La presencia del SNP G472A se ha asociado con una **reducción de la enzima COMT** en niveles 3-4 veces inferiores comparado con la variante wild-type ⁸⁷. Además, también se ha podido observar que la presencia de este polimorfismo está asociada con una **menor respuesta del sistema opioide al dolor** y a un **aumento de la densidad de los receptores opioides mu**, lo que puede dar lugar a una mejora de la eficacia de los tratamientos basados en opioides ^{88,89}. Dicho efecto es más fuerte en aquellos/as pacientes que presentan el polimorfismo A118G en el gen *OPRM1*, necesitando menos morfina que los no portadores de las otras variantes ⁹⁰. En este caso también se debe considerar la etnia del paciente, ya que las frecuencias alélicas varían mucho, así en europeos es del 53%, en africanos del 32%, y en americanos y asiáticos del 27% ⁸⁵.

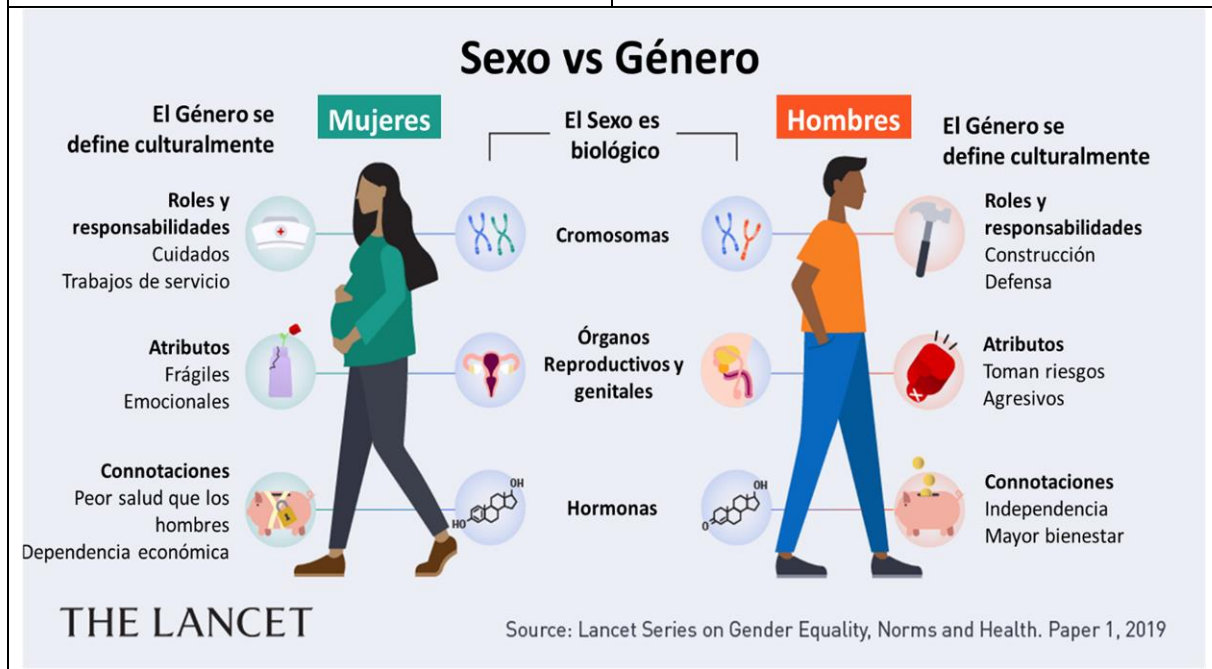
1.2.2. Análisis de la interacción sexo/género

Entendemos por **sexo** como el conjunto de **atributos biológicos** en humanos y animales que se asocian principalmente con características físicas y fisiológicas que incluyen: cromosomas, expresión génica, niveles hormonales y anatomía reproductiva/sexual. Este suele clasificarse como **femenino o masculino**, aunque los atributos que lo componen pueden variar, así como su expresión ⁹¹. El **género**, por otra parte, hace referencia a **los roles, comportamientos, expresiones e identidades construidas socialmente**. Influye en cómo las personas se ven a sí mismas y a los demás y cómo actúan e interactúan. Además, la identidad de género **no es binaria ni estática**, sino que existe en un continuo y puede cambiar en el tiempo ⁹¹. Este es otro factor para tener en cuenta en la personalización del tratamiento del dolor que junto al sexo nos moldean tanto interna como externamente, influenciando nuestra biología y comportamiento. Los datos presentes en la literatura sugieren que hombres y mujeres pueden diferir en su respuesta frente al dolor ^{92,93}, posiblemente debido a la diferente modulación del sistema opioide endógeno y las hormonas sexuales ⁹⁴. Sin embargo, también las diferentes narrativas entre pacientes de diferentes géneros podrían suponer un factor diferencial y, por tanto, a tener en cuenta ⁹⁵ por parte del personal sanitario, que conlleve un **esfuerzo diagnóstico y terapéutico diferente entre hombres y mujeres** ante la misma necesidad sanitaria. En el caso del mantenimiento del dolor, el diagnóstico incluso se puede llegar a confundir, como es el caso de la espondiloartritis, donde hay una diferencia de 2 años en el diagnóstico entre mujeres y hombres y se suele confundir con fibromialgia u otras patologías ⁹⁶.

Así pues, los conceptos de sexo y género, en ciertas situaciones, son difíciles de reconocer y diferenciar, ya que en muchas ocasiones se han utilizado de manera indistinta. Dichas diferencias se pueden observar en la Tabla 4 donde además se ha incluido la definición de sesgo de género.

Tabla 4. -Diferencias entre los conceptos de género y sexo, Imagen adaptada de la revista The Lancet ^{91,97}.

SEXO	GÉNERO
<ul style="list-style-type: none"> • Atributos biológicos de humanos y animales • Características físicas, cromosomas, expresión génica, hormonas y anatomía 	<ul style="list-style-type: none"> • Roles y comportamientos • Expresiones e identidades construidas socialmente de niñas, mujeres, niños, hombres y personas de género diverso



Sesgo sanitario de género: Según la *Sociedad Americana de Mujeres Médicas* el sesgo hace referencia a “la diferencia en el tratamiento de ambos sexos con un mismo diagnóstico clínico, que puede tener consecuencias positivas, negativas o neutras para su salud ^{98,99}. Esto puede incluir el acceso a los hospitales, de ambos sexos frente a una misma necesidad, los tiempos de demora y de espera desde la aparición de los primeros síntomas hasta recibir la atención médica y el consumo y el gasto de medicamentos por sexo ⁹⁸.

Por dichas razones, estas diferencias deben de ser analizadas para mejorar su comprensión y poder realizar un diagnóstico precoz que mejore el pronóstico de la enfermedad. En España, se ha observado que hasta un 57% de los/as pacientes con DCNO son mujeres, principalmente entre los 45-64 años ¹², por lo que no solo dependiendo de la **sexo**, sino también de **la edad**, encontramos **diferencias en la prevalencia** de dolor. Es decir, los factores sociodemográficos generan una influencia conjunta y que puede sumarse a otros, tal y como se observa en la Figura 4.

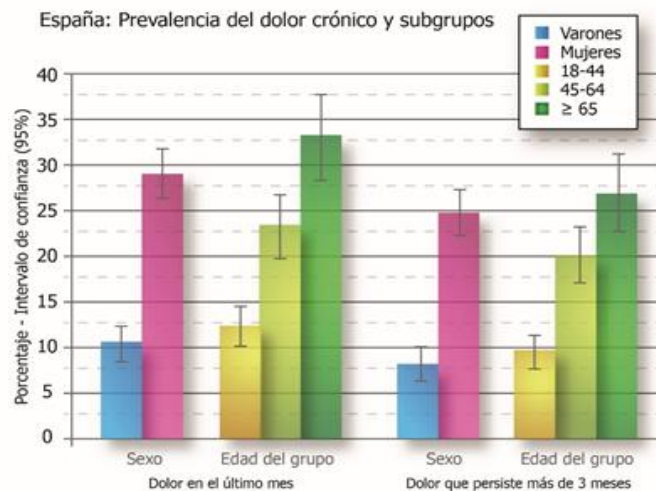


Figura 4.- Prevalencia del dolor crónico en España según sexo y edad. Imagen extraída de Dueñas et al. ¹⁰⁰.

Todo esto puede provocar un peor estado de salud que suelen referir las mujeres frente a los hombres, especialmente en las personas mayores, como limitación de la movilidad, aumento del dolor o problemas de sueño ¹⁰¹. Por otra parte, el **género** también puede influir en la respuesta de la persona al tratamiento, por ejemplo, como experimenta la atención médica o como se involucra con el tratamiento ¹⁰². La pregunta que queda por dilucidar es si esa **mayor prevalencia** tiene su base en aspectos meramente biológicos o **está influida por aspectos socioculturales** de los que se nutre un tratamiento estereotipado en base al género ¹⁰³.

En una revisión sistemática de 77 artículos llevada a cabo desde la Universidad de Gotemburgo en el año 2018 en el campo del dolor, observaron que se presentaba a los individuos que se describían como hombres como estoicos, tolerando o negando el dolor y tomando más riesgos para tratar su dolor, mientras que las mujeres se describían como más sensibles al dolor y más predispuestas a hablar sobre ello en comparación con los hombres ¹⁰³. Comprender estas diferencias teniendo en cuenta el factor del sexo en la comunicación del dolor, podría ayudar al personal sanitario a desarrollar prácticas más holísticas que promuevan la igualdad en los sistemas de atención médica ¹⁰⁴. Debido a los resultados de diferentes estudios que se incorporan en la Figura 5, hemos incorporado una perspectiva de género en la investigación del dolor ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

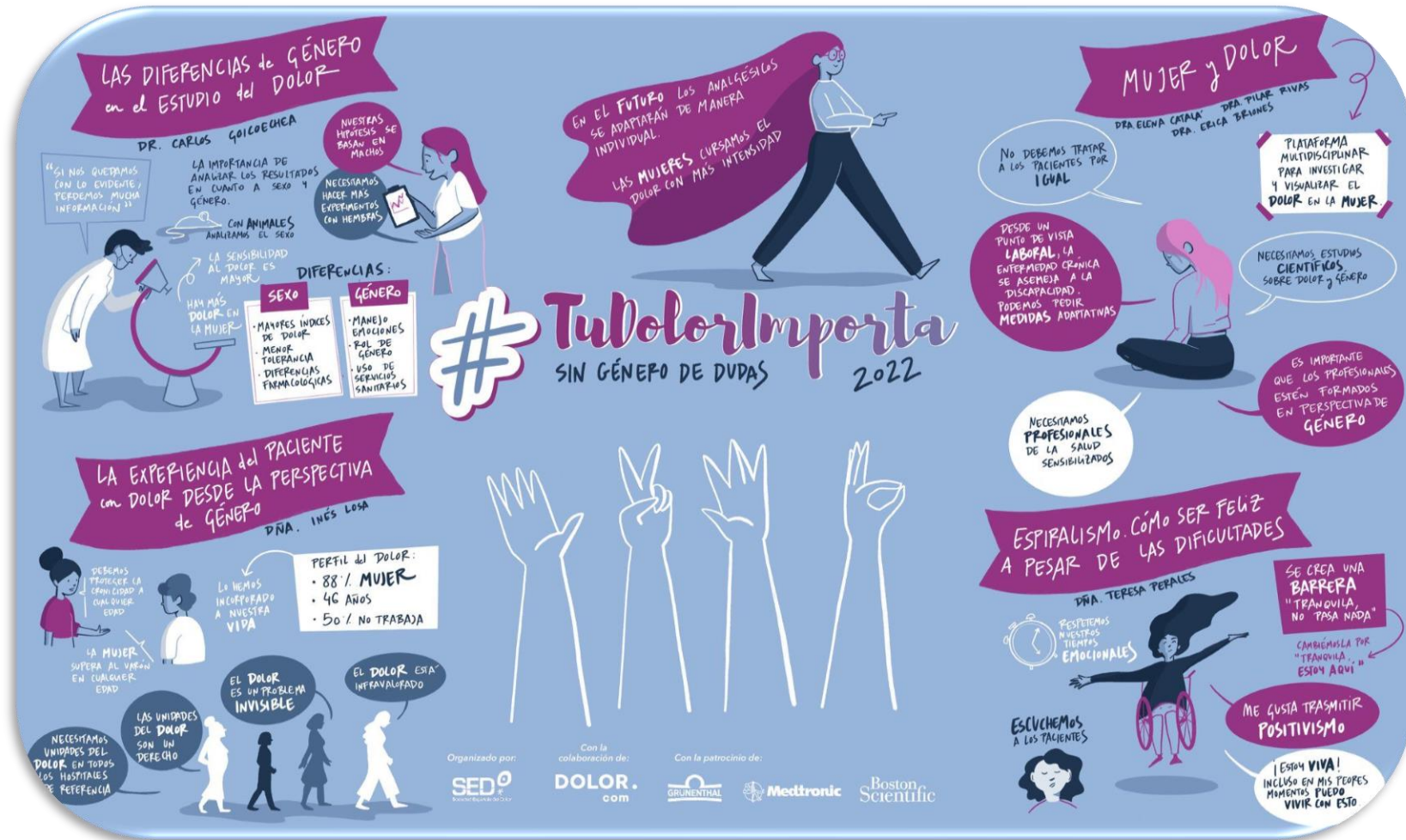


Figura 5.- Diferencias en el tratamiento del dolor según sexos. Imagen extraída del evento de la Sociedad Española del Dolor (SED) “Tu Dolor Importa sin género de dudas”

Disponibile en <https://www.sedolor.es/evento/tudolorimporta/> .

a. Diferencias de sexo

Uno de los factores tras estas diferencias en la frecuencia y respuesta al dolor entre sexos es la **regulación hormonal** ¹⁰⁸. En este aspecto, destaca el estrógeno, una hormona que regula el desarrollo del útero o los ovarios así como el ciclo menstrual, y a la que le ha sido atribuido un papel importante en estas diferencias ¹⁰⁸. Se ha observado que, dependiendo de la concentración y la localización de esta hormona, esta puede exacerbar o atenuar la intensidad del dolor ¹⁰⁹. Por otra parte, la testosterona, involucrada en el desarrollo de características sexuales, ha recibido mucha menos atención en la investigación del dolor, aunque algunos estudios sugieren que está involucrada en el **alivio y menor sensibilidad al dolor** ¹¹⁰, así como en **la respuesta al tratamiento del dolor crónico** ¹¹¹. Por ello, todo esto sugiere que las **diferencias en el dolor** entre hombres y mujeres **surgen alrededor de la pubertad**, debido al aumento de la síntesis de hormonas sexuales, donde el estrógeno y/o la progesterona aumentará la vulnerabilidad al dolor, mientras que la testosterona tendrá efectos protectores ¹¹². Además, esto indica que estas diferencias y su variación a lo largo del tiempo podrían ocasionar a su vez disparidades. A nivel celular, también se han podido observar ciertas diferencias entre ambos sexos. Algunos estudios sugieren que en el caso de los **hombres las células de la microglía** tendrían un papel fundamental en la aparición de alodinia e hipersensibilidad y el mantenimiento del dolor ¹¹³. Mientras que en **mujeres** las células involucradas serían los **linfocitos T** los involucrados en el mantenimiento del dolor crónico ¹¹³. Asimismo, estas diferencias en la microglía y cambian según el estadio hormonal de la mujer ¹¹⁴.

Más si cabe, también se han observado diferencias entre ambos sexos en la **respuesta analgésica frente a opioides**, así, son muchos los hallazgos en estudios farmacológicos, por ejemplo, un metaanálisis reciente sugiere que hombres y mujeres pueden diferir en la respuesta frente a opioides en cuanto al alivio del dolor ¹¹⁵. Si bien es cierto que estas diferencias también pueden deberse a factores como la edad o bien otras comorbilidades, necesitando un mayor número de estudios que analicen los factores que intervienen en estas diferencias, ya que también se ha documentado que los hombres poseen una mayor expresión del receptor opioide mu (MOR por sus siglas en inglés *mu opioid receptor*) y una mejor unión de los opioides en regiones del SNC ¹¹⁶. Esto puede tener una posible asociación con el aumento de la expresión del receptor de andrógenos en las neuronas del SNC. Además, el estradiol, por el contrario, causa la internalización del MOR y atenúa la hiperpolarización neuronal secundaria a la activación del MOR ¹¹⁷. Además, también se ha podido identificar diferencias de distribución de los receptores μ y δ en las células piramidales del hipocampo entre hombres y mujeres ¹¹⁸. Junto con esto, también se ha podido constatar que los hombres tienen el doble de posibilidades frente a las mujeres de **aumentar la dosis de opioides** y de morir a causa de una sobredosis ^{119,120}, junto con una reducción de los niveles de testosterona en los hombres por el consumo de opioides ¹²¹. En el caso de tapentadol y oxicodona/naloxona, también existen estudios que sugieren diferencias en la respuesta a estos opioides entre ambos sexos ^{122,123}. Así pues, cada vez hay una mayor evidencia de que hombres y mujeres difieren en los mecanismos que lo originan ¹¹⁵, lo que puede generar diferencias a largo plazo.

b. Sesgos de género

En varios trabajos se demuestra como el **consumo y prescripción de medicación varía entre hombres y mujeres**, siendo las mujeres las que más medicación analgésica toman, como analgésicos de venta libre, así como en general un **mayor número de medicación** en comparación con los hombres ^{108,124,125}, dando lugar incluso a la aparición de más EA, como indica este estudio con paracetamol y metamizol ¹²⁶. Por lo que podría suponer un mayor porcentaje de automedicación. También se ha observado un elevado consumo de opioides de prescripción en mujeres en edad reproductiva, como señalan estudios realizados en Estados Unidos (EE. UU.) ¹²⁷,

lo cual puede estar relacionado con que las mujeres podrían ser más sensibles al dolor ¹²⁸ que los hombres y con más posibilidades de sufrir dolor crónico ¹²⁹.

Por otra parte, el **género del paciente** también puede influir en la **percepción de su dolor por parte del personal sanitario**, ya que se ha podido observar que independientemente del género del facultativo, estos tendían percibir el **dolor de las mujeres** como **menos intenso** que el de los hombres aun cuando estos exhibían la misma intensidad de dolor ¹³⁰, lo cual puede llevar también a las diferencias en la medicación prescrita entre hombres y mujeres que se observa en la literatura, por lo que las interpretaciones de los observadores serán también un aspecto crucial del tratamiento del dolor ¹³¹. El estudio de Hoffman y Tarzian ¹³² proporciona varios ejemplos de estereotipos de género, por ejemplo, “las mujeres se quejan más que los hombres; las mujeres no informan de manera precisa sobre su dolor; los hombres cuando se quejan, su dolor es intenso; las mujeres toleran más el dolor que los hombres”. Por dichas razones, el género del paciente es un factor que debe de ser considerado en la consulta médica y su influencia en la clasificación del dolor.

Finalmente, también se ha podido observar que las mujeres esperan un **mayor tiempo para recibir medicación analgésica** ¹³³, aunque algunos estudios señalan justamente lo contrario, por lo que son aspectos que deben ser abordados en mayor profundidad.

Otro aspecto es la posibilidad de sufrir una derivación más tardía a una unidad especializada debido como se ha constatado en diferentes patologías crónicas ^{134,135}. El **retraso en establecer la etiología de la enfermedad** del paciente puede ocasionar no solo el empeoramiento de los síntomas de la misma, sino también diferencias en el tratamiento, un empeoramiento de la calidad de vida del paciente y un sobre coste para el sistema de salud ¹³⁵. Así, el estudio de Westergaard et al. ¹³⁶ observó en una muestra de más de 7 millones de pacientes atendidos en el sistema danés de salud, las mujeres tuvieron un mayor retraso diagnóstico en más de 700 enfermedades, excepto en el caso de la osteoporosis. El dolor en este caso no era una excepción, ya que era peor detectado y diagnosticado en las mujeres, lo que deriva en consecuencias anteriormente nombradas. Esto puede incluso **afectar a la decisión terapéutica** de qué tratamiento administrar, ya que como se ha mencionado anteriormente, algunos estudios han observado que las mujeres suelen recibir un menor número de medicación contra el dolor pero de menor intensidad ^{132,137} en cambio, podrían recibir una mayor cantidad de antidepresivos ^{138,139}, así como mayor derivación a unidades de salud mental, en comparación con los hombres ^{138,139}. La literatura también sugiere que las mujeres son más propensas a utilizar opioides para tratar problemas como la ansiedad ¹⁴⁰ aunque de base ya se les suele prescribir más medicación ansiolítica ¹⁴¹. Este aspecto también abre la posibilidad de especular sobre la **influencia del género en relación a cometer** errores en la prescripción farmacológica ^{96,142}.

1.3. Opioides innovadores

1.3.1. Tapentadol

La comercialización de TAP se aprobó el año 2009 en EE.UU. por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) ¹⁴³ y en 2011 en España por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Posee un **dobles mecanismo de acción**, ya que por una parte actúa como un **agonista del MOR**, y por otra como un **inhibidor de la recaptación de noradrenalina** ^{144,145}, tal y como se describe en la Figura 6.

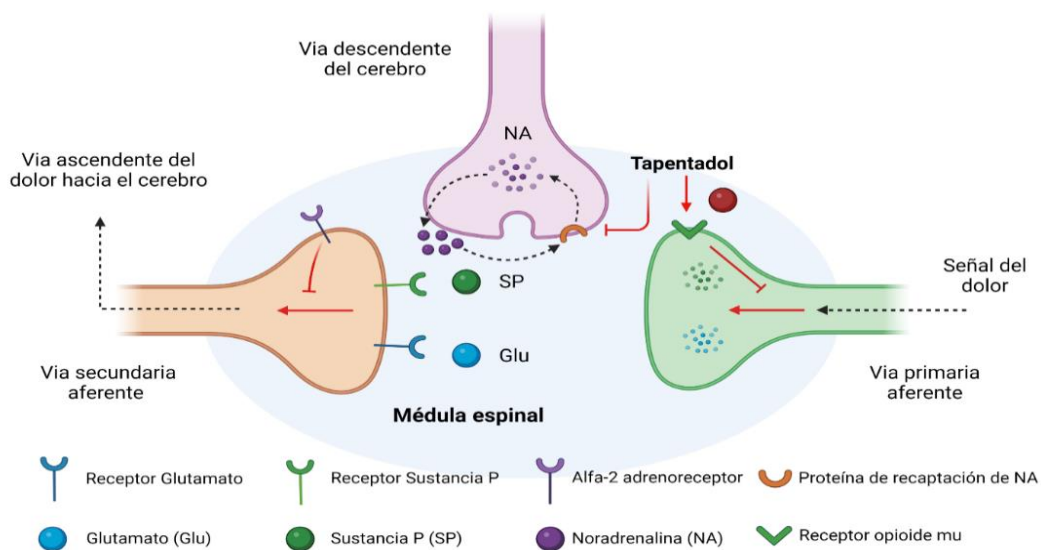


Figura 6.- Mecanismo de acción del Tapentadol en el espacio sináptico de la médula espinal sobre la recaptación de noradrenalina. Elaboración propia adaptada de Alcantara Moreno A. y Goicoechea García C. ¹⁴⁶.

Así pues, la molécula de TAP posee actividad propia sin metabolitos que posean actividad analgésica ¹⁴⁷, siendo metabolizado mayoritariamente por la vía de la glucuronidación por los genes *UGT2B7*, *UGT1A6*, y *UGT1A9*, y en menor medida por genes de la familia del citocromo P450, como el *CYP2C19* o el *CYP2D6* ¹⁴⁸. A pesar de que posee una afinidad entre 10 y 20 veces menor por el MOR comparado con otros opioides (morfina, buprenorfina u oxycodona) ^{144,149}, y por tanto una menor potencia analgésica ligada a este receptor, es la inhibición de la recaptación de noradrenalina (NA) lo que compensa esto y produce un efecto analgésico sinérgico, ya que permite que la NA se acumule en el espacio sináptico de la médula espinal y se pueda unir a los receptores α 2-adrenérgicos, cuya activación mediante proteínas G, inhibe la sinapsis y por tanto la transmisión del estímulo doloroso. Esta doble activación de receptores opioides μ y α 2-adrenérgicos permite que el **tapentadol no genere la aparición de tantos EA como los opioides tradicionales, con un mejor perfil de seguridad.**

Impacto de la farmacogenética con análisis de las diferencias por sexo

En el caso de TAP, no hay una gran cantidad de estudios que evalúen la influencia de variables como la genética o el sexo/género en la respuesta analgésica de los/as pacientes, y aquellos que existen no han mostrado relaciones significativas con TAP. Si bien es cierto que se ha observado que la presencia de **polimorfismos en genes** como el *SULT1A1* modifican la sulfatación del TAP, lo cual no provoca diferencias claras en la respuesta analgésica de los pacientes a este opioide ¹⁵⁰, también existe algún estudio que analiza la relación entre TAP y el gen *OPRM1*, pero este se hace en una población de ratones y analiza solamente la potencia analgésica del TAP sobre el receptor opioide que codifica dicho gen ¹⁵¹. Así pues, el doble mecanismo de acción de TAP, como agonista de los receptores opioides como el MOR, e inhibidor de la recaptación de la noradrenalina en el espacio sináptico, parece sugerir que variantes en los genes *OPRM1* y *COMT* puedan influir en la efectividad y seguridad de TAP.

Por ello, se hace necesario analizar **la influencia de variables como el sexo/género y polimorfismos** en la **respuesta analgésica** sobre el TAP, con el fin de poder adaptar el tratamiento a cada tipo de paciente.

1.3.2. Oxycodona/Naloxona

Por otra parte, se encuentra OXN, el cual se empezó a comercializar por primera vez en España en el año 2010. Está formado por un **agonista (oxycodona)** y un **antagonista (naloxona)** de los receptores opioides. La oxycodona se **une a los receptores MOR y Kappa (KOR, por sus siglas en inglés *Kappa Opioid Receptor*)**, mientras que la Naloxona se une a los mismos y el receptor opioide delta (DOR). Esta se usa para **reducir el número de EA a nivel gastrointestinal**, ya que tiene una gran afinidad por los receptores opioides, evitando que la oxycodona se una a los mismos a nivel del tracto gastrointestinal, tal como se puede observar en la figura 3. Y es que esta presenta una baja biodisponibilidad por vía oral (<2%), con un importante metabolismo a nivel hepático (glucuronidación) ¹⁵². Así, la naloxona impide la acción de la oxycodona a nivel gastrointestinal, reduciendo EA como el estreñimiento inducido por opioides o la disfunción intestinal, mientras que la oxycodona ejerce su función en el Sistema Nervioso Central (SNC), produciendo analgesia y mejorando su perfil de seguridad frente a la oxycodona sola, como se observa en la Figura 7.

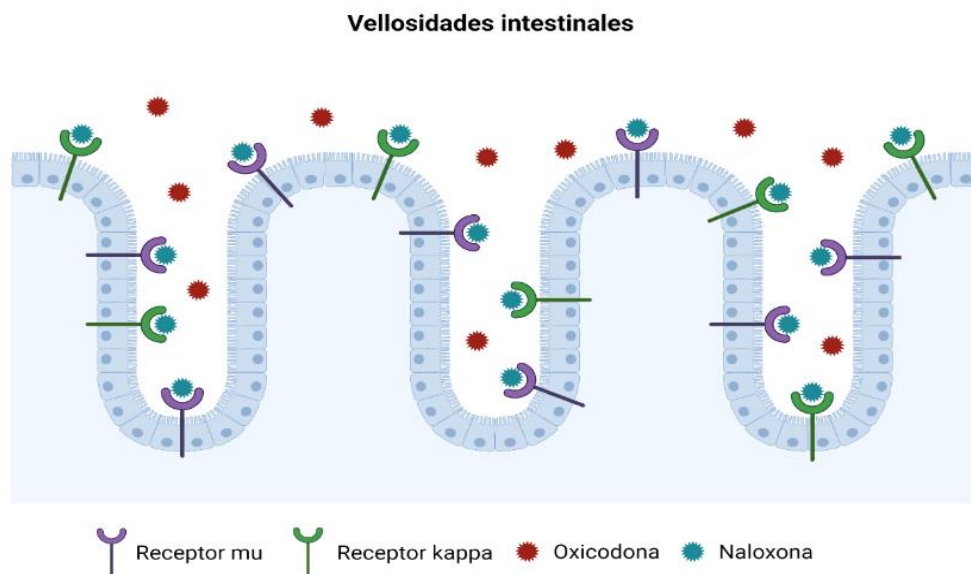


Figura 7.- Mecanismo de acción de la oxycodona/naloxona en la pared intestinal. Elaboración propia adaptada de Leppert et al. ¹⁵².

Impacto de la farmacogenética con análisis de las diferencias por sexo

En el caso de OXN, en ausencia de la Naloxona y analizando Oxycodona por separado, se ha podido constatar la **influencia de variantes genéticas** tanto a nivel de **efectividad analgésica** como de **seguridad**. Así, individuos con **polimorfismos en genes clave** como el *CYP2D6* pueden presentar diferencias en la respuesta analgésica. Pacientes con una mayor actividad de la enzima pueden presentar una mayor efectividad analgésica, pero también la aparición de un mayor número de EA ^{28,153}, en cambio pacientes con variantes que codifiquen una enzima con una menor actividad presentan falta de analgesia, necesitando mayores dosis ^{28,153}. Por otra parte, respecto a la influencia del gen *OPRM1*, estudios recientes observaron que pacientes con la variante mutante *GG* necesitaron mayores dosis de oxycodona para conseguir niveles similares de analgesia que pacientes con el genotipo *AA* ¹⁵⁴, aunque no existe suficiente evidencia al respecto ¹⁵⁵, por lo que debe de profundizarse en este aspecto. En relación con el gen *COMT*, Existen evidencias contradictorias con la asociación entre el genotipo *COMT rs4680* y los requisitos de analgesia o dosis de opioides ¹⁵⁶. Para todas las demás variantes de *COMT*, hay

evidencia mixta para una asociación entre el genotipo *COMT* y la analgesia, requerimientos de dosis, o eventos adversos ⁷⁰.

En cuanto al **sexo**, también se han reportado **diferencias entre hombres y mujeres** en la respuesta a oxycodona, mostrando las **mujeres un mayor número de EA** en comparación con los hombres ¹⁵⁷, como náuseas, estreñimiento o prurito, lo cual puede estar relacionado con diferencias en la actividad enzimática entre sexos, como por ejemplo el *CYP3A4*, lo cual debe tenerse en cuenta en la consulta médica ¹²³. Sin embargo, en el caso de OXN, no existen casi estudios en la literatura que aborden la influencia de variantes genéticas o el sexo sobre la respuesta analgésica de los/las pacientes.

2. Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis

El DCNO supone actualmente uno de los principales motivos de consulta médica, siendo una **patología transversal** que afecta a todos los grupos sociales y que comporta una pérdida de calidad de vida de los/as pacientes, más si cabe en mujeres de más edad. Un gran reto es entender la gran **variabilidad interindividual** en la respuesta analgésica. Su análisis debe partir de una correcta **valoración** del estado de dolor por parte del personal sanitario, que integre los aspectos que más puedan fluctuar y guiar la terapéutica analgésica. Si bien es cierto que son muchos los factores que influyen en la **respuesta al tratamiento analgésico** como la **edad, el sexo o la genética**, otros son externos de más difícil registro como son el **ambiente o la cultura**.

De este modo, el presente trabajo consideró que **validar un cuestionario** que integrara aspectos de **efectividad, seguridad, calidad de vida, frecuentación sanitaria e información sociodemográfica** podría ser útil como una posible herramienta fiable que permitiera monitorizar la respuesta analgésica. Además, se hipotetizó que aquellos/as pacientes con una mejor **relación terapéutica con su médico/a**, propiciarían una mejor respuesta al tratamiento.

En tercer lugar, se pretendió evaluar si la aparición de nuevos opioides, como **TAP y OXN**, podrían ofrecer nuevas posibilidades mejorando el **perfil de seguridad** de los analgésicos opioides disponibles y si esta respuesta, podría estar condicionada por la genética o el sexo. En base a la evidencia disponible, se consideró que pacientes tratados con TAP y OXN referirán un mayor alivio del dolor y una menor aparición de EA, que podría estar influenciada por una serie de factores intrínsecos como la genética y el sexo. Es por ello por lo que estos factores han sido fuente de estudio del presente trabajo.

2.2. Objetivos

Objetivo principal

Analizar potenciales factores implicados en la variabilidad interindividual en la respuesta analgésica a Tapentadol y a Oxycodona/Naloxona: desde la evaluación del dolor al impacto de la farmacogenética y de las diferencias de sexo.

Objetivos secundarios

1. Construcción, validación y evaluación de un nuevo cuestionario que valore el estado global del dolor.
2. Analizar la relación terapéutica entre el/la médico/a-paciente y su influencia en la respuesta analgésica (**Artículo 1**).
3. Evaluar la influencia de determinadas variantes genéticas en los genes OPRM1 (polimorfismo rs1799971 A118G) y COMT (polimorfismo rs4680 G472A), en la variabilidad interindividual de la respuesta analgésica (**Artículo 2**).
4. Identificar las posibles diferencias entre sexos en la variabilidad interindividual de la respuesta analgésica (**Artículo 3**).

3. Materiales y métodos

3.1. Proyectos realizados

En uno de los primeros proyectos se diseñó un sistema de registro de EA referidos por los/as pacientes ambulatorios y de las sospechas de RAM²⁸, dando lugar a la tesis de la Dra. Beatriz Planelles. Este estudio fue ampliado 3 años más tarde incluyendo un subanálisis de factores genéticos predictivos (código: VIGIDOL-GENE), entre los que se encuentra el proyecto expuesto en la presente tesis, donde se abordó la efectividad y seguridad de nuevos analgésicos opioides, TAP y OXN (código: TAPTAR) y la influencia de variantes genéticas sobre estas variables¹⁵⁸. A este se sumó el subanálisis por sexo de los resultados para empezar a indagar en el impacto del sexo/género en los resultados (código: TAPTAR sexo) que ha sido la base del proyecto que está en marcha titulado “Sesgos de género en la medicina del dolor: de las ómicas a la atención sanitaria” (código: SESGEN (Número EUDRACT: 2021-001238-21) cuyo objetivo es analizar diferencias según el sexo y otros marcadores ómicos (Figura 8).

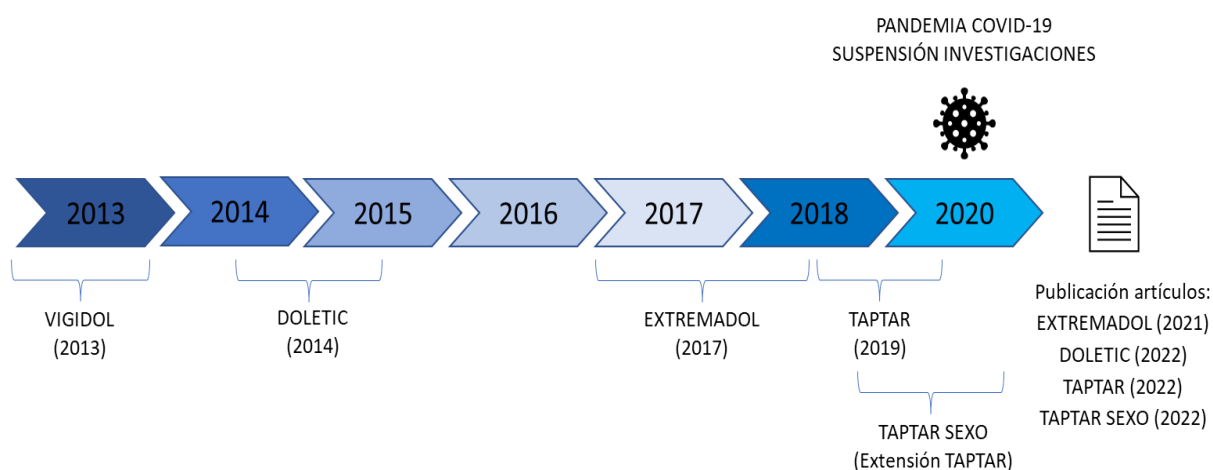


Figura 8.- Cronograma completo y fechas de aprobación de los proyectos de investigación del grupo de Neurofarmacología aplicada al dolor (NED) y de los proyectos que conforman la siguiente tesis.

En base a los conocimientos adquiridos en las investigaciones realizadas hasta ahora, este mismo año 2022, desde el grupo NED se ha puesto en marcha una **Plataforma de Farmacogenética aplicada a la investigación**¹⁵⁹ (disponible en la siguiente página web: <https://isabial.es/isabial/apoyo-cientifico-servicios-investigacion/farmacogenetica-aplicada-investigacion/>) tal como se ve en la Figura 9.



Figura 9.- Plataforma de Farmacogenética del grupo NED en la Cartera Tecnológica de ISABIAL.

Título e información clave de los proyectos

Título del proyecto 1	Estudio EXTREMEDOL-Validación de la Escala Global del Dolor (<i>Global Pain State questionnaire</i> , GPSq) en dolor crónico no oncológico
Código del proyecto	DOL EXT-2017-03
Promotor e IP	Dr. Javier Muriel Serrano
Investigadores colaboradores	Dr. César Margarit Ferri Dra. Ana María Peiró Peiró Dra. Beatriz Planelles D. Jordi Barrachina Bernabeu D. Rafael Sellers Gil
Fecha de aprobación del CEIm-DSA-HG	25 de enero de 2017. Ref.: CEIC PI2017/02
Comunicaciones a congresos	- XIV Congreso de la Sociedad Española del Dolor. " <i>Validación de una escala clínica para el dolor crónico (GPainS)</i> ". Jordi Barrachina , Santiago López, Vicente López, Rafael Sellers, Beatriz Planelles, Javier Muriel, Esperanza Cutillas, Domingo Morales, César Margarit, Ana María Peiró. 1 al 3 de junio de 2017, Murcia, España (Póster). - XVII Congreso de la Sociedad Española del Dolor. " <i>Global Pain State questionnaire (GPSq): Fiabilidad, validez y brecha de género</i> ". Jordi Barrachina , Javier Muriel, César Margarit, Miguel Richart Martínez, Ana Peiró. 13 al 16 de octubre de 2021. Zaragoza, España (Póster).
Artículos	1. Jordi Barrachina , Javier Muriel, Cesar Margarit, Beatriz Planelles, Pura Ballester, Miguel Richart-Martínez, Esperanza Cutillas, Thomas Zandonai, Domingo Morales, Ana M Peiró. Global Pain State Questionnaire: Reliability, Validity, and Gender Gap. Archives of Internal Medicine Research 4 (2021): 091-113.

Título del proyecto 2	Análisis bioético de la decisión autónoma del paciente con dolor crónico en la aceptación del tratamiento con fármacos opioides
Código del proyecto	DOLETIC. Versión1 -05/05/2014
Promotor e IP	Dra. Ana María Peiró Peiró
Investigadores colaboradores	Dr. César Margarit Ferri Dra. Beatriz Planelles
Fecha de aprobación del CEIm-DSA-HG	30 de julio de 2014. Ref.: CEIC PI2014/18
Comunicaciones a congresos	- XXX Congreso Sociedad Española de Farmacología Clínica. " <i>Bioethics and autonomy in the treatment compliance of pain</i> ". Blanca Andreu, Jordi Barrachina , Javier Muriel, Esperanza Cutillas, Andrea Flor, César Margarit, Ana Peiró. 3-5 de octubre 2018, Santander, España. (Póster)
Artículos	1. Jordi Barrachina , Cesar Margarit, Blanca Andreu, Thomas Zandonai, Pura Ballester, Javier Muriel, Esperanza Cutillas, Ana Maria Peiró. Therapeutic Alliance impact on analgesic outcomes in a real-world clinical setting: An observational study 72 (2022): 529-45

Título del proyecto 3	Análisis de efectividad y seguridad en el tratamiento del dolor crónico no oncológico severo en la Unidad del Dolor del Hospital General Universitario de Alicante. Subanálisis con Tapentadol de liberación prolongada.
Código del proyecto	VIGIDOL-TAP-2019. Versión 1. 12-11-2019
Promotora e IP	Dra. Ana María Peiró Peiró
Investigadores colaboradores	Dr. César Margarit Ferri Dña. Fernanda Jiménez Moreno
Fecha de aprobación del CEIm-DSA-HG	3 de diciembre de 2019. Ref: PI2019/108
Comunicaciones a congresos	<p>- XIV Congreso de la Sociedad Española del Dolor. “<i>Efectividad y seguridad de nuevos analgésicos opioides para el dolor crónico en pacientes no oncológicos y marcadores predictivos genéticos</i>”. Jordi Barrachina, Santiago López, Vicente López, Rafael Sellers, Beatriz Planelles, Javier Muriel, Esperanza Cutillas, Domingo Morales, César Margarit, Ana María Peiró. 1 al 3 de junio 2017, Murcia, España. (Comunicación oral).</p> <p>- 4th ESPT Conference. “<i>Pharmacogenomics for optimizing pain therapy</i>”. Jordi Barrachina, Santiago López, Vicente López, Rafael Sellers, Javier Muriel, Guillermo del Barco, Beatriz Planelles, Domingo Morales, César Margarit, Ana María Peiró. 4-7 October 2017, Catania, Italy. (Póster).</p> <p>- XVI Congreso de la Sociedad Española del Dolor. “<i>Farmacogenética aplicada a la efectividad de Tapentadol en Dolor Crónico No Oncológico</i>”. Jordi Barrachina, Javier Muriel, César Margarit, Purificación Ballester, Domingo Morales, Ana María Peiró. 29 mayo – 1 junio 2019, Zaragoza, España. (Póster).</p> <p>- 11th Congress of the European Pain Federation (EFIC). “<i>Pharmacogenetics applied to tapentadol effectiveness on ambulatory chronic pain patients</i>”. Jordi Barrachina, Javier Muriel, César Margarit, Pura Ballester, Vicente López-Gil, Santiago López-Gil, Guillermo del Barco, Andrea Flor, Domingo Morales, Ana María Peiró. 4-7 September 2019. Valencia, Spain (Póster).</p> <p>- 5th ESPT Congress on Precision Medicine and Personalized Health. “<i>Pharmacogenetics applied to tapentadol effectiveness on ambulatory chronic pain patients</i>”. Jordi Barrachina, Javier Muriel, César Margarit, Pura Ballester, Santiago López-Gil, Vicente López-Gil, Guillermo del Barco, Andrea Flor, Domingo Morales, Ana María Peiró. 16-18 October 2019, Seville, Spain (Póster).</p> <p>- II Día de la Investigación Clínica del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General y IV Encuentro de Investigadores del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). “<i>Pharmacogenetics applied to Tapentadol effectiveness on ambulatory chronic pain patients</i>”. Jordi Barrachina. 13 de diciembre de 2019, Alicante (Comunicación oral).</p> <p>- XVII Congreso de la Sociedad Española del Dolor. “<i>Estudio farmacogenético de efectividad y seguridad de tapentadol y oxicodona/naloxona en dolor crónico no oncológico con perspectiva de sexo</i>” Jordi Barrachina, César Margarit, Javier Muriel, Mónica Escorial, Laura Agulló, Ana Peiró. 13 al 16 de octubre de 2021. Zaragoza, España (Comunicación oral).</p> <p>- III Congreso Interdisciplinar en Genética Humana. “<i>Estudio farmacogenético de efectividad y seguridad de tapentadol y oxicodona/naloxona en dolor crónico no oncológico con perspectiva de sexo</i>”. Jordi Barrachina, César Margarit, Javier Muriel, Santiago López Gil, Vicente López Gil, Amaya Vara González, Beatriz Planelles, María del Mar Inda, Domingo Morales, Ana María Peiró. 3-5 de noviembre de 2021. València, España (Póster).</p>

	- XVII Congreso Sociedad Española de Dolor. "Estudio farmacogenético de efectividad y seguridad de tapentadol y oxycodona/naloxona en dolor crónico no oncológico con perspectiva de sexo". Jordi Barrachina , César Margarit, Javier Muriel, Mónica Escorial, Laura Agulló, Ana Peiró. 13-16 de octubre 2021, Bilbao, España. (Comunicación oral).
Artículos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Barrachina, J., Margarit, C., Muriel, J. López-Gil, S., López-Gil, V., Varagonzález, V., Planelles, B., Inda, MdM., Morales, D., Peiró, AM. Oxycodone/naloxone versus tapentadol in real-world chronic non-cancer pain management: an observational and pharmacogenetic study. <i>Sci Rep</i> 12, 10126 (2022). https://doi.org/10.1038/s41598-022-13085-5 2. Barrachina J, Margarit C, Muriel J, López-Gil V, López-Gil S, Ballester P, Mira-Lorente L, Agulló L, Peiró AM. Sex Differences in Oxycodone/Naloxone vs. Tapentadol in Chronic Non-Cancer Pain: An Observational Real-World Study. <i>Biomedicines</i>. 2022; 10(10):2468. https://doi.org/10.3390/biomedicines10102468

3.2. Aspectos éticos

En esta memoria de tesis se exponen 3 estudios realizados por nuestro grupo de investigación que fueron aprobados por el **Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC)** actualmente denominado **Comité de Ética en Investigación con medicamentos (CEIm)** del DSA-HGUA Dr. Balmis. El estudio **código: TAPTAR** fue aprobado por la AEMPS con el código: GRÜ-TAP-2019-01. El desarrollo de estos trabajos se ha llevado a cabo según los requerimientos expresados en la **Declaración de Helsinki**, así como con sus actualizaciones periódicas (64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013), las directrices prácticas clínicas de la **Conferencia Internacional de Armonización**, así como la **legislación vigente en España** de acuerdo con lo dispuesto en la **orden ministerial SAS/3470/2009**, relativa a la realización de estudios observacionales. Así pues, los estudios que componen la presente tesis se adhirieron a las **guías STROBE** de estudios observacionales.

Los/as pacientes incluidos fueron debidamente **informados sobre los propósitos y objetivos del estudio**, leyeron la **hoja de información al paciente** y firmaron el **consentimiento informado** para participar en los estudios. Al mismo tiempo firmaron un consentimiento informado para la donación voluntaria de muestras biológicas al Biobanco del DSA-HGUA Dr. Balmis para los estudios código: TAPTAR y TAPTAR sexo. La participación en esta investigación fue voluntaria, dando la posibilidad a los participantes de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin necesidad de dar ninguna explicación al respecto y sin que ello supusiera detrimento alguno en su seguimiento clínico. Para estos casos, se empleó el documento denominado "revocación del consentimiento informado".

Toda información recogida del paciente (datos personales, clínicos y aquellos provenientes de la investigación con material biológico) se trató según la **Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (24 de octubre de 1995)**, relativa a la protección de personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales, y a la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, del 21 de diciembre. Además, todos **los datos de los/as pacientes se anonimizaron** tanto durante su registro como en los análisis posteriores.

4. Resultados: Resumen global

Los resultados obtenidos en la presente tesis muestran que el cuestionario GPSq es una herramienta válida para la valoración del estado de dolor general del/de la paciente, así como de la seguridad del tratamiento con opioides. Se constata la influencia de factores como la relación médico/a-paciente o la información que recibe el paciente del tratamiento, puede influir en los resultados terapéuticos. Asimismo, se observó como los opioides de nueva generación, TAP y OXN, ofrecen un mayor alivio del dolor, aunque con un peor perfil de seguridad en el caso de OXN, y sobre todo en las mujeres que notificaron el mayor número de EA, así como en relación con los genotipos *OPRM1* y *COMT* en la aparición de vómitos y enrojecimiento de la piel. Además, se registró que mujeres y hombres percibían distintos tratamientos contra el dolor, con una mayor Dosis Equivalente de Morfina Diaria (DEMD) y uso de benzodiazepinas por parte de las mujeres y con una peor tolerabilidad y uso de recursos hospitalarios, especialmente en mujeres OXN.

4.1. Construcción, validación y evaluación de un nuevo cuestionario

En primer lugar, respecto al análisis de fiabilidad, se analizó el Coeficiente de Correlación intraobservador (CCI) y el acuerdo entre el cuestionario GPSq y las escalas aisladas (**Anexo IV, Tabla 3**), observándose una elevada correlación entre la intensidad del dolor evaluada con EVA (>0.7), alivio del dolor (>0.8) y la calidad de vida (EQ-EVA 0.88; EQ-5D 0.86) evaluadas con el GPSq y las escalas aisladas. El acuerdo en las escalas Likert en la intensidad del dolor obtuvo una κ -ponderada moderada (0.41, el límite de una correlación aceptable) y una κ -no ponderada de 0.66. Además, la Likert para el alivio del dolor obtuvo mejores puntuaciones, con una κ -ponderada de 0.51 y una κ -no ponderada casi perfecta de 0.82, lo cual refleja la fiabilidad del cuestionario GPSq. Para garantizar también la validez métrica del cuestionario GPSq, se evaluó en primer lugar su capacidad de respuesta al cambio, mostrando buenos resultados en los *effect size* (**Anexo IV, Tabla 1**), ya que se observaron las diferencias esperadas entre grupos, destacando *effect size* grandes en la intensidad del dolor, la calidad de vida y el número de EA, y *effect size* medios en el sexo y el alivio del dolor, demostrando que puede detectar cambios significativos.

Por otra parte, los ítems del cuestionario fueron seleccionados por un **comité de expertos/as** formado por dos anestesiólogos, dos farmacólogos clínicos, dos farmacéuticos y una bióloga. Estos ítems se seleccionaron en función de: facilidad de comprensión (claridad), evaluar correctamente la intensidad del dolor (que se evaluó aquello que se pretende), permitiendo así cumplir con el concepto de la validez del contenido. Respecto a la validez de criterio, esta fue evaluada mediante el uso de correlaciones de Spearman (**Anexo IV, Tabla 4**), donde las correlaciones entre el cuestionario GPSq y las escalas aisladas fueron bastante altas, destacando en la intensidad del dolor (escala EVA [$r=0.91$], Likert [$r=0.9$]) y el alivio del dolor (escala EVA [$r=0.82$], escala Likert [$r=0.83$]). Así, la mayor correlación se observó en la calidad de vida (EQ-EVA [$r=0.88$], EQ-5D [$r=0.98$]). Lo cual demuestra que los/las pacientes no cambiaron sus respuestas dependiendo de la escala, si fue el cuestionario GPSq o las escalas aisladas. Por último, la validez del constructo se confirmó mediante la detección del cuestionario GPSq de diferencias significativas, además en los análisis de correlación las mayores puntuaciones las obtuvieron el análisis de la misma variable, pero evaluada con un método distinto, es decir, en nuestro caso la más alta fue la intensidad del dolor evaluada con la EVA y la Likert (0.8), siendo la menor correlación la obtenida entre distintas variables y distintos métodos, alivio e intensidad del dolor evaluados con la EVA y la Likert ($r=0.190$), tal y como se había hipotetizado (**Anexo IV, tabla suplementaria 3**).

Análisis de las diferencias por sexo

Nuestros datos mostraron que el perfil de cuidador más frecuente era el de una mujer de mediana edad. No obstante, cuando las mujeres son las pacientes (63%), sus hermanas o hijas asumieron este rol, cumpliendo así con los estereotipos implícitos de género. Además, estos datos concuerdan con los vistos anteriormente en estudios previos de nuestro grupo de investigación, donde las mujeres son el mayor grupo de consulta ²⁸.

4.2. Relación médico/a-paciente

De manera análoga, se analizó la influencia de la relación entre el médico/a y el/la paciente y la información recibida respecto a la adherencia con el tratamiento con opioides. En este caso se constató que el 91% de los/as pacientes aceptó el tratamiento con opioides porque esperaban beneficios (41%), pensaron que fue la mejor opción (25%) o porque aceptaron la decisión de su médico (19%). Por otra parte, los/as pacientes que sabían previamente lo que era un opioide (34% de manera parcial y 11% totalmente), mostraron un 15% más de cumplimiento con el tratamiento analgésico en comparación con aquellos/as pacientes que desconocían previamente lo que era un opioide (86% vs 71%, $p=0.261$). Si bien es cierto que no se encontraron diferencias significativas en el nivel de cumplimiento del tratamiento y la intensidad del dolor que referían los pacientes, tampoco se observó una influencia significativa de las variables sociodemográficas en la adherencia al tratamiento.

Respecto a la alianza terapéutica, es decir, la relación entre el médico/a y el/la paciente, el cuestionario de relación médico-paciente (PDRQ por sus siglas en inglés *Patient-Doctor Relationship Questionnaire*) reflejó que la mayoría de los/as pacientes (96%) sintieron que su médico/a estaba “dedicado/a” a ayudarles, así como que podían “hablar fácilmente con sus médicos” y estos “eran muy accesibles”. Además, el 90% de los/as pacientes afirmó que “su médico/a les ayudaba” y se “había ganado su confianza”, lo cual resultaba en un “acuerdo respecto a la naturaleza de los síntomas del/de la paciente”. Finalmente, el 82% de los/as pacientes sostuvieron que “gracias a su médico/a, se sentían mejor” y un 65% afirmó que “ahora controlaban mejor sus síntomas”. En el **Anexo V, artículo 1, tabla 3**, se puede observar la relación entre las respuestas al cuestionario PDRQ y los resultados clínicos. De forma breve, los/as pacientes con puntuaciones más bajas o mayor número de respuestas negativas en el cuestionario PDRQ refirieron una mayor intensidad del dolor (80 ± 75 mm) que pacientes con puntuaciones medias y altas (60 ± 45 mm y 60 ± 47 mm respectivamente, $p<0.01$, *effect size* = 0.114). Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas respecto al alivio del dolor, la calidad de vida, la adherencia al tratamiento o el número de EA según las respuestas al cuestionario PDRQ y por tanto según la relación médico/a - paciente.

Para investigar la influencia de la información que recibía el/la paciente respecto al tratamiento con opioides, se analizó la influencia de esta sobre la adherencia al tratamiento. Así pues, un 76% de los/as pacientes afirmó que “el nivel de comprensión de la información era fácil”, un 65% sintieron que “habían recibido suficiente información respecto al tratamiento” y un 58% afirmaron que “conocer posibles reacciones adversas les tranquilizaba”. Respecto al tratamiento, la mitad de los/as pacientes refirieron que “habían tomado previamente opioides” antes de la prescripción actual y que “fueron capaces de preguntar todo aquello que quisieron respecto al tratamiento”. Por otra parte, más de la mitad “no entendieron completamente la información proporcionada en los documentos” y un 30% afirmó que “echo de menos algún tipo de información”. También cabe destacar que los/as pacientes que “conocían previamente el concepto de opioide” (43%) o afirmaron que “sabían lo que era un medicamento opioide” (32%) refirieron una mayor intensidad del dolor (un 21% y un 25% más respectivamente) en comparación con aquellos/as que no tenían información previa de lo que era un opioide. A su vez, aunque no se encontró una relación estadísticamente significativa en la relación entre el nivel de información y la intensidad del dolor, se pudo observar una clara tendencia, por lo que, con un mayor tamaño muestral, esta diferencia hubiera

sido significativa (**Anexo V, artículo 1, tabla 4**). Finalmente, no se encontraron diferencias entre el nivel de comprensión de la información y la adherencia al tratamiento con opioides.

Análisis de las diferencias por sexo

En este trabajo, también se realizaron análisis para comprobar si existían diferencias entre ambos sexos en las variables clínicas, de seguridad y de cumplimiento con el tratamiento. No se detectaron diferencias significativas respecto a la intensidad y alivio del dolor, así como en la calidad de vida entre mujeres y hombres. Si bien es cierto que, respecto a la seguridad, se observó que las mujeres referían una mayor cantidad de EA en comparación con los hombres, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (mujeres 6 [4-8] vs hombres 5 [1-8], $p=0.08$). Tampoco hubo diferencias respecto al cumplimiento con el tratamiento analgésico opioide ni el nivel de comprensión de la información.

Asimismo cabe destacar, que se llevó a cabo una regresión logística binaria para analizar el cumplimiento del tratamiento con opioides, siguiendo para ello el “método de entrada secuencial de las variables”¹⁶⁰. Así se analizaron como variables dependientes la edad, el sexo, la intensidad del dolor, el alivio, la calidad de vida, el número de EA, el nivel educativo, la puntuación del cuestionario PDRQ y la comprensión de la información, ya que son variables que teóricamente podrían afectar al resultado de la variable dependiente, el cumplimiento del tratamiento, y se ingresaron siguiendo un orden basado en la lógica o la practicidad. Si bien es cierto que tras el análisis no se observó ninguna asociación significativa de las variables independientes sobre el cumplimiento del tratamiento.

4.3. Variabilidad interindividual en la respuesta analgésica

En el tercer estudio, que da respuesta al objetivo general de la tesis doctoral, se pudo observar que los/as pacientes referían una intensidad del dolor moderada (EVA, 64 ± 26 mm), un alivio leve (37 ± 29 mm) y una calidad de vida moderada (45 ± 22 mm) (**Anexo V, artículo 3, tabla 1**). Entre un 3 y un 6% de los/as pacientes afirmaron no tener dolor y un 57% dolor intenso o extremadamente intenso. Por otra parte, los/as pacientes del grupo control no medicados con TAP ni OXN refirieron un 10% más de dolor extremadamente intenso y un menor alivio del dolor en comparación con TAP y OXN (31 ± 30 vs 36 ± 28 y 40 ± 30 mm respectivamente, $p<0.001$), sin diferencias en el alivio entre TAP y OXN (**Anexo V, artículo 2, tabla 1**).

Respecto al uso de recursos hospitalarios, los/as pacientes del grupo OXN refirieron el doble de cambios de prescripción debido al dolor en comparación con TAP (42% vs 19%, $p=0.002$) (**Anexo V, artículo 2, tabla 1**). Respecto a otras causas diferentes al dolor, el grupo OXN necesitaron un 15% más de cambios de prescripción ($p<0.001$, *effect size*=1.93), un 11% más de visitas a emergencias ($p<0.001$, *effect size*=1.34) y un 15% más de ingresos ($p<0.001$, *effect size*=1.18) que el grupo control. Mientras que el grupo tratado con TAP refirió un 13% más de visitas a emergencias que los controles ($p<0.001$, *effect size*=1.93). Así, en general los/as pacientes tratados con TAP y OXN refirieron un 11-13% más de visitas a emergencias que los controles ($p<0.001$, *effect size*=1.34).

El estudio comparativo de la seguridad de los tres grupos mostró que en total se notificaron 3131 EA (5 EA/paciente) y al menos el 94% de los/as pacientes refirió un EA, la mayoría de los cuales desapareció con la retirada del medicamento. Los más prevalentes fueron: boca seca (65%), nerviosismo (54%) y estreñimiento (46%) (**Anexo V, artículo 2, figura 3**). Así pues, el grupo TAP fue el que refirió el menor número de EA (4 [0-6] EA/paciente) comparado con los grupos control y OXN. En este contexto el grupo OXN reportó un 13-17% más de estreñimiento que el grupo control y TAP ($p<0.001$, *effect size*=2.4), así como un 12 y 11% de enrojecimiento de

la piel en comparación TAP y el grupo control respectivamente ($p=0.002$, $effect\ size=1.46$). Por otra parte, el grupo control mostró un 7 y un 20% más de nerviosismo frente a TAP y OXN respectivamente ($p=0.002$, $effect\ size=1.46$). Además, los controles también mostraron un 11 y 14% más de edema comparado con TAP y OXN ($p=0.001$, $effect\ size=1.49$). También cabe destacar que el grupo TAP mostró un 14% más de cambio de peso comparado con el grupo control y un 3% más frente a OXN ($p=0.047$, $effect\ size=1.007$). Finalmente, se notificaron 192 RAM a la AEMPS, siendo los sistemas más afectados: 25% nervioso, 17% trastornos psiquiátricos y un 12% gastrointestinales, sin diferencias entre grupos terapéuticos.

4.3.1. Variantes genéticas OPRM1 y COMT

Se observaron las siguientes frecuencias genotípicas para el gen *OPRM1* (rs1799971, A118G): 59% A/A, 38% A/G y 3% G/G, mientras que para el gen *COMT* (rs4680, G472A) fueron las siguiente: 26% G/G, 46% G/A y 28% A/A. Así, se analizó la influencia de estas variantes genéticas sobre las variables clínicas y farmacológicas en los grupos TAP y OXN, sin encontrarse ninguna diferencia significativa.

Donde sí se encontraron diferencias significativas, sobre todo en el grupo OXN (**Anexo V, artículo 2, figura 4**), fue en el perfil de seguridad, mientras que en el grupo TAP no se encontraron diferencias significativas en relación con los genotipos de los genes *OPRM1* y *COMT*. Estas variables se asociaron con cambios en la frecuencia de enrojecimiento de la piel (*OPRM1* A/A 31%, A/G 15% y G/G 0%, $p=0.037$, $effect\ size=0.202$; *COMT* G/G 38%, G/A 14% y A/A 26%, $p=0.031$, $effect\ size=0.210$) y de vómitos (*COMT* G/G 11%, G/A 5% y A/A 22%, $p=0.031$, $effect\ size=0.212$). Además, las mujeres refirieron una mayor incidencia de vómitos dependiendo de su genotipo, siendo *COMT* A/A con un 26% el que más, seguido de G/G 11% y G/A 8% ($p<0.001$, $effect\ size=0.221$). También se encontraron diferencias en la frecuencia de enrojecimiento de la piel en las mujeres según su genotipo (*COMT* G/G 44%, G/A 17% y A/A 26%, $p=0.025$, $effect\ size=0.195$). Por lo demás, no se encontraron diferencias significativas en ningún otro tipo de EA según el genotipo de los pacientes.

4.3.2. Análisis de las diferencias de sexo

Se clasificaron las personas según su sexo y tratamiento farmacológico: a) mujeres ($n=368$, 64%) divididas en OXN ($n=114$), TAP ($n=143$) y OOP ($n=111$); b) hombres ($n=203$, 36%) divididos en OXN ($n=61$), TAP ($n=51$) y OOP ($n=91$) (**Anexo V, artículo 3, figura 1**). Así, la mayoría de los/as pacientes refirió dolor moderado (60 [35-80] mm), alivio leve (30 [10-60] mm) y una calidad de vida moderada (50 [30-60] mm), sin diferencias entre sexos. Por otra parte, las mujeres fueron en general 3 años más mayores que los hombres (66 [55-76] vs 63 [52-73] años, $p<0.05$), siendo esta diferencia mayor en el grupo OOP (mujeres 67 [52-7] vs hombres 60 [50-72] años). En cuanto al perfil de seguridad, las mujeres refirieron un mayor número de EA en comparación con los hombres (6 [3-8] vs 5 [2-8], $p<0.05$), especialmente un 8% más de estreñimiento ($p<0.05$), 12% más de cambio de peso ($p<0.01$) 8% más de cefalea ($p<0.05$) y un 17% más de piel seca ($p<0.01$), mientras que los hombres refirieron más EA de la esfera sexual, como un 7% más de impotencia sexual ($p<0.05$) y un 13% más de disminución de la libido ($p<0.01$). Respecto al uso de los recursos hospitalarios, las mujeres acudieron a urgencias un 8% más y refirieron un 7% más de cambio de prescripción por causas ajenas al dolor ($p<0.05$). Por grupos de opioides, las mujeres del grupo OXN acudieron un 19% más a urgencias debido al dolor, junto con las mujeres del grupo TAP que informaron un 12-14% más de cambios de prescripción debidos al dolor.

Seguridad del tratamiento analgésico

Respecto al uso farmacológico, las mujeres mostraron un uso similar de medicamentos con respecto a los hombres, exceptuando un mayor uso de benzodiazepinas (10% más, $p<0.05$) (**Anexo V, artículo 3, tabla 2 y figura suplementaria 1**). Entre los grupos farmacológicos, las mujeres del grupo OXN mostraron la mayor DEMD (127 mg/día, $p<0.05$) y el doble de prescripción de benzodiazepinas (46% vs 22% hombres OXN, $p<0.01$), así como un 15% menos de uso de pregabalina (34% vs 49% en hombres, $p<0.05$). Además, el grupo OOP mostró la mayor tasa de uso de analgésicos, sobre todo los hombres con una tasa de uso de tramadol del 45-55% para ambos sexos. Por otra parte, las mujeres del grupo TAP refirieron la menor DEMD (88 ± 88 mg/día) y un 10% más de uso de tramadol que los hombres.

Se observó una incidencia de 5 EA/paciente (**Anexo V, artículo 3, tabla 3**), siendo los sistemas más afectados; 22% psiquiátrico (40% nerviosismo, 29% insomnio y 31% depresión), 21% nervioso (38% somnolencia, 30% cefalea y 32% mareos) y un 16% gastrointestinal (62.6% estreñimiento, 27% náuseas y 10% vómitos). En total se notificaron 192 RAM, sin diferencias entre ambos sexos. Entre grupos terapéuticos, las mujeres refirieron el mayor número de EA en los 3 grupos en comparación con los hombres, destacando un 17% más de piel seca (Odd ratio=2.22 [1.42-3.44]), 12% de cambio de peso (Odd ratio=2.08 [1.32-3.25]), un 9% más de picor (Odd ratio=1.72 [1.11-2.65]) y un 8% más de cefalea (Odd ratio=1.45 [0.99-2.13]). Mientras que los hombres refirieron un 12% más de pérdida de libido (Odd ratio=1.93 [1.22-3.04]) y un 7% más de impotencia sexual (Odd ratio=2.77 [1.53-5.01]) que las mujeres.

En relación con las diferencias entre grupos opioides, el de OXN mostró la mayor tasa de EA/paciente, especialmente en mujeres (OXN 6 [4-10] vs TAP 5 [3-8] vs OOP 5 [2-7], $p<0.01$). Así las mujeres del grupo OXN mostraron la mayor tasa de estreñimiento, un 71% con diferencias frente a los grupos TAP y OXN ($p<0.05$) (**Anexo V, artículo 3, tabla 3**) y un 48% de cambio de peso, siendo esta tasa superior a los otros dos grupos ($p<0.05$). Por el contrario, los hombres notificaron una mayor tasa de EA sexuales en los tres grupos en comparación con las mujeres, sobre todo con un 9-20% más de impotencia sexual y un 10-15% más de pérdida de libido frente a las mujeres. En la misma línea que las mujeres, los hombres del grupo OXN mostraron una mayor tasa de EA que los hombres de los grupos TAP y OOP ($p<0.05$). Por lo que se puede ver que las mujeres presentan generalmente un peor perfil de seguridad que los hombres, siendo el grupo OXN el que peor perfil presenta, con la mayor tasa de aparición de EA, tanto en mujeres como en hombres.

5. Discusión

5.1. *GPSq: un nuevo cuestionario de evaluación del estado global de dolor*

Los resultados de este estudio indicaron que, **en condiciones reales de uso, el personal médico puede utilizar el cuestionario GPSq** en términos de fiabilidad y validez en lugar de varias escalas aisladas con el fin de conocer el estado global del dolor. Esto podría ser más práctico no solo para el/la paciente, ya que solamente tendrá que rellenar una página con todas las escalas integradas en vez de varias escalas en páginas diferentes, sino también para el personal médico, el cual puede interpretar el cuestionario de **manera más rápida y sencilla y obtener una mejor valoración del DCNO** del/de la paciente. Además, permite obtener una visión global del estado de salud del paciente, a diferencia de otros cuestionarios acotados a ciertas dimensiones del dolor como el cuestionario McGill, especializado en las esferas afectiva y sensorial ¹⁶¹, o el cuestionario DN4 que permite identificar el dolor neuropático ¹⁶².

La **validez métrica** del cuestionario se demostró a través de las diferencias esperadas entre los grupos del estudio, pacientes con DCNO, cuidadores y pacientes de otras unidades clínicas. Así pues, los casos con DCNO refirieron una **mayor intensidad del dolor y un mayor número de EA** que los grupos control, lo cual es esperable y es habitual en nuestra población polimedificada de dolor ^{28,163}. Por otra parte, los parámetros de **fiabilidad** de nuestro cuestionario mostraron resultados homogéneos, lo que indica que los/as pacientes señalaron intensidades del dolor idénticas en distintos intervalos de tiempo, tal y como señala los resultados del CCI (EVA dolor, alivio y calidad de vida, correlación media de $r > 0.8$). Además, las **elevadas correlaciones con el parámetro κ** mostraron que había poca distancia entre las mediciones (EVA y Likert), siendo resultados casi idénticos.

Así pues, **un instrumento se considera válido** cuando las **correlaciones**, tanto de Pearson como Spearman, con otro instrumento ya válido son **elevadas** ¹⁶⁴. En el presente estudio, todas las variables clínicas analizadas tuvieron un **coeficiente de correlación superior a 0.8**, siendo casi perfecto para la calidad de vida ($r = 0.978$). Por lo tanto, nuestros datos reflejan una validez métrica para el cuestionario GPSq y confirman su validez convergente/discriminante. También las variables evaluadas con escalas Likert mostraron índices de correlación mayores a aquellos evaluados con escalas EVA, como en el caso de la intensidad del dolor, el alivio y la calidad de vida. Esto aumenta la objetividad del cuestionario GPSq. La validez de contenido de nuestro cuestionario se realizó de acuerdo con el **criterio de expertos/as en manejo del DCNO**, lo cual constituye la importancia y justificación de su uso ¹⁶⁵.

Por otra parte, nuestro estudio de validación del cuestionario GPSq presentaba una serie de limitaciones. En primer lugar, los/as pacientes utilizados como controles se dividieron en dos grupos (acompañantes de los casos y pacientes de otras unidades) debido a las diferencias observadas. Esto podría suponer una **restricción respecto a una elección inapropiada del grupo control**, ya que los acompañantes de los/as pacientes pueden **no llegar a ser controles totalmente independientes**. Además, se pudo observar que la mayoría de los acompañantes de los/as pacientes eran mujeres de edad avanzada. Esto puede deberse a la distribución asimétrica de responsabilidades entre géneros provocadas por las demandas sociales y culturales que, aún a día de hoy, persisten en las mujeres ¹⁶⁶, las cuales tienen una mayor carga de cuidadora ¹⁶⁷ que repercute de manera negativa en su calidad de vida ¹⁶⁸ y puede aumentar el riesgo de sufrir comorbilidades ^{169,170}. Por ello, uno de los objetivos principales de la rutina sería analizar las posibles diferencias entre mujeres y hombres ¹⁰⁵, que puedan estar atribuidas a los roles y responsabilidades que asumen, así como su impacto en la salud.

En el caso del cuestionario GPSq y para futuros estudios, se deberá **analizar su fiabilidad y validez en un mayor número de pacientes**, ya que este estudio se realizó mediante una **muestra de conveniencia**.

Además, se planteó incluir en el cuestionario GPSq la versión 5L del cuestionario EQ-5D para evaluar la calidad de vida, ya que actualmente presenta la versión 3L. Esta versión presenta limitaciones como efecto techo y escaso poder discriminatorio, especialmente en los cambios pequeños en los estados de salud más leves ¹⁷¹. La versión 5L incluye dos niveles más en cada una de las dimensiones, lo que define un total de 3125 estados de salud posibles, mejorando las propiedades de medición y de discriminación de la calidad de vida del paciente. También se pretende evaluar la capacidad diagnóstica del dolor de la GPSq, es decir, si el cuestionario puede ser utilizado como una **herramienta de screening** y puede discernir escenarios de ausencia o presencia de dolor en atención primaria o telefónica, para poder mejorar la asistencia sanitaria del mismo. Del mismo modo, debido a nuestra experiencia, hemos incorporado una pregunta en la escala GPSq en relación con la investigación con **perspectiva de género**, con el fin de poder registrar esta variable, así como en un futuro poder analizar la influencia del género en nuestra población en el tratamiento recibido y variables clínicas.

5.2. Calidad de la relación terapéutica

En este estudio, los/as pacientes con DCNO con **una mejor relación con su médico/a mostraron una menor intensidad del dolor**. Esta fue significativamente menor cuando los/as pacientes afirmaron que, gracias a su médico, obtuvieron nuevos conocimientos, se sintieron mejor y se sintieron satisfechos o percibieron beneficios con el tratamiento. Estos/as pacientes refirieron un alivio del dolor y una calidad de vida dos veces mayor. Por lo tanto, ciertos aspectos de una buena alianza terapéutica podrían mejorar los resultados terapéuticos en pacientes con DCNO que asisten a una UDO.

Además, también es necesario realizar un esfuerzo adicional **para mejorar la comprensión de la información** proporcionada en relación con la medicación prescrita. Ya que, sorprendentemente, a los/as pacientes que se les preguntó sobre su conocimiento respecto a los opioides y afirmaron tener **cierto conocimiento**, mostraron una **mayor intensidad del dolor**, lo cual debe ser analizado en profundidad y considerarse en futuros estudios, ya que puede repercutir sobre la toma de decisiones del/de la paciente, el cual es parte activa en el tratamiento de su dolor. Así pues, nuestros resultados en el manejo del dolor, donde los objetivos y expectativas respecto a la efectividad del tratamiento se solapan entre sí, deben ser compartidos entre los/as pacientes y el personal sanitario ¹⁷² y con ello, **evitar problemas no resueltos y falsas expectativas** ¹⁷³. Todos los parámetros que componen una buena alianza terapéutica pueden contribuir a mejorar el cumplimiento de los/las pacientes con el tratamiento prescrito ¹⁷⁴ y percibir satisfactoriamente la atención médica recibida ¹⁷².

Una fortaleza de nuestros datos es que provienen de pacientes ambulatorios que acuden a un centro hospitalario para tratar su DCNO, es decir, provienen de **datos del “mundo real”**, y en pacientes en tratamiento con opioides al menos durante 6 meses y dosis medias de opioides. Se trataban en su mayoría de mujeres adultas, jubiladas, con un nivel educativo bajo, ingresos bajos y polimedicadas, lo que constituye una muestra representativa de nuestra población como se ha observado en estudios previos de nuestra unidad ^{28,175}.

Relación médico/a-paciente

Más del 90% de los sujetos consideraron que su médico trataba de ayudarles y aceptaron el tratamiento con opioides, y la percepción de la accesibilidad del médico fue positiva en casi todos nuestros pacientes incluidos. Los/as pacientes que afirmaron sentirse mejor, se sintieron felices con el tratamiento o percibieron que podían controlar mejor sus síntomas, informaron una **intensidad del dolor significativamente menor**. La misma relación se observó con las respuestas a la pregunta “gracias a mi médico/a me siento mejor”.

Al igual que en nuestros estudios, datos previos relacionaron una **mejor relación médico-paciente** con un **mejor manejo del dolor** ^{176,177}, **mayor adherencia a la medicación** y una **mejor calidad de vida** ^{50,178}. De hecho, una mejor relación ayudó a generar menos quejas sobre el trabajo del médico/a ¹⁷⁹. Además, la atención centrada en el/la paciente implica comprender la experiencia y emociones del individuo respecto a la enfermedad ¹⁸⁰, compartir el poder y la responsabilidad y desarrollar una relación basada en la empatía y el respeto. Las emociones y la empatía son hasta el momento poco estudiadas y, por lo tanto, se hace difícil evaluar realmente su efectividad e influencia ¹⁸¹, a pesar de su gran importancia para mejorar la relación entre el personal sanitario y sus pacientes. Los incentivos para mejorar la relación del personal médico-paciente ayudarían a restablecer este elemento esencial en las prácticas de atención médica ¹⁸² junto con una mayor concienciación del/de la paciente respecto a su papel en la gestión de su dolor, ya que debe de ser partícipe de las decisiones que se tomen y tomar parte activa en su toma.

Finalmente, y sorprendentemente, aquellos/as pacientes con DCNO y que presentaban una mejor comprensión del concepto de opioide, refirieron una mayor intensidad del dolor. Además, algunos resultados también mostraron que los/as pacientes que presentaban **preocupación sobre la seguridad del tratamiento** con opioides reportaban una **mayor tasa de ansiedad** ¹⁸³. Esto refuerza la idea de que la comunicación es un aspecto relevante y en ocasiones incluso desafiante en la rutina clínica ¹⁸⁴. Así pues, el objetivo de conseguir una buena práctica clínica se debe de basar en acertar con la medicación prescrita y asesorar al paciente antes y durante la terapia ¹⁸⁵, lo cual requiere una gran habilidad y profesionalidad del personal sanitario.

Necesidades formativas

Por otra parte, una mejor formación, la elaboración de directrices más claras y la evaluación de las habilidades de comunicación de los médicos podrían ayudar a **mejorar la comprensión de la información que los profesionales médicos proporcionan a sus pacientes** ¹⁸⁶. Esto, debería incorporarse adecuadamente como parte de la rutina médica ^{187,188}, ya que **el dolor es una patología transversal** que afecta a un **amplio espectro de la población**, la empatía del médico con el/la paciente es fundamental para mejorar la atención centrada en el cuidado y la mejora del mismo ^{33,187}. Además, nuestros datos evidenciaron que una mejora en la información proporcionada a los/as pacientes respecto a la medicación recetada, dio lugar a un aumento no significativo del 15% de cumplir con la medicación. No obstante, existe la necesidad de mejorar la comprensibilidad de la información de la medicación prescrita proporcionada en los documentos y de las perspectivas de los/as pacientes respecto a la aparición de EA. Por ello, el personal sanitario debe **revisar las prescripciones** de sus pacientes, especialmente en aquellos **polimedicados** ¹⁸⁹, además de entender las dudas y cuestiones de los/as pacientes, sobre todo en la población anciana. Por tanto, el profesional encargado de la prescripción está obligado a informar al paciente sobre los efectos terapéuticos y colaterales que la terapia puede causar, y con ello involucrar a los pacientes.

5.3. Respuesta analgésica a Tapentadol y a Oxycodona/Naloxona

Respecto a la efectividad y seguridad de estos nuevos analgésicos opioides, tanto OXN como TAP **lograron un mayor alivio del dolor en pacientes con DCNO** frente a otros opioides de uso rutinario, así como un mejor perfil de seguridad en el caso de TAP. Si bien es cierto que OXN consiguió el mayor alivio del dolor, pero para ello requirió la mayor MEDD y tasas significativamente mayores de aparición de EA y de frecuentación sanitaria que TAP. Así pues, estos resultados proporcionan una serie de indicaciones en términos de la práctica clínica.

En primer lugar, como se esperaba, el grupo control refirió con una **mayor frecuencia dolor intenso** ¹⁰⁴ que, junto con la calidad de vida, **influyen en el alivio del dolor** ¹⁹⁰. De hecho, un punto fuerte de los datos obtenidos es que han sido obtenidos en pacientes ambulatorios con DCNO. En este estudio la mayoría de nuestros pacientes eran mujeres (71%), de mediana edad, polimedicadas y que presentaban un peor perfil del dolor y de tolerabilidad al tratamiento con opioides, así como tasas de frecuentación sanitaria en consonancia con estudios previos ^{28,191}. Así pues, nuestros resultados se podrían trasladar a pacientes con un perfil del dolor similar y que acuden rutinariamente a las unidades del dolor para su tratamiento. En segundo lugar, se pudo observar que los/as pacientes tratados con OXN refirieron un mayor alivio del dolor ^{192,193}, pero con una mayor tasa de aparición de efectos secundarios (sobre todo mayores tasas de estreñimiento), de cambios en la medicación debido al dolor o de frecuentación sanitaria debido a otras causas frente a los grupos TAP y control.

Es importante destacar las **diferencias significativas en cuanto a la medicación coadyuvante** en los grupos OXN y TAP, ya que estas pueden contribuir a las diferencias observadas en el perfil de seguridad, lo cual debe confirmarse en estudios posteriores. Nuestros resultados también sugieren que **TAP** podría proporcionar **mejores resultados clínicos y a menores costos** debido a la menor tasa de EA y de requerimiento de MEDD ¹⁹⁴. Por ello, es posible que estas diferencias observadas puedan estar relacionadas con el mecanismo de acción de TAP ¹⁹⁵, lo cual podría servir para **optimizar la rotación de opioides** ^{194,196}, aunque debe analizarse de forma más detallada y confirmarse en estudios multicéntricos. Por otra parte, la mayor tasa de aparición de cambio de peso en el grupo TAP debe ser tomada en cuenta y ser analizada en estudios posteriores. En la literatura se ha identificado una **asociación entre la obesidad y el uso de opioides** prescritos bajo receta en EE. UU. Sin embargo, las condiciones del dolor asociadas a esta situación siguen sin esclarecerse ¹⁹⁷. Además, el término de “cambio de peso” registrado en nuestro estudio no especificaba si se trataba de un aumento o pérdida de peso.

En tercer lugar, los/as pacientes de los tres grupos podían tomar más de un opioide y, por lo tanto, una gran cantidad de coadyuvantes y varias combinaciones de opioides (como tramadol con tapentadol como se ha visto en este estudio), así como de otras prescripciones no analgésicas, las cuales podrían haber **influido el resultado del estudio y no se registraron**. Además, los/as pacientes podían recibir **otras prescripciones concomitantes** debido a sus comorbilidades, hecho este que podría haber contribuido de forma independiente a la aparición de los efectos secundarios observados. Por lo tanto, los EA no siempre se pueden atribuir directamente al opioide con la dosis prescrita más alta. Esto puede **limitar las conclusiones relacionadas con la eficacia o la seguridad** de los tratamientos estudiados.

Finalmente, si bien la combinación de OXN puede tener beneficios relacionados con los efectos secundarios a nivel gastrointestinal, en este estudio no se han contemplado las interacciones potenciales entre medicamentos. Todos estos aspectos deberían de ser abordados en futuros estudios con el fin de evaluar su posible influencia en la eficacia y seguridad de nuevos opioides.

5.3.1. Impacto de la farmacogenética

En relación con los genes analizados, *OPRM1* y *COMT*, se observó **una asociación entre la presencia de variantes genéticas** en estos genes y un **peor perfil de seguridad**, sobre todo en el grupo OXN. Así los sujetos con el genotipo mutante A/A del gen *COMT* refirieron una mayor tasa de aparición de vómitos respecto a los portadores de la variante alélica G, los cuales en homocigosis (*COMT-G/G*) mostraron una mayor tasa de enrojecimiento de la piel. Mientras que en el caso del gen *OPRM1*, los/as pacientes portadores de la variante nativa A/A, refirieron con mayor frecuencia la aparición de vómitos, mostrando diferencias especialmente en el caso de las mujeres.

El **receptor opioide μ** supone la **principal diana para los fármacos opioides**, ya que la interacción con estos fármacos desencadena la analgesia y alivio del dolor. El SNP más estudiado en el campo del dolor es el A118G, que resulta en la pérdida de un sitio de N-glicosilación en la región extracelular del receptor. Esta sustitución pues, podría provocar **alteraciones en la expresión del receptor**, así en un estudio post mortem sobre la expresión de ARNm en tejido cerebral notificó que los niveles de proteínas en los sujetos portadores del alelo G sería 10 veces menor con respecto a los sujetos portadores del alelo A ¹⁹⁸. Este mismo efecto se ha observado a nivel de la superficie celular con sujetos portadores del alelo G, lo cual altera la respuesta a opioides tanto endógenos como exógenos ¹⁹⁹.

En los **sujetos del grupo OXN**, los portadores del genotipo ***OPRM1-AA*** mostraron una **mayor aparición de vómitos** en comparación con los/as pacientes portadores del alelo mutante G. Esto podría estar asociado a la **pérdida del sitio de N-glicosilación** acompañada de la **pérdida de funcionalidad del receptor *OPRM1*** en aquellos/as pacientes portadores del alelo G ¹⁹⁸. La presencia de esta variante se ha sugerido en estudios previos que puede generar una protección frente a la toxicidad relacionada con los opioides a niveles de uso terapéutico en pacientes con el genotipo *OPRM1-GG* ^{82,200}. Además, también se ha comprobado en la literatura que variantes relacionadas con una expresión aumentada del ***OPRM1 (OPRM1-AA)*** se asocian con un **riesgo incrementado de presentar náusea/vómitos** en tratamientos con opioides ²⁰¹. Además, un metaanálisis de 23 estudios (n=5902) reportó que la variante G del gen *OPRM1* se asoció con una menor frecuencia de náusea y vómitos a corto plazo ²⁰², apuntando los resultados del presente trabajo en la misma dirección.

Por otra parte, y en relación con el gen *COMT*, éste codifica la enzima catecol-o-metiltransferasa que degrada las catecolaminas y modula la transmisión neuronal adrenérgica, noradrenérgica y dopaminérgica. El alelo mutante A de este gen resulta en una proteína con una actividad 4 veces menor que la original, requiriendo pacientes con dolor una menor dosis de morfina para conseguir alivio ⁹⁰. En nuestro estudio, se observó que pacientes con el **genotipo *COMT-AA*** presentaban una **mayor tasa de aparición de vómitos y una menor frecuencia de enrojecimiento de la piel**, comparados con pacientes *COMT-GG*. Así, en algunos estudios se relaciona el genotipo *COMT-GG* con la **aparición de prurito** ²⁰³ y con intoxicación aguda en pacientes con adicción a opioides ²⁰⁴. Por lo que los resultados obtenidos en la presente tesis concuerdan con lo visto hasta ahora en estudios previos.

Así pues, se necesitan más estudios y de un mayor tamaño muestral a nivel del mundo real para evaluar si el genotipado del **gen *COMT***, o en combinación con el **gen *OPRM1***, podría **implantarse potencialmente en la práctica clínica del dolor** ²⁰⁵. Nuestros resultados mostraron cierta influencia del gen *COMT* en la aparición de EA, especialmente de eritema y de vómitos, y sobre todo en mujeres. Estudios previos han detectado la influencia significativa de los genotipos de los **genes *OPRM1* y *COMT*** en la prevalencia de **eritema y náuseas/vómitos** ²⁰⁶ en pacientes con dolor agudo postoperatorio, DCNO o dolor oncológico ²⁰⁷. Esto puede ser debido a la modulación de la dopamina, la cual es un neurotransmisor importante en el área postrema y el centro del vómito, cuando se usa junto con catecolaminas que pueden modular ciertos procesos inflamatorios ²⁰⁸. Aunque sería necesario estudios de validación para aportar mayor evidencia a la inclusión de los genes *OPRM1* y *COMT* como biomarcadores de seguridad en el tratamiento con opioides.

5.3.2. Análisis de las diferencias de sexo

Finalmente, en el cuarto estudio que conforma la presente tesis se pudieron observar **diferencias en la respuesta analgésica entre sexos**, principalmente **debido a una peor tolerabilidad y un mayor uso de recursos hospitalarios** en el grupo de las **mujeres**, siendo esto aún más acentuado en mujeres del grupo OXN,

las cuales requirieron mayor DEMD, más visitas a urgencias, ingresos hospitalarios, cambios de prescripción y refirieron un mayor número de EA en comparación con los hombres del mismo grupo o los grupos TAP y OOP.

También se encontró **diferencias de edad entre sexos**, no solo a un posible retraso diagnóstico de DCNO de tres años, sino también en mujeres del grupo OXN se observó una **tasa de prescripción del doble de benzodiazepinas y un menor uso de pregabalina** frente a los hombres del mismo grupo. Estos resultados junto con otras variables clínicas (etiología del dolor, variables psiquiátricas y otras comorbilidades, o uso de medicamentos concomitantes), podrían ayudar a una mejor comprensión de la naturaleza de estas diferencias y, por tanto, a diseñar estrategias de salud más individualizadas. Por ello, cabe destacar el retraso detectado de tres años en el diagnóstico en el grupo de mujeres en comparación con el de los hombres, junto con una mayor tasa de visitas al servicio de urgencias y frecuentación hospitalaria en los tres grupos de tratamiento, lo cual podría ser debido al retraso diagnóstico en el grupo femenino ^{98,134} fundamentado en diversos sesgos de género y de estereotipos ^{209,210}.

Esta situación da lugar a consecuencias que afectan a la calidad de vida y que provocan un **sobrecoste en el sistema de salud** ¹³⁵, ya que por ejemplo, estas diferencias entre sexos podrían ocasionar el **aumento del consumo de benzodiazepinas** por parte de las mujeres, sobre todo en el grupo OXN. Esto es algo que debería tenerse en cuenta en estudios posteriores, así como la prescripción conjunta de opioides y benzodiazepinas en pacientes con condiciones de alto riesgo ²¹¹. Ya que el consumo de benzodiazepinas está creciendo en toda Europa y especialmente en España, que es el país con una mayor tasa de consumo legal de Europa ²¹², siendo las benzodiazepinas el tercer fármaco más prescrito en 2017 en España ²¹³. En el caso del grupo OXN, el uso de ansiolíticos se correlacionó con un aumento de la intensidad del dolor. Estas diferencias entre sexos respecto a la prescripción de medicamentos, principalmente debidas al grupo OXN, puede desempeñar un papel importante en el control del dolor y deben analizarse desde una perspectiva de género ²¹⁴.

Teniendo todo esto en cuenta, estos hallazgos deben abordarse desde diferentes perspectivas: psicológica, social y comunicativa ²¹⁵, incluyendo la influencia del lenguaje y los estilos comunicativos de los/las pacientes a lo largo de la terapia ²¹⁶.

Diferencias en la efectividad y tolerabilidad

Según estudios previos, los **opioides de nueva generación** muestran una **mayor efectividad** que los opioides usados habitualmente en las unidades del dolor ^{217,218}. En nuestro caso, se observaron mejoras clínicamente significativas en el alivio del dolor en los grupos TAP y OXN, que lograron una frecuencia menor de dolor “extremadamente intenso” en comparación con los/las pacientes del grupo OOP. Entre mujeres y hombres, por el contrario, no se observaron diferencias significativas en el alivio del dolor, aunque en estudios presentes en la literatura se ha podido identificar diferencias entre ambos sexos, donde las mujeres suelen referirse a su dolor como menos intenso cuando se evalúa con escalas Likert, mientras que los hombres se identifican su dolor con intensidades mayores ²¹⁹.

Respecto al perfil de seguridad, nuestros datos reflejaron un **peor patrón de tolerabilidad en el grupo OXN**, especialmente en mujeres, lo cual podría ser debido a la mayor DEMD observada en este grupo en comparación con los otros. En general también, se observó un **mayor número de EA en las mujeres** excepto en aquellos relacionados con la esfera sexual, lo cual sigue la línea previa observada en la literatura ^{105,157,175,220}. Así pues, las mujeres reportaron un mayor número de **problemas gastrointestinales y del sistema nervioso** en comparación con los hombres, lo cual puede conducir a una mayor frecuentación hospitalaria, tal y como se observa en este estudio. Hay varios factores que pueden influir en estas diferencias entre sexos ^{221,222}, como la regulación provocada por las hormonas ²²³, un patrón diferente de prescripción entre sexos y otras cuestiones de

género ^{224,225}, que lamentablemente hoy en día todavía pasan desapercibidas ⁹⁸. Además, las diferencias entre hombres y mujeres respecto a los EA de la esfera sexual no hacen más que destacar la necesidad de introducir este componente en la evaluación de la seguridad del tratamiento analgésico ^{26,226}.

Este peor perfil de seguridad en el grupo OXN también se vio reflejado en el grupo de los hombres, los cuales no refirieron solamente más EA en comparación con los hombres de los grupos TAP y OOP, sino también cambios de prescripción. Del mismo modo, las mujeres del grupo OXN visitaron con mayor frecuencia el departamento de urgencias debido al dolor en comparación con los hombres del mismo grupo, y refirieron una mayor tasa de cambio de prescripción que el grupo TAP. Estos podrían atribuirse al mayor número de EA ²²⁷⁻²²⁹ o a las diferencias en la prescripción de medicamentos, como la mayor tasa de benzodiazepinas o menor de pregabalina, en comparación con los hombres del grupo OXN. Por ello, **el sexo debe ser un factor a tener en cuenta en el tratamiento del dolor**, así como en su manejo, entendiendo la experiencia y emociones del/de la paciente según sus características.

5.4. Limitaciones y fortalezas comunes

En primer lugar, los estudios que conforman la presente tesis presentan una serie de **debilidades**, ya que como se ha reconocido anteriormente, en la selección de pacientes se ha producido un sesgo observacional, lo que puede limitar las conclusiones establecidas en los estudios. Además, dada la naturaleza observacional de los trabajos elaborados, no se puede asociar causalidad. Aunque el marco de la población es amplio, así como el tiempo de seguimiento y con un tamaño muestral adecuado. También es cierto que la mayor parte de los/as pacientes no estaban medicados solamente con un fármaco opioide, sino también con medicación coadyuvante contra el dolor y medicamentos contra otras patologías para las que los/as pacientes también recibían tratamiento. Este hecho puede ser un factor de confusión, sobre todo a nivel de seguridad, ya que algunos EA notificados podrían ser provocados por esta medicación y no por los opioides. En esta situación, estos factores podrían haber influido en la aparición de los efectos secundarios registrados o en la pérdida de adherencia al tratamiento, lo cual debería de incluirse en futuros estudios para analizar su posible influencia sobre estas variables ^{166,169}. Finalmente, no se analizaron patologías previas no relacionadas con el dolor, además de condiciones como la obesidad, la cual puede influir en la farmacocinética de los medicamentos, pudiendo influir en la dosis o la respuesta del/de la paciente al fármaco.

Por otra parte, la asignación del tratamiento no es aleatoria, lo que conlleva que la estimación de la causalidad sea sesgada y, en consecuencia, que pacientes tratados/as o no difieran no solo en el tratamiento que reciben sino también en las características basales pudiendo generar sesgos de confusión. El personal sanitario determina el tipo de tratamiento en función de las características que presenta el/la paciente. Como se señaló anteriormente, no se controlan factores importantes como la duración del dolor, el tipo de dolor/diagnóstico y factores psicosociales, lo cual debería ser abordado en estudios posteriores. Además, el diagnóstico de DCNO se hizo siguiendo rutinas clínicas y según el criterio del facultativo, pero no con otras medidas objetivas. Esto puede nublar potencialmente la comprensión de que tipos de medicación coadyuvante, como la duloxetina o la pregabalina, podrían ser usados de forma apropiada. Además, podría suponer un sesgo influenciado por otras variables, como las sociodemográficas, que pueden incluso llegar a ser más importantes que el dolor ¹⁶⁶.

En segundo lugar, para estos estudios se utilizaron muestras de conveniencia de pacientes que acudían a la UDO. Esto puede afectar a la representatividad de la población total en esta muestra, especialmente en los posibles genotipos en el estudio TAPTAR, o como se pudo observar, se obtuvo un mayor número de mujeres en el estudio, lo cual puede condicionar la capacidad para detectar diferencias estadísticamente significativas y debe

de tenerse en cuenta para futuros estudios. También debe mencionarse que el número de sujetos estudiado suele ser relativamente pequeño, sobre todo en los estudios código: EXTREMADOL y DOLETIC. Esto puede comprometer la capacidad de detectar diferencias significativas entre los diferentes grupos como se ha mencionado anteriormente.

Además, en el estudio código: DOLETIC cabe destacar que un mayor alivio del dolor debido a la medicación podría sesgar la comunicación entre el médico y el paciente. De esta forma, una menor intensidad del dolor podría mejorar la comunicación entre ambos y paralelamente adulterar los resultados del cuestionario que analiza la relación entre el médico y el paciente.

Sin embargo, cabe destacar que los trabajos que conforman la presente tesis presentan también diferentes **fortalezas**. En primer lugar, son estudios realizados en el mundo real, es decir, en un ambiente hospitalario y con pacientes que acuden de manera rutinaria para tratar su dolor y recibir tratamiento. Esto permite valorar las percepciones e impresiones reales de pacientes tratados por un equipo interprofesional y multidisciplinar. Así este hecho es de gran valor, ya que en el ambiente en el que se desarrollan los estudios no se controlaban las condiciones ni las acciones de los/as pacientes en su día a día, a diferencia de la mayoría de los ensayos clínicos, lo cual aporta gran solidez a las conclusiones obtenidas en estos estudios. Por otro lado, el uso de una muestra de mayor tamaño y realizar un estudio longitudinal en lugar de transversal mejoraría los resultados en estudios futuros, pudiendo aportar datos más fiables al respecto. También cabe destacar que hemos utilizado el cuestionario GPSq en estudios previos en diferentes poblaciones con dolor de nuestra unidad, obteniendo resultados óptimos y con un bajo coste de recursos económicos y materiales^{93,175}. Además, tras los resultados obtenidos se abre un abanico de posibilidades para profundizar aún más en las líneas de investigación que se presentan.

En un futuro se podría hacer un análisis predictivo para esclarecer cuál será la respuesta del/de la paciente al tratamiento tanto en términos de efectividad como de seguridad. Esto permitiría conseguir una mejor respuesta terapéutica y resultados positivos para el/la paciente en un menor tiempo y mejorar su calidad de vida. Además, el análisis de factores como la genética y el sexo van en línea con los principios de la medicina de precisión, adaptar el tratamiento al paciente. En este sentido, el análisis del sexo también supone una fortaleza de los trabajos expuestos en esta tesis. Así pues, entre las fortalezas de la presente tesis hallaríamos el análisis de los factores de cada individuo que pueden condicionar la respuesta terapéutica en el mundo real.

5.5. Líneas futuras

5.5.1. Punto de corte GPSq e impacto de la “utilidad”

El estudio con código: EXTREMADOL ha servido para comprobar la validez y fiabilidad del cuestionario GPSq en un ámbito clínico, por ello, se ha registrado el cuestionario GPSq en el portal de innovación del instituto ISABIAL para que todo especialista interesado pueda acceder a él y solicitar su uso (Anexo 3). También cabe destacar su inclusión en las *Recomendaciones para la funcionalidad en pacientes con dolor crónico*, documento elaborado por Grünenthal Pharma S.A. (Anexo 3). Siguiendo esta línea de investigación, se pretende establecer un punto de corte de la escala que permita determinar el estado de salud general del paciente. Para ello, se otorgó una beca ISABIAL de estancias para realizar una estancia en la universidad de Goteburgo con el fin de profundizar en este aspecto (código: SESGENgot). Actualmente se ha elaborado un manuscrito que se encuentra en fase de publicación donde se establece el punto de corte de dicho cuestionario. Se ha solicitado otra beca de investigación

(IP **Jordi Barrachina**) en la actual convocatoria intramural 2022/2023 que incluye a una colaboradora de Atención Primaria y un residente médico de farmacología clínica.

Además, se está llevando a cabo un estudio en colaboración con la Universidad de Gotemburgo (Dra. Anna Ekman Grumbi) y el Hospital de Albacete (Dr. Pardo y Dra. Sevilla) con los/as pacientes de este estudio para evaluar la influencia de estos tratamientos sobre el estado de salud evaluado con la escala EQ-5D-3L en pacientes tratados con TAP y OXN y evaluar su utilidad y viabilidad económica. Esto se pudo llevar a cabo gracias a una beca de estancias de la Fundación ISABIAL (año 2021) y el Colegio de Médicos de Alicante (año 2022) bajo el título "Becas Colegio de Médicos de Alicante para Formación de Médicos Especialistas Senior 2021".

5.5.2. Plataforma Farmacogenética Aplicada Investigación – ISABIAL

En esta línea, se está desarrollando actualmente el estudio SESGEN, el cual se basa en el manejo clínico de la población con dolor crónico, según el resultado de los análisis epigenéticos y genotipado de ciertos genes diana. Según los resultados del estudio junto con otros anteriormente realizados, podrían ayudar a mejorar el manejo clínico del paciente, ajustando la medicación del paciente según sus características y prevenir EA que podrían conducir a consultas en urgencias o ingresos hospitalarios, con el impacto negativo tanto sanitario, económico como social que ello supone.

En este sentido, en el año 2020 se otorgó una beca ICI para la implementación de las ómicas en la atención del dolor incluyendo el sexo como factor a tener en cuenta, es decir, realizando análisis farmacocinéticos, epigenéticos y metabolómicos, dando lugar a la redacción de tres manuscritos en fase de publicación y un TFM en el año 2021-2022 y una tesis doctoral en curso. Además, en los próximos años se pretende establecer una plataforma de farmacogenética en ISABIAL-HGUA con el fin de realizar análisis genéticos a demanda de los marcadores farmacogenéticos que establezcan las guías clínicas, colaborando con el Instituto de Investigación de la Fe (epigenética, Dr. Juan Sandoval) y la Universidad de Roma (farmacocinética, Dra. Laura Mercolini).

5.5.3. Interacción sexo/género

Finalmente, se pretende realizar estudios posteriores para profundizar y conocer mejor el papel que desempeñan tanto el género como el sexo como predictores de la respuesta analgésica, así como analizar si existen diferencias entre hombres y mujeres en nuestra población de dolor, tanto a nivel de respuesta frente al tratamiento, como su percepción frente al dolor. Esta línea de investigación ha dado lugar en el año 2022 a un TFG en el grado de medicina. Además, se pretende colaborar en este sentido con la Universidad de Goteburgo para analizar la influencia del sexo/género gracias a la beca concedida por ISABIAL en el año 2022. También en este sentido, se ha solicitado una beca a la fundación Grifols para analizar la mejora de la equidad y una beca FIS para analizar la innovación de la atención sanitaria del dolor teniendo en cuenta el género del paciente.

6. Conclusiones

1. La validez del cuestionario GPSq quedó probada al correlacionarse con las medidas estándar respectivas en escalas ya validadas. Asimismo, se confirmó la fiabilidad del GPSq a través de los resultados del análisis de consistencia interna y de consistencia temporal, indicativos de una alta homogeneidad de los ítems.
2. La alianza terapéutica implica una toma de decisiones conjunta y un vínculo afectivo entre el profesional médico y su paciente, pudiendo tener efectos beneficiosos en los resultados de la intervención, en términos de intensidad del dolor y calidad de vida. La mejora de las habilidades comunicacionales es un factor contextual modificable, que podría mejorar la calidad de la atención brindada y una ayuda para inducir la adherencia al tratamiento.
3. Los opioides de nueva generación, TAP y OXN, produjeron un mayor alivio del dolor en comparación con los opioides tradicionales. Sin embargo, en este contexto, OXN se asoció con una peor tolerabilidad debido a un mayor número de EA, uso de recursos hospitalarios y visitas a urgencias en comparación con los otros opioides.
4. Se observaron diferencias en el perfil de seguridad entre los opioides de nueva generación en función del genotipo *COMT* y *OPRM1*. Se encontró una mayor frecuencia de eritema y vómitos, en pacientes tratados con OXN, especialmente en el grupo de las mujeres.
5. Se observaron diferencias por sexo con una mayor edad media en las mujeres, que recibían un 10% más de prescripciones de benzodiazepinas, frente a los hombres. Además, en ellas se observó un mayor número de EA y un 8% más de visitas a urgencias por su dolor en comparación con los hombres. En ellos, en cambio, se observó una mayor frecuencia de EA de la esfera sexual y de prescripción de pregabalina. Por lo que estas diferencias deben ser analizadas en profundidad, teniendo en cuenta la interacción del sexo con el género.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonica JJ. Evolution and current status of pain programs. *J Pain Symptom Manage*. 1990;5(6):368-374. doi:10.1016/0885-3924(90)90032-F
2. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. *Pain*. 2004;112(3):372-380. doi:10.1016/J.PAIN.2004.09.019
3. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. Published online 2006. doi:10.1016/j.ejpain.2005.06.009
4. European Commission. *EUROBAROMETER: MENTAL HEALTH – OCTOBER 2010*; 2010.
5. St. Sauver JL, Warner DO, Yawn BP, et al. Why Patients Visit Their Doctors: Assessing the Most Prevalent Conditions in a Defined American Population. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(1):56-67. doi:10.1016/J.MAYOCP.2012.08.020
6. Langley PC, Ruiz-Iban MA, Tornero Molina J, De Andrés J, González-Escalada Castellón JR. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *J Med Econ*. 2011;14(3):367-380. doi:10.3111/13696998.2011.583303
7. Sánchez Jiménez J, Tejedor Varillas A, Carrascal Garrido R, et al. *LA ATENCIÓN AL PACIENTE CON DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO (DCNO) EN ATENCIÓN PRIMARIA (AP) DOCUMENTO DE CONSENSO*; 2017.
8. Hutchinson K, Moreland AME, de C Williams AC, Weinman J, Horne R. Exploring beliefs and practice of opioid prescribing for persistent non-cancer pain by general practitioners. *Eur J Pain*. 2007;11(1):93. doi:10.1016/J.EJPAIN.2006.01.003
9. Kadiev E, Patel V, Rad P, et al. Role of pharmacogenetics in variable response to drugs: Focus on opioids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. Published online 2008. doi:10.1517/17425255.4.1.77
10. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. *Clin Pharmacol Ther*. Published online 2007. doi:10.1038/sj.cpt.6100095
11. Ballina J, Carmona L, Laffon A, Grupo de Estudio EPISER. Impacto del consumo de AINE en la población general española. Resultados del estudio EPISER. *Rev Española Reumatol*. 2002;29(7):337-342.
12. Pérez C, Margarit C, Serrano M, survey on behalf of the S group of CP patient. Survey of European patients assessing their own noncancer chronic pain: results from Spain. <https://doi.org/10.1185/030079952013787978>. 2013;29(6):643-651. doi:10.1185/03007995.2013.787978
13. Dansie EJ, Turk DC. Assessment of patients with chronic pain. *Br J Anaesth*. Published online 2013. doi:10.1093/bja/aet124
14. Kantae V, Krekels EHJ, Esdonk MJV, et al. Integration of pharmacometabolomics with pharmacokinetics and pharmacodynamics: towards personalized drug therapy. *Metabolomics*. 2017;13(1). doi:10.1007/S11306-016-1143-1
15. Sociedad Española del Dolor. *Declaración Del Escorial Sobre El Dolor*; 2015.
16. López-Soriano F, Lajarín B, Rivas-López FA, Bernal L, Jiménez-García MP. Situación actual de las unidades del dolor crónico en la Región de Murcia. *Rev la Soc Española del Dolor*. 2011;18(1):12-20.
17. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1147-1161. doi:10.1007/S00228-008-0553-Z
18. Gibson TP. Renal disease and drug metabolism: an overview. *Am J Kidney Dis*. 1986;8(1):7-17. doi:10.1016/S0272-6386(86)80148-2
19. Regårdh CG. Factors contributing to variability in drug pharmacokinetics. IV. Renal excretion. *J Clin Hosp Pharm*. 1985;10(4):337-349. doi:10.1111/J.1365-2710.1985.TB00932.X
20. Le J. Drug Absorption - Clinical Pharmacology - MSD Manual Professional Edition. MSD Manual Professional Version. Published September 2022. Accessed October 4, 2022. <https://www.msmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-absorption>
21. Bermejo M, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universitat de València. Monitorización de fármacos. Accessed July 25, 2022. <https://www.uv.es/~mbermejo/Monitorizacion>
22. Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: *Handbook of Pain Assessment, 3rd Ed*. The Guilford Press; 2011:19-44.
23. Sociedad Española del Dolor. Herramientas y apps · Sociedad Española del Dolor. Accessed June 2, 2022. <https://www.sedolor.es/profesionales-y-formacion/herramientas-apps/>
24. Hasson D, Arnetz BB. Validation and Findings Comparing VAS vs. Likert Scales for Psychosocial Measurements. *Int Electron J Health Educ*. Published online 2005.
25. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Carteras Tecnológicas | ISABIAL. Published 2022. Accessed August 16, 2022. <https://isabial.es/innovacion-resultado/cartera-tecnologica/>

26. Ajo R, Segura A, Inda M del M, et al. Opioids Increase Sexual Dysfunction in Patients With Non-Cancer Pain. *J Sex Med.* 2016;13(9):1377-1386. doi:10.1016/J.JSXM.2016.07.003
27. Ajo R, Segura A, Inda M del M, et al. Erectile dysfunction in patients with chronic pain treated with opioids. *Med Clin (Barc).* 2017;149(2):49-54. doi:10.1016/J.MEDCLI.2016.12.038
28. Planelles B, Margarit C, Ajo R, et al. Health benefits of an adverse events reporting system for chronic pain patients using long-term opioids. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019;63(2):248-258. doi:10.1111/aas.13243
29. Muriel J, Margarit C, Barrachina J, et al. Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124(4):439-448. doi:10.1111/bcpt.13155
30. Muriel J, Margarit C, Planelles B, et al. OPRM1 influence on and effectiveness of an individualized treatment plan for prescription opioid use disorder patients. *Ann N Y Acad Sci.* Published online 2018. doi:10.1111/nyas.13735
31. World Health Organization. *Rational Use of Drugs - Conference of Experts.*; 1984.
32. Ardito R, Rabellino D. Therapeutic Alliance and Outcome of Psychotherapy: Historical Excursus, Measurements, and Prospects for Research. *Front Psychol.* 2011;2. doi:10.3389/fpsyg.2011.00270
33. Bascuñán R ML. Cambios en la relación médico-paciente y nivel de satisfacción de los médicos. *Rev Med Chil.* Published online 2005. doi:10.4067/s0034-98872005000100002
34. Verlinde E, De Laender N, De Maesschalck S, Deveugele M, Willems S. The social gradient in doctor-patient communication. *Int J Equity Health.* Published online 2012. doi:10.1186/1475-9276-11-12
35. Rosser BA, McCracken LM, Velleman SC, Boichat C, Eccleston C. Concerns about medication and medication adherence in patients with chronic pain recruited from general practice. *Pain.* Published online 2011. doi:10.1016/j.pain.2011.01.053
36. Bethea AR, Acosta MC, Haller DL. Patient versus therapist alliance: Whose perception matters? *J Subst Abuse Treat.* Published online 2008. doi:10.1016/j.jsat.2007.09.007
37. Zhong ZJ, Nie J, Xie X, Liu K. How Medic–Patient Communication and Relationship Influence Chinese Patients' Treatment Adherence. *J Health Commun.* Published online 2019. doi:10.1080/10810730.2018.1561768
38. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain.* Published online 2005. doi:10.1016/j.pain.2004.09.012
39. Vowles KE, Thompson M. The patient-provider relationship in chronic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16(2):133-138. doi:10.1007/S11916-012-0244-4
40. Clarke A, Martin D, Jones D, et al. "I try and smile, I try and be cheery, I try not to be pushy. I try to say 'I'm here for help' but I leave feeling... worried": a qualitative study of perceptions of interactions with health professionals by community-based older adults with chronic pain. *PLoS One.* 2014;9(9). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0105450
41. Toye F, Seers K, Allcock N, et al. Patients' experiences of chronic non-malignant musculoskeletal pain: a qualitative systematic review. *Br J Gen Pract.* 2013;63(617). doi:10.3399/BJGP13X675412
42. Buchman DZ, Ho A, Illes J. You Present like a Drug Addict: Patient and Clinician Perspectives on Trust and Trustworthiness in Chronic Pain Management. *Pain Med.* 2016;17(8):1394-1406. doi:10.1093/PM/PNV083
43. Toye F, Seers K, Tierney S, Barker KL. A qualitative evidence synthesis to explore healthcare professionals' experience of prescribing opioids to adults with chronic non-malignant pain. *BMC Fam Pract.* 2017;18(1). doi:10.1186/S12875-017-0663-8
44. Kelley JM, Kraft-Todd G, Schapira L, Kossowsky J, Riess H. The influence of the patient-clinician relationship on healthcare outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0094207
45. Varela Rodríguez C. Influencia de los factores contextuales sobre la intervención terapéutica en el paciente con dolor crónico. Published online September 2021.
46. Hojat M, Gonnella JS, Nasca TJ, Mangione S, Vergare M, Magee M. Physician empathy: definition, components, measurement, and relationship to gender and specialty. *Am J Psychiatry.* 2002;159(9):1563-1569. doi:10.1176/APPI.AJP.159.9.1563
47. Derksen F, Bensing J, Lagro-Janssen A. Effectiveness of empathy in general practice: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2013;63(606). doi:10.3399/BJGP13X660814
48. Tait RC. Empathy: necessary for effective pain management? *Curr Pain Headache Rep.* 2008;12(2):108-112. doi:10.1007/S11916-008-0021-6
49. Matthias MS, Parpart AL, Nyland KA, et al. The patient-provider relationship in chronic pain care: providers' perspectives. *Pain Med.* 2010;11(11):1688-1697. doi:10.1111/J.1526-4637.2010.00980.X
50. Cánovas L, Carrascosa AJ, García M, et al. Impact of Empathy in the Patient-Doctor Relationship on Chronic Pain Relief and Quality of Life: A Prospective Study in Spanish Pain Clinics. *Pain Med.* 2018;19(7):1304-1314. doi:10.1093/PM/PNX160

51. *Estrategia En Cuidados Paliativos Del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2010-2014.*; 2011.
52. Phillips R, Hazell L, Sauzet O, Cornelius V. Analysis and reporting of adverse events in randomised controlled trials: a review. *BMJ Open*. 2019;9(2):e024537. doi:10.1136/BMJOPEN-2018-024537
53. Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS-CIMA). *Utilización de Medicamentos Opioides En España.*; 2022.
54. Suzuki J, El-Haddad S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend*. 2017;171:107-116. doi:10.1016/J.DRUGALCDEP.2016.11.033
55. Shulman M, Wai JM, Nunes E V. Buprenorphine Treatment for Opioid Use Disorder: An Overview. *CNS Drugs*. 2019;33(6):567. doi:10.1007/S40263-019-00637-Z
56. Caputi FF, Nicora M, Simeone R, Candeletti S, Romualdi P. Tapentadol: an analgesic that differs from classic opioids due to its noradrenergic mechanism of action. *Minerva Med*. 2019;110(1):62-78. doi:10.23736/S0026-4806.18.05909-8
57. Leppert W, Zajackowska R, Wordliczek J. The role of oxycodone/naloxone in the management of patients with pain and opioid-induced constipation. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(5):511-522. doi:10.1080/14656566.2018.1561863
58. Kelly E. Efficacy and ligand bias at the μ -opioid receptor. *Br J Pharmacol*. 2013;169(7):1430. doi:10.1111/BPH.12222
59. Keller GA. *La Variabilidad Interindividual En La Respuesta Farmacológica. Capítulo Dentro de La Obra "Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia."* (Papale RM, Schiaffino S, García-Darderes MG, eds.). Ediciones Farmacológicas; 2018.
60. Benjeddou M, Peiró AM. Pharmacogenomics and prescription opioid use. *Pharmacogenomics*. 2021;22(4):235-245. doi:10.2217/PGS-2020-0032
61. Rodrigo Royo MD. ¿Todos los opioides son iguales? ¿Tienen todos la misma eficacia y ocasionan idénticos efectos secundarios? ¿Se pueden intercambiar? *Rev la Soc Española del Dolor*. 2010;17(2):67-68. doi:10.1016/S1134-8046(10)70011-2
62. Marcela Barranco Garduño L, Carlos Neri Salvador J, León Molina H, et al. la farmacocinética poblacional y su importancia en la terapéutica. *Med Interna México*. 2011;27(4):370-377.
63. Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(1):87-96. doi:10.1038/SJ.CLPT.6100226
64. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(2):71-87. doi:10.2165/11318100-000000000-00000
65. Kozyra M, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Rare genetic variants in cellular transporters, metabolic enzymes, and nuclear receptors can be important determinants of interindividual differences in drug response. *Genet Med*. 2017;19(1):20-29. doi:10.1038/GIM.2016.33
66. Lauschke VM, Milani L, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic Biomarkers for Improved Drug Therapy-Recent Progress and Future Developments. *AAPS J*. 2017;20(1). doi:10.1208/S12248-017-0161-X
67. Lesko L, Woodcock J. Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: a regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(9):763-769. doi:10.1038/NRD1499
68. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1105-1121. doi:10.1002/PHAR.1986
69. Branford R, Dronney J, Ross J. Opioid genetics: the key to personalized pain control? *Clin Genet*. 2012;82(4):301-310. doi:10.1111/J.1399-0004.2012.01923.X
70. Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(4):888-896. doi:10.1002/CPT.2149
71. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Guidelines – CPIC. CPIC Guidelines. Published March 26, 2021. Accessed November 4, 2022. <https://cpicpgx.org/guidelines/>
72. Erdo F, Krajcsi P. Age-Related Functional and Expressional Changes in Efflux Pathways at the Blood-Brain Barrier. *Front Aging Neurosci*. 2019;11(JUL). doi:10.3389/FNAGI.2019.00196
73. Proyecto Medea – Medicina Personalizada utiliza la información genética para optimizar la prescripción. Accessed October 18, 2021. <http://www.proyectomedea.es/>
74. Matic M, De Wildt SN, Tibboel D, Van Schaik RHN. Analgesia and opioids: A pharmacogenetics shortlist for implementation in clinical practice. *Clin Chem*. Published online 2017. doi:10.1373/clinchem.2016.264986
75. Smith D, Weitzel K, Eelsey A, et al. CYP2D6-guided opioid therapy improves pain control in CYP2D6 intermediate and poor metabolizers: a pragmatic clinical trial. *Genet Med*. 2019;21(8):1842-1850. doi:10.1038/S41436-018-0431-8
76. Agarwal D, Udoji MA, Trescot A. Genetic Testing for Opioid Pain Management: A Primer. *Pain Ther*. 2017;6(1):93.

doi:10.1007/S40122-017-0069-2

77. Ruano G, Kost JA. Fundamental Considerations for Genetically-Guided Pain Management with Opioids Based on CYP2D6 and OPRM1 Polymorphisms - PubMed. *Pain Physician*. Published online November 2018:611-621.
78. Ministerio de Ciencia e Innovación. *INFRAESTRUCTURA DE MEDICINA DE PRECISIÓN ASOCIADA A LA CIENCIA Y LA TECNOLOGIA - IMPACT PLAN ESTRATÉGICO.*; 2021.
79. Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica. Accessed October 19, 2022. <https://seff.es/>
80. Liu S, Kang WJ, Abrimian A, et al. Alternative Pre-mRNA Splicing of the Mu Opioid Receptor Gene, OPRM1: Insight into Complex Mu Opioid Actions. *Biomolecules*. 2021;11(10). doi:10.3390/BIOM11101525
81. Klepstad P, Rakvåg T, Kaasa S, et al. The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(10):1232-1239. doi:10.1111/J.1399-6576.2004.00517.X
82. Bond C, LaForge K, Tian M, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(16):9608-9613. doi:10.1073/PNAS.95.16.9608
83. Wu W, Wang Y, Fang Y, Zhou H. Polymorphism of the micro-opioid receptor gene (OPRM1 118A>G) affects fentanyl-induced analgesia during anesthesia and recovery. *Mol Diagn Ther*. 2009;13(5):331-337. doi:10.1007/BF03256337
84. Zhang W, Chang YZ, Kan QC, et al. Association of human μ -opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia*. 2010;65(2):130-135. doi:10.1111/J.1365-2044.2009.06193.X
85. 1000 Genomes | A Deep Catalog of Human Genetic Variation. Accessed October 17, 2021. <https://www.internationalgenome.org/>
86. Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC. The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons. *Mol Psychiatry* 2006 115. 2006;11(5):446-458. doi:10.1038/sj.mp.4001808
87. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet*. 2005;14(1):135-143. doi:10.1093/hmg/ddi013
88. Kambur O, Männistö PT. Catechol-O-Methyltransferase and pain. In: *International Review of Neurobiology*. Vol 95. Academic Press Inc.; 2010:227-279. doi:10.1016/B978-0-12-381326-8.00010-7
89. Zubieta J, Heitzeg M, Smith Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003;299(5610):1240-1243. doi:10.1126/SCIENCE.1078546
90. Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvåg T, et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain*. 2007;130(1-2):25-30. doi:10.1016/J.PAIN.2006.10.023
91. Canadian Institutes of Health Research. *SCIENCE IS BETTER WITH SEX AND GENDER. Strategic Plan 2018-2023.*; 2018.
92. Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, et al. Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):184-189. doi:10.4415/ANN_16_02_09
93. Planelles B, Margarit C, Inda M del M, et al. Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management. *Pharmacogenomics J*. Published online 2020. doi:10.1038/s41397-019-0118-9
94. Traub RJ, Ji Y. Sex differences and hormonal modulation of deep tissue pain. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(4):350-366. doi:10.1016/j.yfrne.2013.07.002
95. Ruiz-Cantero MT, Verdú-Delgado M. Sesgo de género en el esfuerzo terapéutico. *Gac Sanit*. 2004;18(4):118-125.
96. Blasco-Blasco M, Ruiz-Cantero MT, Juárez-Herreray Cairo LA, Jovaní V, Pascual E. Sex and Gender Interactions in the Lives of Patients with Spondyloarthritis in Spain: A Quantitative-qualitative Study. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1429-1435. doi:10.3899/JRHEUM.170128
97. The Lancet. Gender Equality, Norms, and Health. The Lancet. Published May 30, 2019. Accessed October 6, 2022. <https://www.thelancet.com/series/gender-equality-norms-health>
98. Ruiz-Cantero MT, Verdú-Delgado M. Sesgo de género en el esfuerzo terapéutico. *Gac Sanit*. Published online 2004. doi:10.1157/13062260
99. Lenhart S. Gender discrimination: a health and career development problem for women physicians . *J Am Med Womens Assoc*. 1993;48:155-159.
100. Dueñas M, Salazar A, Ojeda B, et al. A nationwide study of chronic pain prevalence in the general spanish population: identifying clinical subgroups through cluster analysis. *Pain Med*. 2015;16(4):811-822. doi:10.1111/PME.12640
101. Kiely KM, Brady B, Byles J. Gender, mental health and ageing. *Maturitas*. 2019;129:76-84. doi:10.1016/J.MATURITAS.2019.09.004

102. Bewley S, McCartney M, Meads C, Rogers A. Sex, gender, and medical data. *BMJ*. 2021;372. doi:10.1136/BMJ.N735
103. Samulowitz A, Gremyr I, Eriksson E, Hensing G. "Brave Men" and "Emotional Women": A Theory-Guided Literature Review on Gender Bias in Health Care and Gendered Norms towards Patients with Chronic Pain. *Pain Res Manag*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/6358624
104. Jaworska S, Ryan K. Gender and the language of pain in chronic and terminal illness: A corpus-based discourse analysis of patients' narratives. *Soc Sci Med*. Published online 2018. doi:10.1016/j.socscimed.2018.09.002
105. Margarit C, Roca R, Inda MDM, et al. Gender Bias and Genotype Influence on Opioid Safety Profile in Chronic Low Back Pain. *Clin J Pain*. Published online 2020. doi:10.1097/AJP.0000000000000824
106. Muela I. Interacción del sexo y el género en la experiencia del dolor crónico no oncológico. Published online 2022.
107. Gomez A. Influencia de la Farmacogenética en el tratamiento del dolor crónico no oncológico con opioides: Análisis descriptivo e importancia del sexo. Published online 2022.
108. Richardson J, Holdcroft A. Gender differences and pain medication. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009;5(1):79-90. doi:10.2217/17455057.5.1.79
109. Sex, Hormones & Genetics Affect Brain's Pain Control System -- ScienceDaily. Accessed February 22, 2022. <https://www.sciencedaily.com/releases/2003/02/030219080552.htm>
110. Nag S, Mokha SS. Testosterone is essential for alpha(2)-adrenoceptor-induced antinociception in the trigeminal region of the male rat. *Neurosci Lett*. 2009;467(1):48-52. doi:10.1016/J.NEULET.2009.10.016
111. White HD, Robinson TD. A novel use for testosterone to treat central sensitization of chronic pain in fibromyalgia patients. *Int Immunopharmacol*. 2015;27(2):244-248. doi:10.1016/J.INTIMP.2015.05.020
112. Tong H, Maloney TC, Payne MF, et al. Processing of pain by the developing brain: Evidence of differences between adolescent and adult females. *Pain*. 2022;163(9):1777-1789. doi:10.1097/J.PAIN.0000000000002571
113. Sorge RE, Mapplebeck JCS, Rosen S, et al. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat Neurosci*. 2015;18(8):1081-1083. doi:10.1038/NN.4053
114. Colombo G, Cubero RJA, Kanari L, et al. A tool for mapping microglial morphology, morphOMICs, reveals brain-region and sex-dependent phenotypes. *Nat Neurosci* 2022 2510. 2022;25(10):1379-1393. doi:10.1038/s41593-022-01167-6
115. Pisanu C, Franconi F, Gessa GL, et al. Sex differences in the response to opioids for pain relief: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2019;148. doi:10.1016/J.PHRS.2019.104447
116. Loyd DR, Murphy AZ. The neuroanatomy of sexual dimorphism in opioid analgesia. *Exp Neurol*. 2014;259:57-63. doi:10.1016/J.EXPNEUROL.2014.04.004
117. Micevych PE, Rissman EF, Gustafsson JÅ, Sinchak K. Estrogen receptor-alpha is required for estrogen-induced mu-opioid receptor internalization. *J Neurosci Res*. 2003;71(6):802-810. doi:10.1002/JNR.10526
118. Rubin BR, Johnson MA, Berman JM, et al. Sex and chronic stress alter delta opioid receptor distribution within rat hippocampal CA1 pyramidal cells following behavioral challenges. *Neurobiol Stress*. 2020;13. doi:10.1016/J.YNSTR.2020.100236
119. Canada Health. *Canadian Alcohol and Drug Use Monitoring Survey* .; 2014.
120. Kaplovitch E, Gomes T, Camacho X, Dhalla IA, Mamdani MM, Juurlink DN. Sex Differences in Dose Escalation and Overdose Death during Chronic Opioid Therapy: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134550. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0134550
121. Bawor M, Bami H, Dennis BB, et al. Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2015;149:1-9. doi:10.1016/J.DRUGALCDEP.2015.01.038
122. Lopes GS, Bielinski S, Moyer AM, et al. Sex differences in type and occurrence of adverse reactions to opioid analgesics: A retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(6):e044157. doi:10.1136/BMJOPEN-2020-044157
123. Graziani M, Nisticò R. Gender difference in prescription opioid abuse: A focus on oxycodone and hydrocodone. *Pharmacol Res*. 2016;108:31-38. doi:10.1016/J.PHRS.2016.04.012
124. Anthony M, Lee KY, Bertram CT, et al. Gender and age differences in medications dispensed from a national chain drugstore. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008;17(5):735-743. doi:10.1089/JWH.2007.0731
125. Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, et al. The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(8):822-833. doi:10.1002/PDS.1592
126. Rodríguez-Lago I, Mesonero F, Hijos-Mallada G, et al. Self-medication with analgesics reported by patients with ulcerative colitis: An anonymous survey. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45(6):457-463. doi:10.1016/J.GASTROHEP.2021.07.009
127. Ailes EC, Dawson AD, Lind JN, et al. Opioid prescription claims among women of reproductive age--United States, 2008-2012 . *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* . 2015;64:37-41.

128. Riley JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*. 1998;74(2-3):181-187. doi:10.1016/S0304-3959(97)00199-1
129. Gerdle B, Björk J, Cöster L, Henriksson KG, Henriksson C, Bengtsson A. Prevalence of widespread pain and associations with work status: a population study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9. doi:10.1186/1471-2474-9-102
130. Zhang L, Losin EAR, Ashar YK, Koban L, Wager TD. Gender Biases in Estimation of Others' Pain. *J Pain*. 2021;22(9):1048-1059. doi:10.1016/J.JPAIN.2021.03.001
131. Prkachin KM, Berzins S, Mercer SR. Encoding and decoding of pain expressions: a judgement study. *Pain*. 1994;58(2):253-259. doi:10.1016/0304-3959(94)90206-2
132. Hoffmann DE, Tarzian AJ. The girl who cried pain: a bias against women in the treatment of pain. *J Law Med Ethics*. 2001;29(1):13-27. doi:10.1111/J.1748-720X.2001.TB00037.X
133. Chen EH, Shofer FS, Dean AJ, et al. Gender Disparity in Analgesic Treatment of Emergency Department Patients with Acute Abdominal Pain. *Acad Emerg Med*. 2008;15(5):414-418. doi:10.1111/J.1553-2712.2008.00100.X
134. Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(7):649-653. doi:10.1080/J.1600-0412.2003.00168.X
135. Tabach Apraiz A, Lorena Oyanadel M, Gutiérrez Espinoza H, et al. Estudio de correlación entre oportunidad diagnóstica y severidad del dolor en pacientes con fibromialgia que ingresan a la Unidad de Dolor Crónico No Oncológico en el Hospital Clínico San Borja Arriarán. *Rev la Soc Española del Dolor*. 2019;26(6):331-336. doi:10.20986/RESED.2019.3690/2018
136. Westergaard D, Moseley P, Sørup FKH, Baldi P, Brunak S. Population-wide analysis of differences in disease progression patterns in men and women. *Nat Commun* 2019 101. 2019;10(1):1-14. doi:10.1038/s41467-019-08475-9
137. Michael GE, Sporer KA, Youngblood GM. Women are less likely than men to receive prehospital analgesia for isolated extremity injuries. *Am J Emerg Med*. 2007;25(8):901-906. doi:10.1016/J.AJEM.2007.02.001
138. Hirsh AT, Hollingshead NA, Bair MJ, Matthias MS, Wu J, Kroenke K. The influence of patient's sex, race and depression on clinician pain treatment decisions. *Eur J Pain*. 2013;17(10):1569-1579. doi:10.1002/J.1532-2149.2013.00355.X
139. Hirsh AT, Hollingshead NA, Matthias MS, Bair MJ, Kroenke K. The influence of patient sex, provider sex, and sexist attitudes on pain treatment decisions. *J pain*. 2014;15(5):551-559. doi:10.1016/J.JPAIN.2014.02.003
140. McHugh RK, DeVito EE, Dodd D, et al. Gender differences in a clinical trial for prescription opioid dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2013;45(1):38-43. doi:10.1016/J.JSAT.2012.12.007
141. Niesters M, Dahan A, Kest B, et al. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. *Pain*. 2010;151(1):61-68. doi:10.1016/J.PAIN.2010.06.012
142. Jovaní V, Blasco-Blasco M, Ruiz-Cantero MT, Pascual E. Understanding How the Diagnostic Delay of Spondyloarthritis Differs Between Women and Men: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2017;44(2):174-183. doi:10.3899/JRHEUM.160825
143. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Accessed October 25, 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=200533>
144. Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B, et al. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (Tapentadol HCl): A novel μ -opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;323(1):265-276. doi:10.1124/jpet.107.126052
145. Tzschentke T, Jahnel U, Kogel B, et al. Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today (Barc)*. 2009;45(7):483-496. doi:10.1358/DOT.2009.45.7.1395291
146. Alcántara Montero A, Goicoechea García C. Designing safer opioids: atypical or «multigesic» opioids? *Semergen*. 2020;46(5):293-296. doi:10.1016/J.SEMERG.2020.05.007
147. Terlinden R, Kogel B, Englberger W, Tzschentke T. In vitro and in vivo characterization of tapentadol metabolites. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2010;32(1):31-37. doi:10.1358/MF.2010.32.1.1434165
148. Palexia SR prolonged release tablets - Summary of Product Characteristics . Published August 10, 2015. Accessed October 25, 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28373#gref>
149. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen L, Shen D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(5):461-479. doi:10.1016/J.CLPT.2006.01.009
150. Rasool MI, Bairam AF, Gohal SA, et al. Effects of the human SULT1A1 polymorphisms on the sulfation of acetaminophen, O-desmethylnaproxen, and tapentadol. *Pharmacol Reports*. 2019;71(2):257-265. doi:10.1016/J.PHAREP.2018.12.001
151. Kögel B, De Vry J, Tzschentke T, Christoph T. The antinociceptive and antihyperalgesic effect of tapentadol is partially retained in OPRM1 (μ -opioid receptor) knockout mice. *Neurosci Lett*. 2011;491(2). doi:10.1016/J.NEULET.2011.01.014

152. Leppert W, Zajackowska R, Wordliczek J. The role of oxycodone/naloxone in the management of patients with pain and opioid-induced constipation. <https://doi.org/10.1080/1465656620181561863>. 2019;20(5):511-522. doi:10.1080/14656566.2018.1561863
153. Huddart R, Clarke M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Oxycodone pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2018;28(10):230-237. doi:10.1097/FPC.0000000000000351
154. Cajanus K, Kaunisto MA, Tallgren M, Jokela R, Kalso E. How much oxycodone is needed for adequate analgesia after breast cancer surgery: effect of the OPRM1 118A>G polymorphism. *J pain*. 2014;15(12):1248-1256. doi:10.1016/J.JPAIN.2014.09.002
155. Zwisler ST, Enggaard TP, Mikkelsen S, et al. Lack of association of OPRM1 and ABCB1 single-nucleotide polymorphisms to oxycodone response in postoperative pain. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(2):234-242. doi:10.1177/0091270010397729
156. Kambur O, Kaunisto MA, Tikkanen E, Leal SM, Ripatti S, Kalso EA. Effect of catechol-o-methyltransferase-gene (COMT) variants on experimental and acute postoperative pain in 1,000 women undergoing surgery for breast cancer. *Anesthesiology*. 2013;119(6):1422-1433. doi:10.1097/ALN.0000000000000013
157. Lopes GS, Bielinski S, Moyer AM, et al. Sex differences in type and occurrence of adverse reactions to opioid analgesics: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(6). doi:10.1136/BMJOPEN-2020-044157
158. Barrachina J, Margarit C, Muriel J, et al. Oxycodone/naloxone versus tapentadol in real-world chronic non-cancer pain management: an observational and pharmacogenetic study. *Sci Rep*. 2022;12(1):10126. doi:10.1038/S41598-022-13085-5
159. Farmacogenética aplicada a la investigación - ISABIAL. 2022. Accessed October 11, 2022. <https://isabial.es/isabial/apoyo-cientifico-servicios-investigacion/farmacogenetica-aplicada-investigacion/>
160. Cohen. Applied Multiple Regression/Correlation Analysis for the Behavioral Sciences. *Appl Mult Regression/Correlation Anal Behav Sci*. Published online June 17, 2013. doi:10.4324/9780203774441
161. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-299. doi:10.1016/0304-3959(75)90044-5
162. Perez C, Galvez R, Huelbes S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):1-10. doi:10.1186/1477-7525-5-66/TABLES/5
163. Ferrari A, Baraldi C, Licata M, Rustichelli C. Polypharmacy Among Headache Patients: A Cross-Sectional Study. *CNS Drugs*. Published online 2018. doi:10.1007/s40263-018-0522-8
164. Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Sanz Rubiales Á. [How is an instrument for measuring health to be validated?]. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34(1):63-72. doi:10.4321/S1137-66272011000100007
165. Urrutia Egaña M, Barrios Araya S, Gutiérrez Núñez M, Mayorga Camus M. Optimal method for content validity [Métodos óptimos para determinar validez de contenido]. *Rev Cuba Educ Medica Super*. Published online 2015.
166. Sharma N, Chakrabarti S, Grover S. Gender differences in caregiving among family - caregivers of people with mental illnesses. *World J Psychiatry*. Published online 2016. doi:10.5498/wjp.v6.i1.7
167. Xiong C, Biscardi M, Nalder E, Colantonio A. Sex and gender differences in caregiving burden experienced by family caregivers of persons with dementia: A systematic review protocol. *BMJ Open*. Published online 2018. doi:10.1136/bmjopen-2018-022779
168. Perrin PB, Panyavin I, Morlett Paredes A, et al. A Disproportionate Burden of Care: Gender Differences in Mental Health, Health-Related Quality of Life, and Social Support in Mexican Multiple Sclerosis Caregivers. *Behav Neurol*. Published online 2015. doi:10.1155/2015/283958
169. Li QP, Mak YW, Loke AY. Spouses' experience of caregiving for cancer patients: A literature review. *Int Nurs Rev*. Published online 2013. doi:10.1111/inr.12000
170. Li Q, Loke AY. A spectrum of hidden morbidities among spousal caregivers for patients with cancer, and differences between the genders: A review of the literature. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(5):578-587. doi:10.1016/j.ejon.2013.01.007
171. Bharmal M, Thomas J. Comparing the EQ-5D and the SF-6D descriptive systems to assess their ceiling effects in the US general population. *Value Health*. 2006;9(4):262-271. doi:10.1111/J.1524-4733.2006.00108.X
172. Oppenheim D, Hartmann O, Dauchy S. [Doctor-patient relationship in oncology: how to prevent and solve some conflicts?]. *Bull Cancer*. 2008;95(1):27-32. doi:10.1684/BDC.2007.0475
173. Stavropoulou C. Non-adherence to medication and doctor-patient relationship: Evidence from a European survey. *Patient Educ Couns*. 2011;83(1):7-13. doi:10.1016/J.PEC.2010.04.039
174. Chan M, Fang H, Shah M. Factors affecting patient enablement in an Asian setting: a mixed methods study. *Singapore Med J*. Published online 2019. doi:10.11622/smedj.2019125
175. Muriel J, Margarit C, Barrachina J, et al. Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Published online 2019. doi:10.1111/bcpt.13155

176. Kinney M, Seider J, Beaty AF, Coughlin K, Dyal M, Clewley D. The impact of therapeutic alliance in physical therapy for chronic musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. *Physiother Theory Pract*. Published online 2018. doi:10.1080/09593985.2018.1516015
177. Manzoni ACT, de Oliveira NTB, Cabral CMN, Ricci NA. The role of the therapeutic alliance on pain relief in musculoskeletal rehabilitation: A systematic review. *Physiother Theory Pract*. Published online 2018. doi:10.1080/09593985.2018.1431343
178. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, et al. Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American society of interventional pain physicians (ASIPP) guidelines. *Pain Physician*. Published online 2017. doi:10.36076/ppj.2017.s92
179. Braš M, Dubravac J, Dorđević V, Pjevač N. Perception of communication between doctors and patients - On-line research among doctors in Croatia. *Psychiatr Danub*. Published online 2019.
180. Pinto RZ, Ferreira ML, Oliveira VC, et al. Patient-centred communication is associated with positive therapeutic alliance: a systematic review. *J Physiother*. 2012;58(2):77-87. doi:10.1016/S1836-9553(12)70087-5
181. Schnur JB, Montgomery GH. A systematic review of therapeutic alliance, group cohesion, empathy, and goal consensus/collaboration in psychotherapeutic interventions in cancer: Uncommon factors? *Clin Psychol Rev*. 2010;30(2):238-247. doi:10.1016/J.CPR.2009.11.005
182. Gallagher TH, Levinson W. A prescription for protecting the doctor-patient relationship. *Am J Manag Care*. 2004;10:61-68.
183. Shields CG, Fuzzell LN, Christ SL, Matthias MS. Patient and provider characteristics associated with communication about opioids: An observational study. *Patient Educ Couns*. Published online 2019. doi:10.1016/j.pec.2018.12.005
184. Henry SG, Matthias MS. Patient-clinician communication about pain: A conceptual model and narrative review. *Pain Med (United States)*. Published online 2018. doi:10.1093/pm/pny003
185. Giannitrapani KF, Haverfield MC, Lo NK, et al. "Asking Is Never Bad, I Would Venture on That": Patients' Perspectives on Routine Pain Screening in VA Primary Care. *Pain Med*. Published online 2020. doi:10.1093/pm/pnaa016
186. Dewhurst A, Peters S, Devereux-Fitzgerald A, Hart J. Physicians' views and experiences of discussing weight management within routine clinical consultations: A thematic synthesis. *Patient Educ Couns*. Published online 2017. doi:10.1016/j.pec.2016.12.017
187. Adams DR, Flores A, Coltri A, Meltzer DO, Arora VM. A Missed Opportunity to Improve Patient Satisfaction? Patient Perceptions of Inpatient Communication With Their Primary Care Physician. *Am J Med Qual*. Published online 2016. doi:10.1177/1062860615593339
188. Chamsi-Pasha H, Albar MA. Doctor-patient relationship: Islamic perspective. *Saudi Med J*. Published online 2016. doi:10.15537/smj.2016.2.13602
189. Kairuz T, Bye L, Birdsall R, et al. Identifying compliance issues with prescription medicines among older people: a pilot study. *Drugs Aging*. 2008;25(2):153-162. doi:10.2165/00002512-200825020-00007
190. van de Donk T, van Cosburgh J, van Dasselaar T, et al. Tapentadol treatment results in long-term pain relief in patients with chronic low back pain and associates with reduced segmental sensitization. *PAIN Reports*. 2020;5(6):e877. doi:10.1097/pr9.0000000000000877
191. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: Consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used world health organization step III opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Met. *Pain Pract*. Published online 2008. doi:10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x
192. Jespersen A, Amris K, Bliddal H, et al. Is neuropathic pain underdiagnosed in musculoskeletal pain conditions? The Danish PainDETECTive study. <https://doi.org/10.1185/030079952010502748>. 2010;26(8):2041-2045. doi:10.1185/03007995.2010.502748
193. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0
194. Coluzzi F, Ruggeri M. Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone extended release in comparison with controlled release oxycodone in musculoskeletal pain. <https://doi.org/10.1185/030079952014894501>. 2014;30(6):1139-1151. doi:10.1185/03007995.2014.894501
195. Steigerwald I, Schenk M, Lahne U, Gebuhr P, Falke D, Hoggart B. Effectiveness and tolerability of tapentadol prolonged release compared with prior opioid therapy for the management of severe, chronic osteoarthritis pain. *Clin Drug Investig*. 2013;33(9):607-619. doi:10.1007/s40261-013-0102-0
196. Gatti A, Reale C, Luzi M, et al. Effects of opioid rotation in chronic pain patients. *Clin Drug Investig*. 2010;30(SUPPL. 2):39-47. doi:10.2165/1158413-S0-000000000-00000
197. Stokes A, Lundberg DJ, Sheridan B, et al. Association of Obesity With Prescription Opioids for Painful Conditions in Patients Seeking Primary Care in the US. *JAMA Netw open*. 2020;3(4).

doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.2012

198. Zhang Y, Wang D, Johnson AD, Papp AC, Sadée W. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *J Biol Chem*. 2005;280(38):32618-32624. doi:10.1074/JBC.M504942200
199. Krosiak T, Laforge KS, Gianotti RJ, Ho A, Nielsen DA, Kreek MJ. The single nucleotide polymorphism A118G alters functional properties of the human mu opioid receptor. *J Neurochem*. 2007;103(1):77-87. doi:10.1111/J.1471-4159.2007.04738.X
200. Lötsch J, Zimmermann M, Darimont J, et al. Does the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? *Anesthesiology*. 2002;97(4):814-819. doi:10.1097/0000542-200210000-00011
201. Kim E, Choi CB, Kang C, Bae SC. Adverse events in analgesic treatment with tramadol associated with CYP2D6 extensive-metaboliser and OPRM1 high-expression variants. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1889-1890. doi:10.1136/ARD.2009.124347
202. Ren Z-Y, Xu X-Q, Bao Y-P, et al. The impact of genetic variation on sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2015;18:131-152.
203. Boiarkina A, Potapov A. Impact of genetic factors on severity of side effects of opioids in patients after major surgical interventions. *Klin Khir*. 2014;5:52-55.
204. Christoffersen DJ, Damkier P, Feddersen S, et al. The ABCB1, rs9282564, AG and TT Genotypes and the COMT, rs4680, AA Genotype are Less Frequent in Deceased Patients with Opioid Addiction than in Living Patients with Opioid Addiction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;119(4):381-388. doi:10.1111/BCPT.12602
205. Sarzi-Puttini P, Vellucci R, Zuccaro SM, Cherubino P, Labianca R, Fornasari D. The appropriate treatment of chronic pain. *Clin Drug Investig*. 2012;32(SUPPL. 1):21-33. doi:10.2165/11630050-000000000-00000
206. Aroke EN, Hicks TL. Pharmacogenetics of Postoperative Nausea and Vomiting. *J Perianesthesia Nurs*. 2019;34(6):1088-1105. doi:10.1016/j.jopan.2019.03.007
207. Margarit C, Ballester P, Inda M-D-M, et al. OPRM1 Gene Interaction with Sleep in Chronic Pain Patients Treated with Opioids. *Pain Physician*. 2019;22(1):97-107.
208. Oh J, Fernando A, Muffley L, Honari S, Gibran NS. Correlation Between the Warrior/Worrier Gene on Post Burn Pruritus and Scarring: A Prospective Cohort Study. *Ann Surg*. Published online September 24, 2020. doi:10.1097/SLA.0000000000004235
209. Nguyen RHN, Turner RM, Rydell SA, Maclehose RF, Harlow BL. Perceived Stereotyping and Seeking Care for Chronic Vulvar Pain. *Pain Med (United States)*. 2013;14(10):1461-1467. doi:10.1111/PME.12151/2/PME12151-FIG-0001.JPEG
210. Schäfer G, Prkachin KM, Kaseweter KA, Williams ACDC. Health care providers' judgments in chronic pain: The influence of gender and trustworthiness. *Pain*. 2016;157(8):1618-1625. doi:10.1097/J.PAIN.0000000000000536
211. Hawkins EJ, Malte CA, Grossbard JR, Saxon AJ. Prevalence and Trends of Concurrent Opioid Analgesic and Benzodiazepine Use Among Veterans Affairs Patients with Post-traumatic Stress Disorder, 2003-2011. *Pain Med*. 2015;16(10):1943-1954. doi:10.1111/PME.12787
212. United Nations. *Informe de La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes Correspondientes a 2019.; 2020.*
213. Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad. *Prestación Farmacéutica En El Sistema Nacional de Salud. Informe Anual Del Sistema Nacional de Salud 2018.; 2018.*
214. Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, et al. Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanita*. Published online 2016. doi:10.4415/ANN_16_02_09
215. Craig KD. The social communication model of pain. *Can Psychol*. 2009;50(1):22-32. doi:10.1037/A0014772
216. Naamany E, Reis D, Zuker-Herman R, Drescher M, Glezerman M, Shiber S. Is There Gender Discrimination in Acute Renal Colic Pain Management? A Retrospective Analysis in an Emergency Department Setting. *Pain Manag Nurs*. 2019;20(6):633-638. doi:10.1016/J.PMN.2019.03.004
217. Jovey RD, Ennis J, Gardner-Nix J, et al. Use of Opioid Analgesics for the Treatment of Chronic Noncancer Pain - A Consensus Statement and Guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain Res Manag*. Published online 2003. doi:10.1155/2003/436716
218. Polati E, Canonico PL, Schweiger V, Collino M. Tapentadol: an overview of the safety profile. *J Pain Res*. 2019;12:1569. doi:10.2147/JPR.S190154
219. Bernardes SF, Lima ML. Being less of a man or less of a woman: perceptions of chronic pain patients' gender identities. *Eur J Pain*. 2010;14(2):194-199. doi:10.1016/J.EJPAIN.2009.04.009
220. Craft RM. Sex differences in opioid analgesia: "from mouse to man." *Clin J Pain*. 2003;19(3):175-186. doi:10.1097/00002508-200305000-00005

221. Centers for Disease Control and Prevention. Understanding the Epidemic | CDC's Response to the Opioid Overdose Epidemic | CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Published 2020. Accessed October 21, 2021. <https://www.cdc.gov/opioids/basics/epidemic.html>
222. U.S. Department of Health and Human Services. *Final Report: Opioid Use, Misuse, and Overdose in Women.*; 2017.
223. Nikolov V, Petkova M. Pain sensitivity among women with low estrogen levels. *Procedia Soc Behav Sci.* 2010;5:289-293. doi:10.1016/j.sbspro.2010.07.090
224. Campesi I, Montella A, Seghieri G, Franconi F. The Person's Care Requires a Sex and Gender Approach. *J Clin Med.* 2021;10(20):4770. doi:10.3390/JCM10204770
225. Claréus B, Renström EA. Physicians' gender bias in the diagnostic assessment of medically unexplained symptoms and its effect on patient-physician relations. *Scand J Psychol.* 2019;60(4):338-347. doi:10.1111/SJOP.12545
226. Gombert M, Ballester P, Segura A, Peiró AM. Introducing sexual dysfunction in mental care. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(1):69-79. doi:10.1080/14740338.2020.1849135
227. Sino CG, Stuffken R, Heerdink ER, Schuurmans MJ, Souverein PC, Egberts T (A) C. The association between prescription change frequency, chronic disease score and hospital admissions: a case control study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:39. doi:10.1186/2050-6511-14-39
228. Loikas D, Wettermark B, Von Euler M, Bergman U, Schenck-Gustafsson K. Differences in drug utilisation between men and women: a cross-sectional analysis of all dispensed drugs in Sweden. *BMJ Open.* 2013;3(5):e002378. doi:10.1136/BMJOPEN-2012-002378
229. Orlando V, Mucherino S, Guarino I, Guerriero F, Trama U, Menditto E. Gender Differences in Medication Use: A Drug Utilization Study Based on Real World Data. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11). doi:10.3390/IJERPH17113926

ANEXOS

ANEXO I. DICTAMENES FAVORABLES CEIm



(Ref. CEIC PI2014/18)

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante, en su sesión del día 30 de Julio de 2014, y una vez estudiada la documentación presentada por la **Dra. Ana M^a Peiró Peiró**, Médico Adjunto de la Sección de Farmacología Clínica del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado "**Análisis bioético de la decisión autónoma del paciente con dolor crónico en la aceptación del tratamiento con fármacos opioides**", código: **DOLETIC (versión 1 de 5 de Mayo de 2014)**", se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

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

Fdo. Mayte Domenech Varón
Secretaria del CEIC

2017/03



(Ref. CEIC PI2017/02)

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante, en su sesión del día 25 de Enero de 2017, y una vez estudiada la documentación presentada por **D. Javier Muriel Serrano**, Investigador predoctoral de la Unidad de Investigación del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **"Estudio EXTREMEDOL. Validación de la Escala Global de Dolor (Global Pain Scale, GPS) en dolor crónico no oncológico."**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste, lo firma en Alicante con fecha seis de Febrero de dos mil diecisiete.

Fdo. Mayte Domenech Varón
Secretaria del CEIC

DICTAMEN DEL CEIC A PROTOCOLO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL

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

CERTIFICA

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

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

Y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

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

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

- El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

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

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


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

Ref. CEIm: PI2019/108.Ref.: 190715

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

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante - Hospital General, en su sesión del día 27 de Noviembre de 2019 (Acta 2019/11), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dr. Ana Peiro Peiro** del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado "Analysis of the effectiveness and safety of the treatment of severe chronic non-cancer pain in the Pain Unit of the General University Hospital of Alicante. Subanalysis with Tapentadol prolonged released", *se ajusta a las normas* deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 3 de diciembre de 2019.

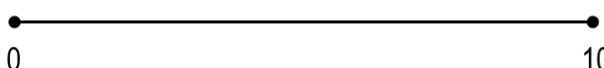

Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante - Hospital General

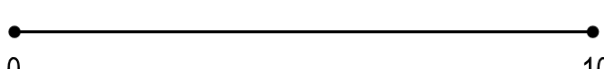
ANEXO II. GLOBAL PAIN STATE QUESTIONNAIRE (GPSq)

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

CUESTIONARIO DE ESTADO DE DOLOR

Global Pain State questionnaire (GPSq)

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

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

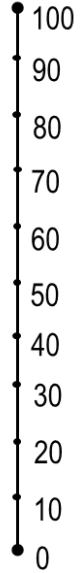
SÍNTOMAS DESDE LA ÚLTIMA CONSULTA			
<input type="checkbox"/> Somnolencia	<input type="checkbox"/> Impotencia sexual	<input type="checkbox"/> Boca seca	<input type="checkbox"/> Otros (indicar):
<input type="checkbox"/> Mareos	<input type="checkbox"/> Disminución deseo sexual	<input type="checkbox"/>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

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

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

CUESTIONARIO DE ESTADO DE DOLOR

Global Pain State questionnaire (GPSq)

ESTADO DE SALUD	
<p style="text-align: center;">La respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de <u>hoy</u>:</p> <p>Movilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> No tengo problemas para caminar <input type="checkbox"/> Tengo algunos problemas para caminar <input type="checkbox"/> Tengo que estar en la cama <p>Cuidado personal</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> No tengo problemas con el cuidado personal <input type="checkbox"/> Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme <input type="checkbox"/> Soy incapaz de lavarme o vestirme <p>Actividades cotidianas (p. ej. Trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o durante el tiempo libre)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas <input type="checkbox"/> Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas <input type="checkbox"/> Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas <p>Dolor/malestar</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> No tengo dolor ni malestar <input type="checkbox"/> Tengo moderado dolor o malestar <input type="checkbox"/> Tengo mucho dolor o malestar <p>Ansiedad/depresión</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> No estoy ansioso ni deprimido <input type="checkbox"/> Estoy moderadamente ansioso o deprimido <input type="checkbox"/> Estoy muy ansioso o deprimido <p>Comparado con mi estado general de salud durante los últimos 12 meses, mi estado de salud de hoy es:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mejor <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Peor 	<p style="text-align: center;">Señale sobre la línea vertical donde mejor se describa su estado de salud <u>hoy</u></p> <p style="text-align: center;">El mejor estado de salud imaginable</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">El peor estado de salud imaginable</p>

OCUPACIÓN ACTUAL: Trabajador en activo Parado Jubilado Ama de casa

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

Muchas gracias por completarla, dásela al personal facultativo

ANEXO III. FICHA TÉCNICA / PUBLICACION DE RECOMENDACIONES GPSq

ISABIAL

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA Y BIOMÉDICA DE ALICANTE

De la investigación a la calidad asistencial



Cuestionario GPSq para evaluación del dolor y aparición de eventos adversos en pacientes con dolor crónico

Descripción

El dolor supone el síntoma más frecuente en la consulta médica, representando una carga sustancial tanto para el médico, pero sobre todo para el paciente, el cual ve mermada en gran medida su calidad de vida. El dolor presenta múltiples facetas, y sigue siendo un problema de salud subestimado y con una elevada variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento analgésico. El uso de opioides, aunque son una herramienta muy útil en el alivio del dolor, provoca la aparición de Efectos Adversos que en muchas ocasiones suelen malinterpretarse o subestimarse, y se convierten en el principal motivo de abandono del tratamiento.

Por ello, uno de los mayores retos a la hora de utilizarlos es mejorar su perfil de seguridad a través de herramientas validadas y objetivas que permitan cuantificar de manera más precisa el impacto del dolor en la salud del paciente, por un lado, y mejorar la comprensión de las diferencias y los mecanismos subyacentes entre pacientes por parte del médico. Para resolver la necesidad de contar con cuestionarios fáciles y rápidos de utilizar que permitan evaluar el estado general del dolor del paciente y los eventos adversos provocados por la medicación analgésica, se ha desarrollado el cuestionario GPSq.

El cuestionario GPSq es una escala integrada y validada que permite valorar rápidamente no solo el estado del dolor del paciente y el alivio de este con la medicación analgésica prescrita, sino también si la calidad de vida del paciente ha mejorado con la medicación y la aparición de los Eventos Adversos más frecuentes asociados con el consumo de opioides y notificados por el propio fabricante. De esta forma, GPSq permite optimizar el tratamiento de manera individualizada.

Ventajas técnicas

La escala GPSq está formada por las escalas separadas más utilizadas en el manejo y evaluación del dolor. A diferencia de otros cuestionarios que evalúan la intensidad del dolor o la calidad de vida por separado, con la inversión de tiempo asociado, GPSq permite, en un periodo breve de tiempo:

- Conocer el estado del dolor del paciente.
- Valorar la percepción de alivio del dolor con la medicación analgésica.
- Valorar la percepción de la calidad de vida.
- Evaluar la seguridad del tratamiento con opioides.

Estado de desarrollo y derechos de propiedad industrial

Se ha analizado la fiabilidad y validez del cuestionario en la Unidad del Dolor del Hospital de Alicante en pacientes con Dolor Crónico no Oncológico (DCNO) y en pacientes sin dolor de otras unidades, comparando para ello las puntuaciones del cuestionario GPSq con el de escalas ya validadas, con puntuaciones casi idénticas.

Los resultados de este estudio han sido publicados y están protegidos por derechos de propiedad intelectual.

El cuestionario está disponible para su uso mediante petición al equipo investigador.

Contacto

Ana María Peiró Peiró
Investigadora
Grupo Neurofarmacología Aplicada al Dolor ISABIAL

César Margarit Ferri
Jefe Unidad del Dolor
Hospital General Universitario Dr. Balmis

Área de Innovación
ISABIAL
Avda. Avda. Pintor Baeza, 12. 03010 Alicante
isabial_innovacion@qva.es
Tel. +34 965 913 926

✓ **Recomendaciones
para la funcionalidad
en pacientes con
dolor crónico**

*Dr. Antonio Alcántara Montero
Dr. César Margarit Ferri
Dr. David de la Rosa Ruiz
Dra. Juana Sánchez Jiménez
Dra. Paz Sanz-Ayán*



VENTAJAS:

- **Muy breve y sencillo de rellenar**, se tardan unos 2-3 minutos, lo que repercute positivamente en la cantidad y calidad de los datos recogidos (con un menor número de respuestas perdidas o equivocadas).²¹
- **Validez en diferentes grupos y alerta** de posibles problemas del instrumento en determinadas poblaciones.
- **Sensible a los cambios en el estado de salud en varios grupos de pacientes**, lo cual es de gran importancia si se pretenden medir los resultados en calidad de vida en Atención Primaria a lo largo del tiempo.



LIMITACIONES:

- **En muestras de la población general** se ha comprobado que existe un efecto techo.²³
- **No es capaz de discriminar pacientes** con artrosis de la rodilla y con morbilidad moderada.²⁴
- **Al ser un instrumento genérico, su sensibilidad y capacidad discriminativa** siempre serán menores que en cuestionarios específicos.

● **CUESTIONARIO DEL ESTADO DE DOLOR²⁵**

El **Cuestionario del Estado de Dolor** permite hacer rápidamente una fotografía de la calidad de vida multidominio.

Contiene 2 partes, una primera, correspondiente al alivio del dolor y efectos del tratamiento, y una segunda, con una versión modificada del EuroQoL-5D.

VENTAJAS:



AUTOADMINISTRADO

BREVE

MULTIDOMINIO

CUESTIONARIO DE ESTADO DE DOLOR

(GLOBAL PAIN STATE QUESTIONNAIRE, GPSq)

DOLOR	
Señale sobre la línea horizontal donde mejor se describa el dolor que siente ahora	Marque con una cruz
	4 Extremadamente intenso
	3 Intenso
	2 Moderado
	1 Suave
	0 Ninguno

ALIVIO	
Señale sobre la línea horizontal donde mejor se describa el alivio que siente ahora	Marque con una cruz
	4 Extremadamente aliviado
	3 Intenso
	2 Moderado
	1 Suave
	0 Ninguno

SÍNTOMAS DESDE LA ÚLTIMA CONSULTA			
Somnolencia	Impotencia sexual	Boca seca	Otros (indicar)
Mareos	Disminución deseo sexual	Edema	
Náuseas	Cambio de peso	Depresión	
Vómitos	Dolor de cabeza	Insomnio	
Estreñimiento	Enrojecimiento piel	Nerviosismo	
Picor	Piel seca	Falta de apetito	

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

ANEXO IV: ARTÍCULO DE VALIDACIÓN DEL CUESTIONARIO GPSq

Research Article

Global Pain State Questionnaire: Reliability, Validity, and Gender Gap

Jordi Barrachina¹, Javier Muriel¹, Cesar Margarit^{1, 2}, Beatriz Planelles¹, Pura Ballester¹, Miguel Richart-Martínez³, Esperanza Cutillas⁴, Thomas Zandonai^{5, 6}, Domingo Morales⁷, Ana M Peiró^{1, 2, 8*}

¹Neuropharmacology on Pain and Functional Diversity, Institute of Health and Biomedical Research of Alicante, Alicante, Spain

²Pain Unit, Department of Health, Alicante-General Hospital, Alicante, Spain

³Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Alicante, Alicante, Spain

⁴Occupational Observatory, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain

⁵Department of Clinical Pharmacology, Paediatrics and Organic Chemistry, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain

⁶Mind, Brain and Behaviour Research Centre, Department of Experimental Psychology, University of Granada, Granada, Spain

⁷Operations Research Centre, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain

⁸Clinical Pharmacology Unit, Department of Health, Alicante - General Hospital, Alicante, Spain

***Corresponding author:** Ana M Peiró, Clinical Pharmacology Unit, Department of Health of Alicante - General Hospital Calle Pintor Baeza 12, Alicante, Spain, Tel: 34-965.913.868; Fax: 913896

Received: 26 March 2021; **Accepted:** 06 April 2021; **Published:** 18 May 2021

Citation: Jordi Barrachina, Javier Muriel, Cesar Margarit, Beatriz Planelles, Pura Ballester, Miguel Richart-Martínez, Esperanza Cutillas, Thomas Zandonai, Domingo Morales, Ana M Peiró. Global Pain State Questionnaire: Reliability, Validity, and Gender Gap. Archives of Internal Medicine Research 4 (2021): 084-106.

Abstract

Objective: To quantify patients' pain more objectively is essential to guide an individualized therapy, all the more so in patients under long-term opioid-use. Only a

thoughtful and objective understanding of risks and benefits could improve an individualized standard of care. Our aim was to assess metric reliability and validity of an integrated and self-report Global Pain

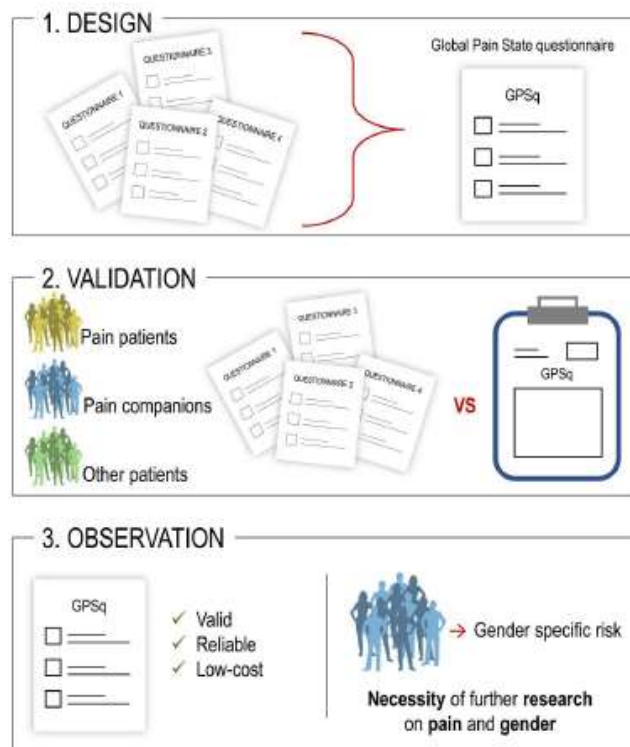
Status questionnaire to quantify the impact of pain on patient’s health in a more precise manner.

Methods: A cross-sectional study was conducted to analyse the reliability, agreement, and validity of an integrated questionnaire compared to isolated scales, due to kappa statistics, intra- class and other correlation coefficients. Level of pain (intensity and relief), quality of life, most prevalent analgesic adverse events and hospital frequentation were registered in a total of 38 cases (pain unit patients) and 52 painless matched-controls.. A reduced multitrait-multimethod matrix and a canonical-correlation analysis were developed together with a multiple linear regression.

Results: Cases (56 ± 10 years old, 63% females, pain intensity 66 ± 23 mm, incidence rate of 5 adverse events) represented a regular pain population. A high

intraobserver correlation ($r0.75- 0.88$, weighted- κ $0.41- 0.51$, unweighted- κ $0.66-0.82$) was evidenced together with significant correlation coefficients in test-retest reliability, and for validity, even more, in a reduced multitrait-multimethod matrix (>0.8) and canonical-correlation (>0.95). A gender gap was evidenced in cases’ companions, mostly middle-aged females (78%), who experienced negative effects on their health.

Conclusions: The Global Pain Status questionnaire is an evaluation instrument with enough reliability and validity, being a low-cost method to determine the multidimensional pain management at clinical routine. A gender-gap within pain caregivers was found that affect their health outcomes. Support interventions for pain patients’ companions should consider specific gender risk factors.



Keywords: Reliability; Validity; Chronic Pain; Gender; Analgesic Response

Abbreviation: GPSq: Global Pain State questionnaire; CNCP: Chronic Non-Cancer Pain; AEs: Adverse Events; PC: Patients' Companions; PU: Pain Unit; CC: Clinical Units; VAS: Visual Analogue Scale; EQ: EuroQol; MEDDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ICC: Intraclass Coefficient Correlation; κ : Kappa; ANOVA: Analysis of Variance; IRB: Institutional Review Board

1. Introduction

Pain is the most common physical symptom that occurs in medicine representing a substantial burden for the individual patient and medical care [1]. However, pain as a multifaceted outcome is still an underestimated health problem with high interindividual variability in analgesic response [2]. One of the challenges when using opioids is to improve their safety profile, since it is still the leading cause of treatment abandonment [3]. Polypharmacy is very frequent in pain management and side effects that often are underestimated or misinterpreted as they may mimic underlying causes of pain co-morbid conditions [4], fostering a prescribing cascade [5]. Developing a better understanding of such differences and the mechanisms that support them is the basis for optimising pain treatment on an individual-by-individual focus. The first step for this understanding is the use of objective and validated tools to quantify the impact of pain on the patient's health in a more precise manner [6].

Nowadays, there are multiple instruments to assess chronic pain [7]. However, questionnaires separately assess effectiveness variables (pain and functional impact as in Brief Pain Inventory) and, on the other, pharmacological secondary effects such as UKU side effect rating scale. What's more, most of them are

“hardly likely to exploit the discriminative capacity of most people in terms of their perceived welfare” [8], are too restrictive, not self-reported, and require precious clinical time and they are thus scarcely used in standard pain care [9].

Therefore, there is a need for easy-to-use questionnaires that quickly check the patient's general pain status and analgesic side-effects, which reliably measures, and able to assess patients interindividual differences in clinical routine. What's more, instruments need to be easy to use and understand in order to facilitate patient's collaboration, saving time for the healthcare physicians. Hence, the possibility of using a self-report and integrated questionnaire that incorporates the most used and validated scales in pain management [10] would be interesting. The purpose of this study was to assess metric reliability – in terms of constancy and accuracy of the results on different occasions- and validity – in terms the degree to which an instrument measures the variable it has been designed for - of an integrated Global Pain Status questionnaire (GPSq) to be used in standard pain care.

2. Materials and Methods

2.1 Study design

A cross-sectional study was conducted at the Pain Unit of the Department of Health of Alicante-General Hospital (Alicante, Spain) from October 2015 to July 2016. Ethics Committee approved the study that was carried out following the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki. This study was approved by the appropriate Institutional Review Board (IRB) and written informed consent was obtained from all subjects. This manuscript adheres to standardised questionnaire validation methods.

2.2 Participant selection

A consecutive sampling method was used open to

CNCP outpatients, in the waiting room, before any medical practice was conducted. Once a week during a month (from 10-12 a.m.), patients were informed about the purpose of the study. Interested individuals were asked to complete on their own a routine questionnaire consisting of clinical assessment measures (isolated questionnaires) and the integrated (GPSq) under study, with 10 minutes of washout period. Supplementary Material Figure 1 illustrates the GPSq questionnaire (Spanish and English versions). At the same time, researchers offer the possibility of participating in the study on pain unit outpatient painless matched-controls divided into two groups: a) patients' companions (PC) with potential common life style or dietary habits; and b) outpatient patients from another three clinical units (CC: cardiology, haematology, and orthopaedic surgeon).

Inclusion criteria were: adult (≥ 18 years old), under long-term pain therapy at the PU (stable for six months or longer), previous diagnosis of CNCP verified by record review, according to medical standard care, an adequate mental status for properly filling in the scales and questionnaire, and agreement with verbal consent. Two control-matched groups (age, sex, and geographical area) comprising painless individuals included: PC (n=27, subjects from cases' companions) and CC (n=25, patients from three other clinical Units who usually collaborate with our Pain Unit). The exclusion criteria were people that do not fulfil inclusion criteria or an inability to complete the tasks.

2.3 Instrument design

GPSq items were selected through a multi-step process: 1) review of the existing literature about most frequently used validated scale suggested by the Spanish Pain Society; 2) patient interviews and focus group of 20 patients in a PU outpatient environment (these patients were selected two weeks before recruitment started); 3)

examination by the research group of the focus group; 4) item writing and selection revised by the group; and 5) examination of the inventory by seven independent experts in pain management, for content validity. This questionnaire was used at previous research projects in a different set of pain patients at our PU [10, 11].

2.4 Variables

After verbal consent to participate, questionnaires were self-administered under the supervision of a researcher, assessing socio-demographic (age, gender, height, weight, employment situation, and education level), clinical and safety pain-related variables [12].

2.4.1 Clinical variables: A hard copy version of the Visual Analogue Scale (VAS), consisting of a 100mm horizontal line anchored by two extremes, where 0 means "no pain" and 100mm is "worst pain imaginable", and a 5-scores Likert categorical scale were full fight from 0 "none", 1 "mild", 2 "moderate", 3 "severe" and 4 "extremely severe pain" [13] were used to record pain intensity and relief [14, 15]. Quality of life was registered due to EQ-VAS (0-100mm) and EQ-5D questionnaire (maximum value is 1 "best" and 0 "worst" state of health imaginable), it includes five questions regarding mobility, personal care, daily activities, pain and anxiety/depression dimensions, that allows us to obtain the final score [16].

2.4.2 Safety variables: Patients were encouraged to report all AEs in which pain medication was suspected (anynoxious, unintended, or undesired effect of a drug that occurs at dosages used in humans for prophylaxis, diagnosis, or therapy). Most frequent opioid AEs were listed including open fields for patients to include any other. All reports were classified following the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) for the coding of clinical data in AEs reports [17]. Even more, hospital admission, frequentation, and drug prescription

change (due to pain or other reasons) were asked.

2.5 Procedures

The completion of isolated scales and GPSq was performed in the clinical units to which participants belonged, administered in a random order following sequence: A (first GPSq, second control-isolated scales) and B (opposite order). Test-retest reliability was examined 10 minutes apart, firstly one questionnaire and after that period, patients must complete the next. This short time was fixed in an effort to capture a constant pain level [18]. All were registered in a single session lasting 15 minutes. Each study participant was provided with instructions by four researchers who had a previous experience minimum of six months in medical pain routine. Hence, intra-observer reliability was evaluated.

2.6 Reliability evaluation

Reliability was measured according to the maintenance of constancy in participants' answers [19] in a minimum sample size of 35 participants. This was calculated based on parameter estimation of an intra-class correlation coefficient (ICC, 0.85, 95% CI with of 0.20 scores) and a 10% loss to follow-up. Intra-rater reliability, a metric for rater's self-consistency, was used to assess in a continuous clinical measurement [20]. It is considered as reproducible if the same rater, under the same conditions and with repeated scores, shows a non-significant rater variation [21].

2.6.1 Cohen's kappa coefficient for categorical variables:

This κ coefficient measures agreement between two raters (intra-rater reliability) who classify N items into C mutually exclusive categories in categorical variables (Likert pain and relief intensity). Weighted κ coefficient is related to the level of disagreement between raters, whilst unweighted κ coefficient indicated how different the scores are. κ

values range between -1 ("no agreement") and 1 ("complete agreement"). Thus, correlation can be "poor" (κ between -1 and 0), "slight" (0.01-0.2), "fair" (0.21-0.4), "moderate" (0.41-0.6), "substantial" (0.61-0.8) or "almost perfect" (0.81-1).

2.6.2 Intraclass correlation coefficient (ICC) for continuous variables:

This is a measurement of the total variance of the sample, which includes the differences among raters, subjects, and the unexplained residual variance. Both, ICC and weighted- κ scores may be interpreted according to the following values: "chance" (0), "poor" (0 to 0.19), "fair" (0.20 to 0.39), "moderate" (0.40 to 0.59), "substantial" (0.60 to 0.79), and "almost perfect" (0.80 to 1.0) agreement [22].

2.7 Validity evaluation

2.7.1 Responsiveness or sensitivity to change: This is the ability of an instrument to detect changes in the attribute or variable that is measured over time and related to the magnitude of the difference in the subject's scores [23]. To assess the responsiveness, effect size technique was performed. Cramer's V considered values were <0.07 "small", >0.21 "medium" and >0.35 "large". Eta-squared considered values were <0.02 "small", >0.13 "medium" and >0.26 as a "large" effect.

2.7.2 Content validity: Questionnaire items were selected initially by two pain unit anaesthesiologist clinicians (CM, LG), two clinical pharmacologists (JH, AP), two pharmacists (JM, PB) and one biotechnologist (BP) as a group of experts due to: clarity (easily understood), coherence (related with that which it is intended to evaluate), relevance (to evaluate that which is intended) and sufficiency (to fully assess that which is intended). Half the experts account for more than 20 years of healthcare, teaching, and research experience

[24].

2.7.3 Criterion validity-correlation: Correlations were assessed using Spearman's (non-parametric variables) or Pearson's (parametric variables). Paired two-sided student's t-tests were used for a comparison of the means of normally distributed parameters. A "moderate" (>0.5) or "strong" (>0.7) correlation were considered. Given the direction of the scales, VAS pain intensity was expected to demonstrate a "strong" negative correlation ($r \geq -0.70$) with VAS pain relief and a "moderate" negative correlation ($r \geq -0.40$) with VAS quality of life. In the same way, a "moderate" to "strong" positive correlation ($r \geq 0.50$) would be expected between VAS pain relief and VAS quality of life.

2.7.4 Construct validity: An instrument is validated when it correlates with another through variables that should be related. The unrelated ones can be obtained with (i) known-groups validity that is a type of construct validity which measures the ability of an instrument to distinguish and between different groups [25], and (ii) convergent and divergent validity that evaluates the sensitivity and the divergent specificity of the instrument [26].

2.7.5 Reduced multitrait-multimethod matrix: It was performed to provide evidence of validity about the pain and quality of life items to prove convergent and divergent hypotheses through three concepts (pain intensity, relief, and quality of life) and two methods (VAS and Likert). In this type of matrix, convergent validity refers to the fact that the correlation between the same trait (e.g. pain intensity) with a different method (e.g. VAS or Likert) will show the highest correlations [25]. Values >0.5 will be considered "moderate" and >0.7 "strong" correlation.

2.7.6 A canonical-correlation analysis: The Common between two sets of variables was calculated to infer information from *cross-covariance matrices*. This analysis will try to find linear combinations of the two vectors $X(\text{case}) = (X_1, \dots, X_n)$ and $Y(\text{control}) = (Y_1, \dots, Y_m)$ which have a maximum correlation with each other. Data is showed by plotting them as heliographs, a circular format with ray-like bars, with each half representing the two sets of variables for better visualisation.

2.8 Statistical analysis

Sample size was calculated due to 10 participants per item evaluated as described in other studies [27]. Therefore, at least 50 subjects were required for the five-items (VAS pain intensity, relief, and quality of life; 5-Likert points for pain intensity and relief). The assumption of normality was tested with the Kolmogorov Smirnov test with the correction of Lilliefors. Data were expressed as mean \pm standard deviation or as median (P25-P75) for parameters with non-normal distribution. Whether two groups were compared, differences for numerical or ordinal data were evaluated with T-test or Mann-Whitney test, and one-way analysis of variance or Kruskal-Wallis ANOVA-test whether we compared three groups, according to normality. χ^2 and Fisher's Exact test were used to compare groups for categorical data, depending on whether two or three groups were analysed. The effect size was calculated. Multiple linear regression was carried out to analyse the influence of the following factors: pain intensity, quality of life, age, sex, and number of AEs over pain relief. Floor and ceiling effects were performed, defined as the percentage of patients with the lowest and highest score in the categorical variables (Likert pain intensity and relief). The alpha level that defines statistical significance was 0.05 ($p\text{-value} < 0.05$). Statistical analyses were performed on R 3.2.0.

3. Results

A total of 65 patients pre-screened at the Alicante Hospital Pain Unit met the inclusion criteria, of which 52 agreed to participate. Of the latter, 14 patients were

excluded as some data on the questionnaires were missing. Thus, 38 cases and all controls finished the study (PC control group n=27, CC control group n=25) (Figure 1).

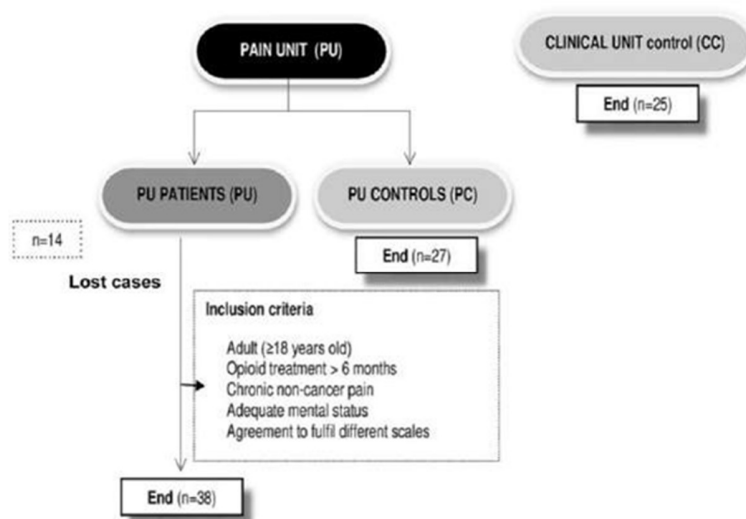


Figure 1: Flow chart.

3.1 Participant

Demographic, clinical, and safety data are reported in Table 1. Participants were mainly middle-aged (range 56-65 years) women (63-78%), with secondary school certificate (more than 45%) and retired (48-65%). Participants were predominantly female representing 78% of cases companions. No other differences were observed in the other demographic variables registered in the present study.

3.2 Clinical variables

As expected, cases showed the highest significant pain intensity (66 ± 23 mm) compared to controls (PC and CC, 44 ± 20 and 41 ± 29 mm, p -value= <0.0001) with a large effect size (0.243). Cases and their PC companions showed similar scores for VAS pain relief (mean range 39-41 mm) and significantly different from CC (65 mm, $p < 0.05$). Furthermore, the CC group showed the highest

EQ-5D quality of life (0.68 ± 0.23 scores) with differences around 0.20 scores from PU and PC (p -value=0.0064, effect size=0.257), mostly related to mobility and pain areas (Supplementary Material Table 1). Thus, caregivers showed lower quality of life outcomes than patients from other clinical units (PC vs. CC, 0.51 ± 0.24 vs 0.68 ± 0.23 , p -value=0.0064, effect size=0.257). Cases and their companions showed similar hospital services use rates but significantly different from CC related to hospital frequentation. They visited more frequently emergency room (PU, PC and CC, 27%, 16% and 0%, respectively, p -value=0.008, large effect size=0.38) with higher hospital admission rates (25%, 21% and 0%, respectively, p -value=0.006, large effect size=0.49).

3.3 Safety variables

Table 2 and Supplementary Material Figure 2 illustrated

a total of 247 AEs registered in the study. Half of the cases demonstrated almost one AE (incidence rate 5 AEs/case) with a median AEs number of 2 (IQR, 1-5). This was significantly higher than controls (p-value=0.031, effect size=0.144) and in a similar range than our typical PU population [28]. Cases vs. control (PC-CC) showed a significant higher degree of xerostomia (50% vs. 0-15%, p-value=<0.0001), constipation (39% vs. 8-15%, p-value=0.0195), dry skin (29% vs. 4-15%, p-value=0.043) and somnolence (23% vs. 0-18%, p-value=0.0192). It is interesting to point out that all participants suffer from a similar prevalence of insomnia (20-25%), depression (15- 17%). Furthermore, a consistent high prevalence was found for cases and their companions vs. CC in weight change (15-23 vs. 8%), loss of appetite (10-21 vs. 4%), edema (13-15% vs. 0%) and loss of libido (5-6 vs. 0%).

3.4 Multiple linear regression

Cases and their companions did not show any statistically significant relation of some variables (pain intensity, quality of life, age, sex, and number of AEs) over their pain relief. However, the CC group evidenced a negative correlation of pain relief with pain intensity and a positive correlation with the quality of life (Supplementary Material Table 2).

3.5 Reliability analysis

Results showed high intra-observer reliability and agreement between GPSq and isolated scales (Table 3). Substantial agreement was found between VAS pain intensity (>0.7), relief (>0.8), and quality of life (EQ-VAS 0.88; EQ-5D 0.86). The agreement of Likert pain intensity achieved a moderate weighted- κ coefficient (0.41, the limit of an acceptable correlation), but also a substantial unweighted- κ (0.66). Furthermore, Likert pain relief obtained a moderately weighted- κ (0.51) and an almost perfect unweighted- κ (0.82).

3.6 Validity analysis

3.6.1 Responsiveness or sensitivity to change: Results suggested GPSq good responsiveness through effect size (Table 1). A large effect size was evidenced in pain intensity (VAS, 0.243), quality of life (EQ-5D, 0.257), and number of AEs (0.144). Furthermore, a medium effect size in sex (0.124) and pain relief (0.093) was found according to the expected differences between groups.

3.6.2 Content validity: Experts chose the items that formed the GPSq questionnaire due: easy to understand (clarity), able to evaluate pain intensity adequately (related to that which it is intended to evaluate). Besides, the items were isolated used in our population showing good results (essential to evaluate what is intended) and allowing an idea of the patient's state of pain to be obtained (enough to fully assess that which is intended) [29, 30].

3.6.3 Criterion validity-correlation: Table 4 represents the intra-rater correlation between the GPSq questionnaire and isolated scales. Spearman correlation coefficients (pain scores and quality of life) ranged from 0.72 to 0.90, Spearman correlation coefficients (pain scores and quality of life) ranged from 0.72 to 0.90, in this case, Spearman correlation was used, since both variables did not comply with the assumption of normality. It has been found that when VAS pain intensity increased, a decreased score was found for: (i) pain relief at a moderate level (GPSq [$r=0.52$], isolated scales [$r=0.35$], and both [$r=0.29$]); and (ii) quality of life at a mild level ($r=0.22$, $r=0.21$ and $r=0.28$, respectively). This VAS pain intensity increases and also associated Likert pain intensity increase to a strong degree ($r=0.81$, $r=0.83$, and $r=0.75$, respectively). Furthermore, GPSq VAS pain relief increases induce a quality of life increase to a moderate degree ($r=0.45$). On the other hand, the correlation between GPSq and isolated scales regarding the same variables were high at

pain intensity (VAS [r=0.91], Likert [r=0.9]) and pain relief (VAS [r=0.82], Likert [r=0.83]). The highest correlation was found for the quality of life (EQ-VAS [r=0.88], EQ-5D [r=0.98]). Thus, participants did not change their answers depending on the scale (GPSq or the isolated ones).

Population Variables	Case	Control		P-value
	PU (n=38)	PC (n = 27)	CC (n = 25)	
Sex (female, %)	63	78*X	65	.031 ^a .124 ^I
Age, mean (SD), yeas old	56 (10)	65 (15)	62 (15)	.268 ^b .09 ^{II}
Pain intensity, mean (SD), VAS mm	66 (23)***	44 (20)	41 (29)	.000 ^{1b} .243 ^{III}
Pain relief, mean (SD), VAS mm	41 (28)++	39 (23)XX	65 (26)	.0005 ^b .093 ^{III}
Likert pain intensity (%)				
None	0	0	12	.417 ^c
Mild	11	26	24	3.8 ¹
Moderate	44	39	12	10 ²
Severe	37	26	20	.35 ¹
Extreme severe	11	9	16	
Likert pain relief (%)				
EQ-VAS, mean (SD), mm	52 (21)	57 (18)	60 (25)	.852 ^b .003 ^{III}
EQ-5D, score, mean (SD)	0.48 (0.19)	0.51 (0.24)	0.68 (0.23)	.0064 ^d .257 ^{III}
Adverse Events, median [IQR]	2 [1-5]**	1.5 [0-3]	1 [0-2]	.031 ^e .144 ^{III}
Due to pain				
Emergency visit (%)	11	5	4	.082 ^a .255 ^I
Hospital admission (%)	8	5	4	.677 ^a .066 ^I
Change of drug (%)	21	16	8	.193 ^a .36 ^I
Due to other causes				
Emergency visit (%)	27++	16X	0	.008 ^a .38 ^I
Hospital admission (%)	25++	21XX	0	.006 ^a .49 ^I

	Change of drug (%)	9	7	0	.134 ^a
					.23 ¹

Note: SD: Standard Deviation; IQR: Interquartile Range; VAS: Visual Analogue Scale; EQ-VAS:EuroQol scale; EQ-5D: EuroQol-5D. P-value < 0.05 is written in bold font. Cases vs. controls (PC and CC): p-value *<0.05, **p-value <0.01, p-value***<0.001 Cases vs. control (CC): ⁺p-value<0.05, ⁺⁺p-value <0.01, Control PC vs. CC: ^xp-value<0.05, ^{xx}p-value<0.01

¹ Floor effect (%) patients with the lowest score; ² Ceiling effect (%) patients with the highest score.

^a Fisher's exact test; ^b One-way ANOVA; ^c Chi-Square Test; ^d Kruskal-Wallis test; ^e Mann-Whitney Test. Estimation of Effect size: ¹ Cramer's V; ^{II} Eta squared for One-Way ANOVA; ^{III} Eta squared for Kruskal Wallis Test.

Table 1: Demographic, clinical and pharmacological data related to cases (pain unit patients, PU) and controls (patients' relatives (PC) and patients from other clinical units (CC)).

Adverse events (%)	Case	Control		P-value
	PU (n = 38)	PC (n = 27)	CC (n = 25)	
Xerostomia	50***	15	0	<0.001
Constipation	39**	15	8	0.0195
Dizziness	35	10	16	0.1366
Dry skin	29*	15	4	0.043
Headache	29	10	12	0.2036
Somnolence	23 ⁺⁺	18 ^{xx}	0	0.0192
Insomnia	23	25	20	0.4268
Weight change	23	15	8	0.262
Loss of appetite	21	10	4	0.1509
Depression	17	15	16	0.9808
Nervousness	16	15	0	0.068
Pruritus	13	0	4	0.1874
Nauseas	13	5	4	0.4129
Edema	13	15	0	0.1492
Vomiting	10	5	0	0.2816
Erectile dysfunction	8	0	0	0.2166
Loss of libido	6	5	0	0.4273
Erythema	4	0	0	0.4736
Incidence rate AE/patient	5	2	0.5	0.3294

Control PC vs. CC: ^xp-value<0.05, ^{xx}p-value<0.01, P-values < 0.05 are written in bold font. P-values were obtained through Chi-square test. Cases vs. controls (PC and CC): p-value *<0.05, **p-value <0.01, p-value***<0.001 Cases vs. control (CC): ⁺p-value<0.05, ⁺⁺p-value <0.01⁺⁺

Table 2: Frequency of adverse events self-reported by cases (pain unit patients, PU) and controls (patients' relatives (PC) and patients from other clinical units (CC)).

Clinical variable	Scale	Reliability test-retest
Pain intensity	VAS	0.76 ¹
	Likert	0.41 ² / 0.66 ³
Pain relief	VAS	0.81 ¹
	Likert	0.51 ² / 0.82 ³
Quality of life	VAS	0.88 ¹
	EQ-5D	0.86 ¹

VAS: Visual Analogue Scale (0-100 mm); EQ-5D: EuroQol-5D (0-1 score)

¹ Intraclass Correlation Coefficient; ² weighted Kappa; ³ unweighted Kappa.

Table 3: Reliability of test-retest analysis. Results of Intraclass Correlation Coefficient (ICC) for continuous variables, and Cohen's Kappa (weighted and unweighted) for continuous variables.

Correlations between GPSq scales							
		Pain intensity		Pain relief		Quality of life	
		VAS	Likert	VAS	Likert	VAS	EQ-5D
Pain intensity	VAS	1,000	0,814	-0,529	-0,554	-0,217	-0.373
	Likert	0,814	1,000	-0,531	-0,527	-0,165	-0.528
Pain relief	VAS	-0,529	-0,531	1,000	0,912	0,446	0.531
	Likert	-0,554	-0,527	0,912	1,000	0,469	0.47
Quality of life	VAS	-0,217	-0,165	0,446	0,469	1,000	0.494
	EQ-5D	-0,373	-0.528	0.531	0.47	0.494	1
Correlations between isolated scales							
Pain intensity	VAS	1,000	0,833	-0,346	-0,515	-0,214	-0.244
	Likert	0,833	1,000	-0,410	-0,414	-0,263	-0.355
Pain relief	VAS	-0,346	-0,410	1,000	0,802	0,372	0,072
	Likert	-0,515	-0,414	0,802	1,000	0,367	0.156
Quality of life	VAS	-0,214	-0,263	0,372	0,367	1,000	0,430
	EQ-5D	-0.244	-0.355	0,072	0,156	0,430	1,000
Correlations between GPSq and isolated scales							
Pain intensity	VAS	0,911	0,754	-0,290	-0,447	-0,282	-0.363
	Likert	0,702	0,900	-0,313	-0,487	-0,401	-0.512
Pain relief	VAS	-0,294	-0,447	0,820	0,801	0,458	0.512
	Likert	-0,365	-0,284	0,756	0,833	0,542	0.424
Quality of life	VAS	-0,379	-0,350	0,176	0,159	0,886	0.419
	EQ-5D	-0,266	-0,355	0,152	0,156	0.464	0,978

VAS: Visual Analogue Scale; EQ-5D: EuroQol-5D

Pearson correlation measures the degree of linear relationship between two parametric variables (VAS) and assuming a normal distribution of the variables; and Spearman correlation between two non-parametric variables (Likert). Correlations between the same scales are written in grey background. The diverging average correlation (*italics*) is 0,38 and the convergent (**bold**) is 0.88.

Table 4: Correlation intra e inter-scales between GPSq and isolated scales.

3.6.4 Construct validity: GPSq could distinguish and detect significant differences between cases and control scores groups (Table 1) related to pain level and safety variables. Furthermore, correlations between the same traits (pain intensity and relief) but dissimilar methods showed the largest correlation with higher scores (0.8), except for the correlation between pain relief (VAS and Likert [0.521]) as it is supposed to be (Supplementary Material Table 3). As explained above, the highest correlation was evidenced between the same trait (pain intensity) and different methods (VAS [$r = 0.936$], Likert [$r = 0.833$]); and the lowest between different traits and methods ($r=0.190$). As we hypothesised, the second-largest correlation was found between the same method and different traits (Likert, mean 0.46; maximum 0.554); and lowest (mean 0.324) between different traits and methods. Discriminant validity was confirmed due to correlations with different traits, and the same or different methods (GPSq, VAS pain intensity and Likert pain relief [$r = 0.190$]).

3.6.5 Canonical-correlation analysis: Supplementary Material Figure 3 showed that the two sets of random variables were highly correlated as $\text{cor}(A1, B1) = 0.999$, and $\text{cor}(A2, B2) = 0.956$.

4. Discussion

GPSq demonstrated adequate validity and reliability indicators to be used with confidence in outpatient patients experiencing CNCP. Considering the need for an objective and precise measurement tool for revealing CNCP patients' statuses patients, this study provides a questionnaire that easily assesses pain condition thanks

to clear, simple language. Furthermore, a gender gap was found in pain patients' caregivers that highlights the need for support interventions taking gender-specific risk factors into account. Metric validity was confirmed through known groups' expected differences. Here, cases referred to higher pain intensity and more AEs than the control group, as it is usual in our polymedicated pain population [12, 31]. Surprisingly, a gender gap was found in the cases' companions. Our data showed that female middle-aged women were the predominant providers of informal care for family members. What's worse, when women are the patients (as of our 63% Pain Unit cases), their sisters or daughters took this role maintaining the implicit gender stereotypes. This can be due to the unequal distribution of responsibilities due to societal and cultural demands that persist on women [32] who experience a higher caregiver burden [33] with a high impact on their health [34] being at high risk of a wide spectrum of hidden morbidities [35, 36]. A tailored-made gender perspective research should be incorporated in pain management highlighting the need to analyse research results by gender [37].

4.1 Reliability and validity

Reliability shows the homogeneous nature of the questionnaire tested, indicating that individuals reported identical pain scores at both time intervals due to the high ICC results (VAS pain, relief, and quality of life, mean correlation $r>0.8$). What's more, high κ correlations showed that there was little difference between measurements (VAS, Likert). Also, an instrument for clinical decision-making is considered valid when Pearson or Spearman correlation

coefficients are high [38]. In the present study, all clinical variables evaluated had a coefficient correlation higher than $r=0.8$, almost perfect for the quality of life ($r=0.978$). Thus, our data also provide metric validity to the GPSq and confirm its convergent/discriminant validity. In addition, results showed a higher correlation with the rest of clinical variables (pain, quality of life) through a Likert evaluation than by a line at VAS to record pain. This increases the accuracy of our objective GPSq measure. Our questionnaire's content validity was performed in line with experts' criteria in CNCP management which constitutes the importance of its use-value and justification [39]. Consequently, our findings indicated that when used under the same conditions, as described in our methodology, clinicians could use the GPSq with confidence in terms of its validity. Furthermore, using integrated and self-reported GPSq instead of isolated scales could be more practical for the patient, since it only fills in a page with all the scales integrated, and also for the doctor who can interpret the questionnaire more clearly and quickly.

4.2 Limitations

The GPSq questionnaire consists of validated scales since it allows us to ascertain the patient's condition in several health areas in just one medical appointment. However, some limitations should be taken into account. Firstly, the total number of subjects studied was relatively small and this can compromise the ability to find differences. A minimum number was calculated using a "convenience sample" of patients attending the pain clinic. This may compromise valid statistical analysis.

Secondly, control patients were divided into two groups (cases' companions and patients from other units) due to the differences observed. This could place constraints in terms of an inappropriate choice of control group because the partners of the patients cannot be

completely independent controls. What's more, AEs may be due to pain treatment, or concomitant medical conditions. This could introduce a bias [36] mediated by several other variables (socio-demographic or cultural variables, or what's more, ethnicity) [32] which are more relevant than pain status. Finally, EQ-5D scale was used instead of SF12 -that provides a wide broad coverage of different health domains [40] in order to obtain the VAS quality of life score, an item comparable with others VAS records. In fact, we used the GPSq questionnaire in previous studies, in different pain population at our Pain Unit, with optimal results and low cost of resources [10, 11].

5. Conclusions

This study formally established that the GPSq shows good psychometric properties of reliability, validity, and responsiveness, enabling it to be used to measure CNCP in outpatient pain settings. Furthermore, a gender gap was demonstrated due to the difficult situation of female caregivers which should be recognized, devoting more effort to supporting their health.

Author Contributions

Jordi Barrachina, Javier Muriel, Cèsar Margarit, Beatriz Planelles, Pura Ballester, Thomas Zandonai, and Ana Maria Peiró were involved in the conception and design of the study. Jordi Barrachina, Javier Muriel, Miguel Richart, Domingo Morales, and Ana Maria Peiró were involved in the analysis and interpretation of the data. Jordi Barrachina, Javier Muriel, Miguel Richart Martínez, Domingo Morales and Ana Maria Peiró designed the statistical analysis plan. Jordi Barrachina, Beatriz Planelles and Ana Maria Peiró wrote this manuscript. All authors were involved in drafting of the paper and revising it critically for intellectual content. All authors approved of the final version of this manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgments

We would like to express our thanks for the help received from Mrs. Miriam Covés (Occupational Therapy pain care assistant, Alicante, Spain), Emi Martínez, Pharm D (Pharmacy Fellowship), M-del-Mar Inda Ph. Sci (Pain researcher) for their support in data management and paper corrections, and Mrs. Marie Gombert (M.Sc., Department of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology, University of Valencia, Valencia, Spain) for her help with the Graphical Abstract.

Conflict of Interests

All authors declare there is no conflict of interests.

References

1. Hasselström J, Liu-Palmgren J, Rasjö-Wrååk G. Prevalence of pain in general practice. *European Journal of Pain* 6 (2002): 375-385.
2. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, et al. Persistent pain and well-being: A World Health Organization study in primary care. *Journal of American Medical Association* 280 (1998): 147-151.
3. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, et al. The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview. *Current Pain and Headache Reports* 22 (2018): 16.
4. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology* 73 (2017): 759-770.
5. Ponte ML, Wachs L, Wachs A, et al. Prescribing cascade. A proposed new way to evaluate it. *Medicina (B. Aires)* 77 (2017): 13-16.
6. Jensen MP, Karoly P. Self-Report Scales and Procedures for Assessing Pain in Adults, in: *Handbook of Pain Assessment* (2010): 15-34.
7. Dansie EJ, Turk DC. Assessment of patients with chronic pain. *British Journal of Anaesthesiology* 111 (2013): 19-25.
8. Cummins R, Gullone E. Why we should not use 5-point Likert scales: The case for subjective quality of life measurement. Paper presented at: *Proceedings, Second Int Conf Qual Life Cities* 74 (2000): 93.
9. Hasson D, Arnetz BB. Validation and Findings Comparing VAS vs. Likert Scales for Psychosocial Measurements. *International Electronic Journal of Health Education* 8 (2005): 178-192.
10. Planelles B, Margarit C, Inda M del M, et al. Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management. *The Pharmacogenomics Journal* 20 (2020): 320-328.
11. Muriel J, Margarit C, Barrachina J, et al. Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients. *Basic Clinical Pharmacology & Toxicology* 124 (2019): 439-448.
12. Planelles B, Margarit C, Ajo R, et al. Health benefits of an adverse events reporting system for chronic pain patients using long-term opioids. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 63 (2019): 248-258.
13. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, et al. Grading the severity of chronic pain. *Pain* 50 (1992): 133-149.
14. Herr K, Titler M, Fine P, et al. Assessing and Treating Pain in Hospices: Current State of Evidence- Based Practices. *Journal of Pain Symptom Management* 39 (2010): 803-819.
15. van Grootheest K, Olsson S, Couper M, et al. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective.

- Pharmacoepidemiology & Drug Safety 13 (2004): 457-464.
16. Herdman M, Badia X, Berra S. EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care. *Atención Primaria* 28 (2001): 425-429.
 17. Tan C, Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology* 18 (2012): 5171-5180.
 18. Seymour RA. The use of pain scales in assessing the efficacy of analgesics in post-operative dental pain. *Europeana Journal of Clinical Pharmacology* 23 (1982): 441- 444.
 19. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, et al. Cost of Lost Productive Work Time among US Workers with Depression. *Journal of American Medical Association* 289 (2003): 3135-3144.
 20. Campo-Arias A, Herazo E. Concordancia intra-e interevaluadores. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 39 (2010): 424-432.
 21. Fleiss JL, Cohen J. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educational and Psychological Measurements* 33 (1973): 613-619.
 22. Enderlein G. Fleiss JL: The Design and Analysis of Clinical Experiments. Wiley, New York - Chichester - Brisbane - Toronto - Singapore (1986) 432 S., £38.35. *Biometrical Journal* 30 (1988): 304.
 23. Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. El artículo original, in: *Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica* 34 (2004): 312-320.
 24. Escobar-Pérez J, Cuervo-Martínez Á. Validez De Contenido Y Juicio De Expertos: Una Aproximación a Su Utilización. *Avances en Medición* 6 (2008): 27-36.
 25. Campbell DT, Fiske DW. Convergent and discriminant validation by the multitrait-multimethod matrix. *Psychological Bulletin* 56 (1959): 81-105.
 26. McConnell S, Kolopack P, Davis AM. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties. *Arthritis Care and Research* 45 (2001): 453-461.
 27. Nunnally J, Bernstein I. *Psychometric Theory*, 3rd edn, (1994). McGraw-Hill, New York (1994).
 28. Turabian JL. The social and health gender differences in patient's companion in the family medicine consultation. *Current Research: Integrative Medicine* 2 (2017): 45-49.
 29. Hawker G, Mian S, Kendzerska T. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP)). *Arthritis Care Research* 63 (2011): 240-252.
 30. Natour J, Cazotti LDA, Ribeiro LH, et al. Pilates improves pain, function and quality of life in patients with chronic low back pain: A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 29 (2015): 59-68.
 31. Ferrari A, Baraldi C, Licata M, et al. Polypharmacy Among Headache Patients: A Cross-Sectional Study. *CNS Drugs* 32 (2018): 567-578.
 32. Sharma N, Chakrabarti S, Grover S. Gender differences in caregiving among family - caregivers of people with mental illnesses. *World Journal of Psychiatry* 6 (2016): 7-17.
 33. Xiong C, Biscardi M, Nalder E, et al. Sex and gender differences in caregiving burden


- experienced by family caregivers of persons with dementia: A systematic review protocol. *British Medical Journal Open* 8 (2018): e022779.
34. Perrin PB, Panyavin I, Morlett Paredes A, et al. A Disproportionate Burden of Care: Gender Differences in Mental Health, Health-Related Quality of Life, and Social Support in Mexican Multiple Sclerosis Caregivers. *Behavioural Neurology* (2015).
35. Li Q, Loke AY. A spectrum of hidden morbidities among spousal caregivers for patients with cancer, and differences between the genders: A review of the literature. *European Journal of Oncology Nursing* 17 (2013): 578-587.
36. Li Q P, Mak YW, Loke AY. Spouses' experience of caregiving for cancer patients: A literature review. *International Nursing Review* 60 (2013): 178-187.
37. Margarit C, Roca R, Inda MDM, et al. Gender Bias and Genotype Influence on Opioid Safety Profile in Chronic Low Back Pain. *The Clinical Journal of Pain* 36 (2020): 420-429.
38. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al. American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel, 2009. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain *The Journal of Pain* 10 (2): 113-130.
39. Urrutia Egaña M, Barrios Araya S, Gutiérrez Núñez M, et al. Optimal method for content validity [Métodos óptimos para determinar validez de contenido]. *Revista Cubana de Educación Medica Superior* 28 (2015): 547-558.
40. Johnson JA, Pickard AS. Comparison of the EQ-5D and SF-12 health surveys in a general population survey in Alberta, Canada. *Medical Care* 38 (2000): 115-121.
41. Geller AI, Nopkhun W, Dows-Martinez MN, et al. Polypharmacy and the Role of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R* 4 (2012): 198-219.


Supplementary

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

CUESTIONARIO DE ESTADO DE DOLOR

Global Pain State questionnaire (GPSq)

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

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

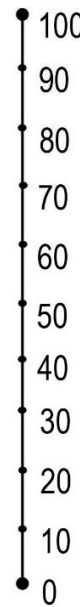
SÍNTOMAS DESDE LA ÚLTIMA CONSULTA			
<input type="checkbox"/> Somnolencia	<input type="checkbox"/> Impotencia sexual	<input type="checkbox"/> Boca seca	<input type="checkbox"/> Otros (indicar):
<input type="checkbox"/> Mareos	<input type="checkbox"/> Disminución deseo sexual	<input type="checkbox"/>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

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

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

CUESTIONARIO DE ESTADO DE DOLOR

Global Pain State questionnaire (GPSq)

ESTADO DE SALUD Cuestionario de salud EQ-5D (European Quality of Life Scale)¹	
La respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de <u>hoy</u> :	Señale sobre la línea vertical donde mejor se describa su estado de salud <u>hoy</u>
<p>Movilidad</p> <p><input type="checkbox"/> No tengo problemas para caminar</p> <p><input type="checkbox"/> Tengo algunos problemas para caminar</p> <p><input type="checkbox"/> Tengo que estar en la cama</p> <p>Cuidado personal</p> <p><input type="checkbox"/> No tengo problemas con el cuidado personal</p> <p><input type="checkbox"/> Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme</p> <p><input type="checkbox"/> Soy incapaz de lavarme o vestirme</p> <p>Actividades cotidianas (p. ej. Trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o durante el tiempo libre)</p> <p><input type="checkbox"/> No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas</p> <p><input type="checkbox"/> Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas</p> <p><input type="checkbox"/> Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas</p> <p>Dolor/malestar</p> <p><input type="checkbox"/> No tengo dolor ni malestar</p> <p><input type="checkbox"/> Tengo moderado dolor o malestar</p> <p><input type="checkbox"/> Tengo mucho dolor o malestar</p> <p>Ansiedad/depresión</p> <p><input type="checkbox"/> No estoy ansioso ni deprimido</p> <p><input type="checkbox"/> Estoy moderadamente ansioso o deprimido</p> <p><input type="checkbox"/> Estoy muy ansioso o deprimido</p> <p>Comparado con mi estado general de salud durante los últimos 12 meses, mi estado de salud de hoy es:</p> <p><input type="checkbox"/> Mejor</p> <p><input type="checkbox"/> Igual</p> <p><input type="checkbox"/> Peor</p>	<p>El mejor estado de salud imaginable</p>  <p>El peor estado de salud imaginable</p>


OCUPACIÓN ACTUAL: Trabajador en activo Parado Jubilado Ama de casa**INGRESOS ECONÓMICOS:** Menos de 500€ Entre 500-1000€ Más de 1000 €

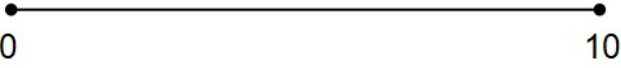
Muchas gracias por completarla, dásela al personal facultativo

¹Validado por: Vartainen P, Mäntyselkä P, Heiskanen T, et al. Validation of EQ-5D and 15D in the assessment of health-related quality of life in chronic pain. *Pain*. 2017;158(8):1577-1585.

Name and surnames: _____ Gender: _____
 Age: _____ Weight (kg): _____ Date: ____/____/____

Global Pain State questionnaire (GPSq)

PAIN	
Point to the horizontal line where the pain you are feeling <u>now</u> is best described <div style="text-align: center;">  </div>	MARK WITH A CROSS <input type="checkbox"/> 4 – Extremely severe <input type="checkbox"/> 3 - Severe <input type="checkbox"/> 2 - Moderate <input type="checkbox"/> 1 - Mild <input type="checkbox"/> 0 - None

RELIEF	
Point to the horizontal line where the relief you are feeling <u>now</u> is best described <div style="text-align: center;">  </div>	MARK WITH A CROSS <input type="checkbox"/> 4 – Extremely relieved <input type="checkbox"/> 3 - Severe <input type="checkbox"/> 2 – Moderate <input type="checkbox"/> 1 – Mild <input type="checkbox"/> 0 - None

SYMPTOMS SINCE THE LAST CONSULTATION			
<input type="checkbox"/> Somnolence	<input type="checkbox"/> Sexual Impotence	<input type="checkbox"/> Dry mouth	<input type="checkbox"/> Others (indicate):
<input type="checkbox"/> Dizziness	<input type="checkbox"/> Decreased sexual desire	<input type="checkbox"/> Edema	
<input type="checkbox"/> Sickness	<input type="checkbox"/> Weight change	<input type="checkbox"/> Depression	
<input type="checkbox"/> Vomiting	<input type="checkbox"/> Headache	<input type="checkbox"/> Insomnia	
<input type="checkbox"/> Constipation	<input type="checkbox"/> Redness of the skin	<input type="checkbox"/> Nervousness	
<input type="checkbox"/> Itch	<input type="checkbox"/> Dry skin	<input type="checkbox"/> Lack of appetite	

IF THESE SYMPTOMS HAVE MOTIVATED		
	Because of your PAIN	Because of OTHER reasons
Go to emergency department	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Admission to hospital	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO
Change your treatment	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO

Name and surnames: _____ Date: ____/____/____

GLOBAL PAIN STATE questionnaire (GPSq)

HEALTH STATE EQ-5D Health questionnaire (European Quality of Life Scale)¹	
<p style="text-align: center;">By placing a tick in one box in each group below, please indicate which statements best describe your own health state today</p> <p>Mobility</p> <p><input type="checkbox"/> I have no problems in walking about</p> <p><input type="checkbox"/> I have some problems in walking about</p> <p><input type="checkbox"/> I am confined to bed</p> <p>Self-Care</p> <p><input type="checkbox"/> I have no problems with self-care</p> <p><input type="checkbox"/> I have some problems washing or dressing myself</p> <p><input type="checkbox"/> I am unable to wash or dress myself</p> <p>Usual activities (e.g. work, study, housework family or leisure activities)</p> <p><input type="checkbox"/> I have no problems with performing my usual activities</p> <p><input type="checkbox"/> I have some problems with performing my usual activities</p> <p><input type="checkbox"/> I am unable to perform my usual activities</p> <p>Pain/Discomfort</p> <p><input type="checkbox"/> I have no pain or discomfort</p> <p><input type="checkbox"/> I have moderate pain or discomfort</p> <p><input type="checkbox"/> I have extreme pain or discomfort</p> <p>Anxiety/Depression</p> <p><input type="checkbox"/> I am not anxious or depressed</p> <p><input type="checkbox"/> I am moderately anxious or depressed</p> <p><input type="checkbox"/> I am extremely anxious or depressed</p> <p>Compared to my general health state for the past 12 months, my health state today is:</p> <p><input type="checkbox"/> Better</p> <p><input type="checkbox"/> The same</p> <p><input type="checkbox"/> Worse</p>	<p style="text-align: center;">Draw a line to the vertical line to whichever point on the scale indicates how good or bad your health state is <u>today</u></p> <p style="text-align: center;">Best imaginable health state</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p style="text-align: center;">Worst imaginable health state</p>

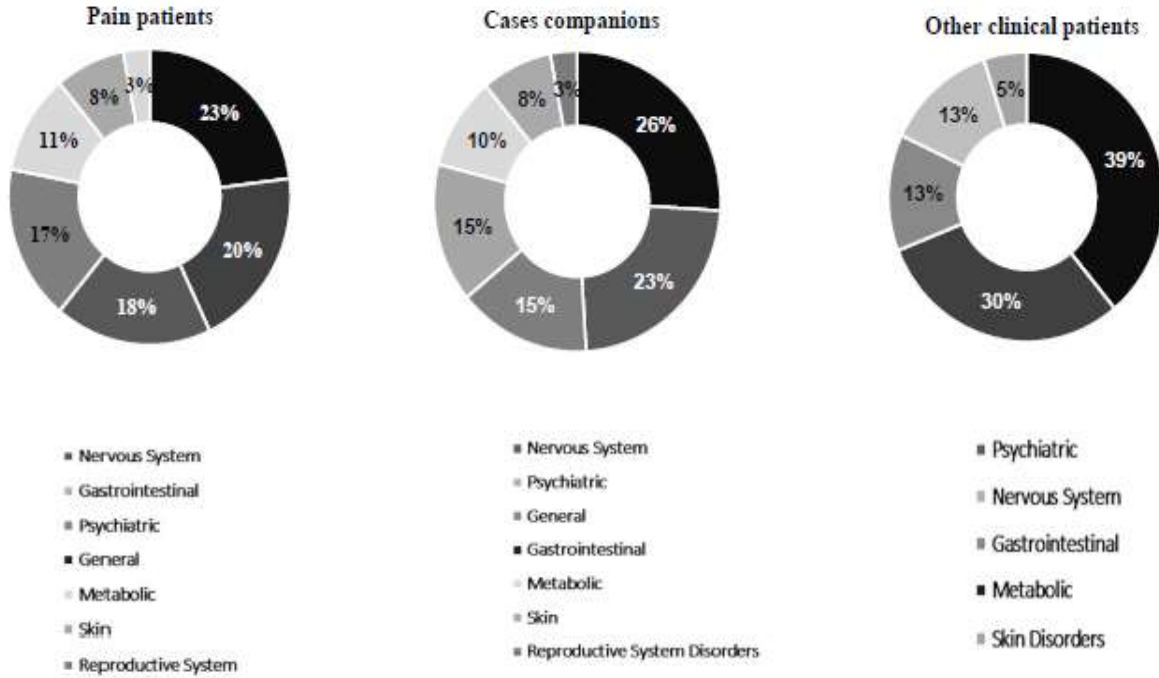
CURRENT OCCUPATION: Active employment Unemployed Retired
 Homemaker

ECONOMIC INCOMES: Less than 500 € Between 500-1000 € More than 1000 €

Thank you very much for completing it, give it to the
medical staff

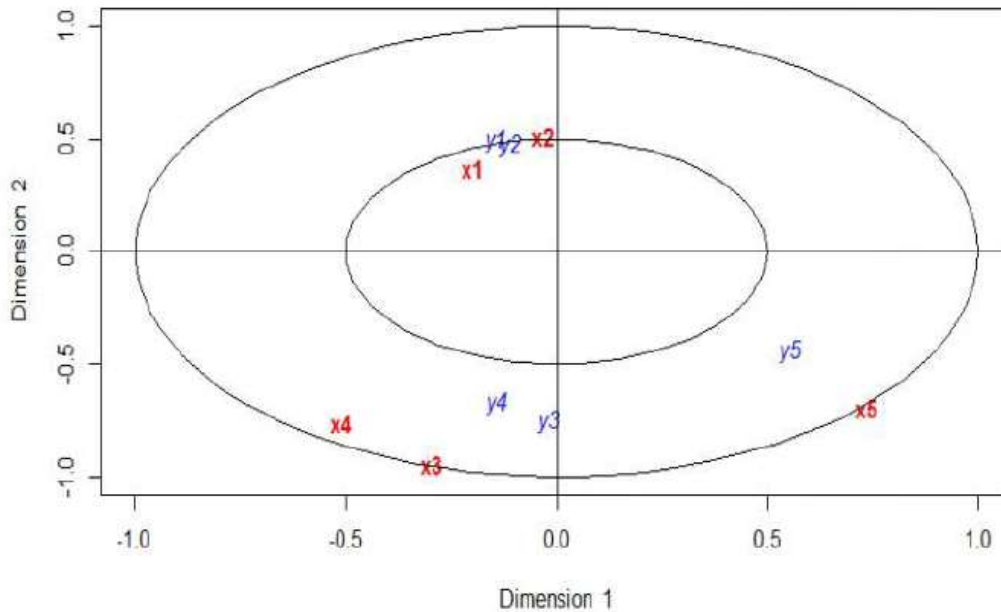
¹ Validated by: Vartainen P, Mäntyselkä P, Heiskanen T, et al. Validation of EQ-5D and 15D in the assessment of health-related quality of life in chronic pain. *Pain*. 2017;158(8):1577-1585.

Supplementary Figure 1: GPSq questionnaire, with the English version and the Spanish version, which was validated in this study.



Note: PU: Pain Unit Cases; PC: Control; CC: Other clinical's units controls; AEs: Adverse Events.

Supplementary Figure 2: Adverse Events (AEs) frequency by system depending on the group. A) case group (PU), B) Patients' companions' group (PC), and C) Patients from other clinical Units (CC).



Supplementary Figure 3: Variables plotted on the first two canonical variates.

EQ-5D Dimensions		Case	Control	Control		P-Value
		PU (n=38)	PC and CC (n=52)	PC (n=27)	CC (n=25)	PU vs. PC + CC PC vs. CC PU vs. CC
Mobility, No. (%)	No problems to walk	6 (16%)	13 (36%)	6 (25%)	7 (58%)	.048 ¹
	Some problems to walk	32 (84%)	22 (61%)	18 (75%)	4 (33%)	.005 ²
	I must lay in bed	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (9%)	.0345 ³
Personal care, No. (%)	No problems	18 (47%)	18 (49%)	14 (56%)	4 (33%)	.9924 ¹
	Some problems	18 (47%)	17 (46%)	10 (40%)	7 (58%)	.781 ²
	Many problems	2 (6%)	2 (5%)	1 (4%)	1 (9%)	.4208 ³
Daily activities, No. (%)	No problems	11 (29%)	13 (36%)	9 (36%)	4 (36%)	.7590 ¹
	Some problems	20 (53%)	18 (50%)	12 (48%)	6 (54%)	.932 ²
	Many problems	7 (18%)	5 (14%)	4 (16%)	1 (10%)	.8486 ³
Pain, No. (%)	I have no pain	0 (0%)	7 (19%)	2 (8%)	5 (42%)	.0145 ¹
	Moderate pain	34 (89%)	25 (68%)	19 (76%)	6 (50%)	.0007 ²
	Much pain	4 (11%)	5 (13%)	4 (16%)	1 (8%)	.0493 ³
Anxiety/Depression (A/D), No. (%)	No A/D	12 (32%)	20 (51%)	15 (56%)	5 (42%)	.1655 ¹
	Moderately	23 (61%)	18 (46%)	11 (40%)	7 (58%)	.321 ²
	Very A/D	3 (7%)	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)	.5184 ³

P-value<0.05 is written in bold font, ¹PU patients vs PC + CC. ²PC vs CC. ³PU vs CC. Chi-square Test was carried out in all the statistical analyses.

Supplemental Table 1: Results of EuroQol-5D (EQ-5D) depending on the dimension affected at cases (PU, pain patients' group) and control group (PC, cases companions and n=CC, patients from other clinical units).

Variables	Cases (n=38)			Control PC (n=27)			Control CC (n=25)		
	Estimate	Standard Error	P-value	Estimate	Standard Error	P-value	Estimate	Standard Error	P-value
Pain intensity (VAS, 0-100 mm)	-0.318	0.268	0.249	0.503	0.2	0.241	-0.688	0.263	0.047
Quality of life (EQ-VAS, 0-100 mm)	0.047	0.032	0.161	0.047	0.023	0.29	0.088	0.032	0.042
Age (years)	0.027	0.065	0.683	-0.588	0.131	0.14	0.064	0.041	0.206
Sex (female, male)	1.356	1.3	0.308	1.499	1.188	0.427	1.109	1.072	0.348
AEs (number)	-0.042	0.294	0.163	-0.834	0.182	0.137	-0.119	0.516	0.826

*P value <0.05 is in bold font. VAS, Visual Analogue Scale (0-100mm); EQ- VAS EuroQol scale (0-100mm); AEs, Adverse Events.

Supplemental Table 2: Multiple linear regression of descriptive, clinical, and pharmacological parameters with Visual Analogue Scale (VAS) relief intensity scores for the Pain Unit (PU), Patients' companions (PC) and Clinical Units (CC) groups.

	Similar trait/dissimilar method	Similar method/dissimilar trait	Dissimilar trait/method
GPSq	0,936 ^a	0,527 ^c	0,190 ^e
	0,521 ^b	0,554 ^d	0,446 ^f
Isolated Scales	0,833 ^a	0,414 ^c	0,289 ^e
	0,802 ^b	0,346 ^d	0,372 ^f

Note: The matrix was performed to assess the relation between the different traits (pain intensity, relief intensity) and different methods (Visual Analogue Scale and Likert). ^a Pain intensity VAS and Likert; ^b Pain relief VAS and Likert; ^c VAS pain and relief; ^d Likert pain and relief; ^e VAS pain and Likert relief; ^f Likert pain and VAS relief









Supplemental Table 3: Convergent/discriminant validity for Global Pain Scale questionnaire (GPSq) and isolated scales and multitrait-multimethod matrix.



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the

ANEXO V: COMPENDIO DE ARTÍCULOS QUE CONFORMAN LA TESIS

Therapeutic alliance impact on analgesic outcomes in a real-world clinical setting: An observational study

JORDI BARRACHINA¹ 
CÉSAR MARGARIT^{1,2} 
BLANCA ANDREU³ 
THOMAS ZANDONAI⁴ 
PURA BALLESTER¹ 
JAVIER MURIEL¹ 
ESPERANZA CUTILLAS³ 
ANA M. PEIRÓ^{1,2,5,*} 

¹Neuropharmacology on Pain and Functional Diversity (NED), Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL) Alicante, Spain

²Pain Unit, Department of Health of Alicante-General Hospital, Alicante, Spain

³Occupational Observatory Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain

⁴Department of Clinical Pharmacology, Paediatrics and Organic Chemistry Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain

⁵Clinical Pharmacology Unit Department of Health of Alicante-General Hospital Alicante, Spain

ABSTRACT

A good therapeutic alliance is relevant for healthcare providers exposed to patients' suffering, especially since patients and physicians may understand the painful experience differently. Our aim was to explore the impact of therapeutic alliance on analgesic outcomes in a real-world interdisciplinary pain unit (PU). A cross-sectional observational study was conducted on outpatients ($n = 69$) using opioids on a long-term basis for the treatment of chronic non-cancer pain, where clinical pharmacologists and pharmacists advised patients about their opioid treatment. Responses to the patient-doctor relationship questionnaire (PDRQ), sociodemographic and clinical information (pain level, quality of life and hospital use) were collected, whereas pharmacology data (analgesic prescription, adverse events, and compliance) were obtained from electronic health records. Patients were predominantly middle-aged (75 % women, 72 % retired), experiencing moderate pain (VAS 40–70 mm) on average, and under a high morphine equianalgesic dosage (95 ± 88 mg per day, mainly tapentadol or fentanyl). Patients with better PDRQ outcomes, and therefore better therapeutic alliance, showed lower pain intensity than patients with worse PDRQ outcomes (pain intensity: high scores 60 ± 47 mm and medium scores 60 ± 45 mm vs. low scores 80 ± 75 mm, $p < 0.01$). Along with this, pain intensity was lower when patients affirmed that, thanks to the healthcare providers, they "gained new insight", "felt better", or "felt content with their doctor's treatment". What's more, patients who affirmed "I benefit from the treatment" experienced increased pain relief (benefit 40 ± 30 vs. non-benefit 19 ± 26 mm, $p = 0.010$) and improved quality of life (benefit 33 ± 25 vs. non-benefit 18 ± 16 mm, $p = 0.031$). However, there was a percentage of patients who did not fully understand the provided information, which is something to be taken into account to improve in clinical routine. Therapeutic alliance supported by pharmacist experts on pain management can be an effective strategy to improve analgesic outcomes. Further efforts are needed to improve communication strategies for pain management. Future directions of research should include the analysis of the role of the pharmacist in poly-professional consultations as related to the advice of patients about their medication, and the mutual trust with the patients.

Keywords: therapeutic relationship, pharmacy, analgesics, opioid, global health, compliance

Accepted March 19, 2022
Published online March 20, 2022

* Correspondence; e-mail: peiro_ana@gva.es

INTRODUCTION

The quality of the therapeutic relationship, or alliance between the physician and the patient, could play a fundamental role in collaborative health decision-making (1). This parameter is based on accessibility, empathic understanding, and communication that promotes confidence and constructive sharing of the emotional state (2, 3). Formerly, physicians' insights were limited to the patient's pathology and did not take other aspects of the patient-doctor relationship into account. This, together with the briefness of the medical appointment, could cause misunderstandings for patients and affect the patterns of behavioural adherence (4). In fact, health providers' reactions to poor performance can affect subsequent long-term compliance (5) and turn it poorer, which can lead to a worsening of drugs' safety and the appearance of side-effects (6). This is particularly relevant in chronic medical conditions (7), such as chronic non-cancer pain (CNCP), for which high inter-individual variability in therapeutic response is reported.

Pain is the most common physical symptom in primary care, accounting for a large proportion of patients suffering from reduced quality of life and work disabilities and causing higher costs to the health care system (8). Moreover, opioids cause debilitating adverse effects (AEs) (9) which can alter the quality of life and jeopardize the vital prognosis. Their long-term use at high doses can increase opioid-related hospitalization (10) as well as raise the risk of prescription opioid use disorder (11). Tellingly, as opioid use has risen to epidemic proportions, there are more and more cases of accidental overdoses and deaths in CNCP long-term use of opioids (12).

Our aim was to explore the impact of therapeutic alliance on analgesic outcomes and analgesic compliance from CNCP ambulatory patients in a real-world interdisciplinary Pain Unit setting. This is an important priority for research, especially for patients under long-term opioid prescription.

EXPERIMENTAL

Study design

A cross-sectional observational study was conducted at the Pain Unit (PU) of the Alicante General University Hospital (Alicante, Spain) on chronic pain ambulatory patients under opioid treatment between July 2015 and October 2015. The Ethics Committee Board of the Alicante General University Hospital approved the study of free programming software in May 2014. The study was performed in accordance with the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki. Once the aim and confidentiality of the study were explained to the patients, informed consent was obtained, and questionnaires were self-administered. This study adheres to the STROBE guidelines.

Participants

Participation was open to all the ambulatory CNCP patients seen in the PU ($n = 69$). The patients were selected by a pharmacist from the researcher team in the waiting room before any medical practice was conducted. Inclusion criteria were being an adult (≥ 18 years old) under long-term analgesic use (using tramadol or any major opioid for at least six months or longer, controlled by the PU), the previous diagnosis of CNCP verified by

record review according to medical standard care, agreement to complete various questionnaires, and an adequate mental status for properly filling them out. For the purposes of this study, participants were classified using ICD-9 or ICD-10 diagnosis codes according to the etiology of the pain. Here, nearly half of patients have mixed neuropathic-nociceptive symptoms. Patients with other conditions that may or may not be pain-related (*e.g.*, restless leg syndrome, cerebrovascular disease, paraplegia), and those receiving opioids for fibromyalgia, were not included.

Procedure

An interdisciplinary team composed of two pharmacists, a nurse, an occupational therapist, and a biologist, all experts in the management of CNCP, took over the recruitment and inclusion of the subjects. A consecutive sampling method was used within the allocated recruitment timeframe for the study. Once a week for three months, the first 5–6 patients arriving in the PU waiting area were informed about the purpose of the study. Interested individuals signed the informed consent and were asked to complete a routine questionnaire on their own, in a separate room. The questionnaire consisted of both historical clinical assessment measures and the questionnaires designed for this study. Furthermore, steps were taken to establish recruitment days at times when some of the physicians were not present, thus preventing them from knowing that patients were being interviewed after their clinical consultation. The PU has six different anesthetists who are distributed weekly in a rotating schedule. In this way, all data (clinical and therapeutic alliance) were collected at a single time point.

Clinical and pharmacology outcomes

Clinical interviews were performed as a clinical routine in the PU to evaluate the physical health, effectiveness, and safety profile of drug use. Here, socio-demographical parameters (age, sex, ethnicity, marital status, family support, education level, and income) were collected. After the physician interview, in the same session, questionnaires related to doctor-patient relationship and communication were completed independently, though with the support of the research team experts on pain management led by a pharmacist.

Pain drug prescriptions were obtained from Electronic Health Records (EHRs) and grouped in non-opioid analgesics (*e.g.*, acetaminophen, NSAIDs), weak opioids (codeine, tramadol) or strong opioids (*e.g.*, fentanyl, morphine, buprenorphine, tapentadol, oxycodone, hydromorphone), and oral morphine equivalent daily dose (MEDD, mg per day) was calculated using available references (13) by a pharmacist. After that, the patient was asked about his/her adherence (compliance/non-compliance) and for confirmation that prescriptions were dispensed at the pharmacy correctly. The percentage of use of each analgesic was counted over the total sample period. As it is usual for these patients to be polymedicated (four or more drugs prescribed) (6), the use of neuromodulators (anticonvulsants such as pregabalin and gabapentin) was also registered, those being the most concomitant drugs in CNCP.

Clinical outcomes variables

Effectiveness variables. – Pain intensity and relief was recorded according to a VAS paper version consisting of a 100 mm horizontal line anchored by two extremes, from 0 (no

pain or not relief, resp.) to 100 mm (the worst pain or main relief, resp.) (14, 15). Pain (intensity or relief) was classified as mild (< 40 mm), moderate (40–70 mm) or severe (> 70 mm) (16). The quality of life of the patient was evaluated with the VAS-EuroQoL scale. This scale consists of a vertical line from 0 (the worst health status) to 100 mm (the best) (17), where the patient points to their current health status and classifies it according to the previously identified pain level on the VAS scale.

Safety variables. – Patients were encouraged to report all suspected AEs due to pain medication (any noxious, unintended, or undesired effect of a drug that occurs at dosages used in humans for prophylaxis, diagnosis, or therapy) (18). All the AEs were registered during the medical visit, using the following list of the most frequently occurring issues following analgesic medication use, as acknowledged in the summary of product characteristics (19): xerostomia, constipation, dizziness, dry skin, headache, somnolence, insomnia, weight change, loss of appetite, depression, nervousness, pruritus, nausea, edema, vomiting, erectile dysfunction, loss of libido and erythema. A field was also left open in the list for free text additions. In the case that an AE was suspected to be an adverse drug reaction, the pharmacist took over the corresponding notification. Furthermore, the pharmacist classified all the AEs related to pain treatment according to the medical dictionary for regulatory activities (MedDRA, version 20.0) (20).

Hospital use and compliance. – Hospital admissions and any changes of drug prescription (as compared to their previous PU visit, whether due to pain or other reasons), were registered. In addition, patients were asked for their compliance and any reasons for stopping their treatment. Treatment adherence was evaluated due to the patient's verbal statement and reviewing EHRs, since there is a section in the patient's pharmacotherapeutic record where the health providers can check whether the patient has collected the medication from the pharmacy and on what date. Thus, subjects were classified into three groups: (i) compliant, (ii) non-compliant, and (iii) a mixed group: patients who claim to have complied with the treatment but mark reasons for stopping the analgesic treatment on the questionnaires. Some of these possible answers were: AEs, lack of effectiveness or others. If they accepted the treatment, possible reasons were: it seemed to be the best option, acceptance of the doctor's decision, expected benefits from the treatment or other reasons. The compliance questionnaire included items such as whether patients have accepted the treatment or not, and if so, what the reason for abandoning the prescriptions was.

Therapeutic alliance

Patient-doctor relationship questionnaire (PDRQ). – This validated questionnaire with closed questions is a brief activity consisting of thirteen questions developed to assess the patient's experience with the therapeutic aspects of the patient-doctor relationship in their primary care settings (21, 22). It is a valuable tool for monitoring the patient-doctor relationship based on communication, satisfaction with treatment, or accessibility to the doctor. Every question is answered with either the affirmative (“yes”) or the negative (“no”). PDRQ has no threshold scores that correspond to a qualitative rating, and thus gives only descriptive information related to the total percentage of affirmative or negative responses. Patients answered the PDRQ questionnaire once since this was a cross-sectional study.

In order to avoid “social desirability bias”, which is defined as the tendency of survey respondents to give overly positive self-descriptions (23), patients were clustered depend-

ing on their scores on the PDRQ questionnaire: low (< 60 % of positive answers), medium (61–90 % of positive answers) and high (> 91 % of positive answers). Differences in pain intensity, pain relief, quality of life, treatment compliance and number of AEs were analyzed within each of these three groups.

Understandability of prescription information. – Finally, a non-validated test was used to assess the level of comprehension of drug information provided by the health professionals (doctor, pharmacist, or nurse) involved in the study related to the analgesic prescription. This also assessed whether any family member had been under opioid treatment. It consisted of thirteen questions, where patients could answer either “yes” or “no”, except for the question regarding the knowledge of what an opioid is. In that case, patients could answer “not at all”, “partially” and “yes completely”.

Statistical analyses

Data are presented as mean \pm standard deviation (SD) when normally distributed, and as median (interquartile range) (P25-P75) for parameters with the non-parametric distribution. Categorical data were expressed by percentages. Data distribution was analyzed with Kolmogorov-Smirnov’s normality test with correction of statistical significance using the Lilliefors test. It was estimated that this descriptive 3-month study would be sufficient to achieve an approximate sample of 65–75 patients due to the daily PU patient attendance rates (24). This is an approximate sample number similar to other observational studies that use qualitative questionnaires.

Comparisons of data exhibiting parametric distributions between any two given groups were conducted using the *t*-test analysis, and for analyses between three groups, an ANOVA test was carried out. Furthermore, analysis of data with non-parametric distributions was done using the U Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests for comparison between two and three groups, resp. Chi-square (χ^2) tests were performed for categorical data.

Binary logistic regression was carried out to analyze opioid adherence, and multiple linear regression was performed according to “sequential entry” (25). Thus items (age, sex, pain intensity, pain relief, quality of life, and number of AEs, education level, PDRS and understanding of the information) that could theoretically impact the dependent variable (pain intensity) were entered in a given order based on theory, logic or practicality.

Value $p < 0.05$ was considered statistically significant. Effect size Cohen’s *d* (*d*) was calculated, with values categorized as follows: < 0.2 “small effect”, < 0.5 “medium effect”, > 0.8 “large effect”. For Kruskal-Wallis analyses, effect size Eta squared (η^2) was also calculated, with values categorized as < 0.04 small effect, < 0.110 medium effect and > 0.140 large effect.

All statistical analyses were carried out using free programming software, R program, version 3.2.4 (26).

RESULTS AND DISCUSSION

Socio-demographical and clinical variables

A total of 88 patients were pre-screened to enter the study. After the exclusion of 19 patients due to various reasons (missing data from questionnaires or main pain diagnosis

being fibromyalgia), a total of 69 patients were analyzed. All participants were referred to our PU for regular pain management mostly due to somatic pain (85 %). Non-specific low back pain was the most common type (associated with radiculopathy, spinal stenosis, or another specific spinal cause), followed by gonalgia and other musculoskeletal pain (hip pain or due to other cervical joint dysfunctions).

Table I presents all socio-demographical and clinical variables in detail. The mean age of the participants was 62 ± 15 years, 74 % female and 100 % of Caucasian ethnicity. Most of them enjoyed family support, with 74 % living with another person and 62 % being married. A third of participants had completed education at the primary level, with the rest having completed further schooling. Two-thirds were retired with incomes less than 1.000 euros per month, *i.e.*, slightly above the minimum monthly wage in Spain. Additionally, 30 % of the patients came to the emergency room and 13 % of patients were hospitalized due to their uncontrolled pain. 36 % of the patients needed to change analgesic drugs, and 25 % stopped their pain treatment due to AEs from the last PU visit.

Mean pain intensity was found moderate (VAS 60 ± 30 mm), while pain relief (VAS 30 ± 30 mm) and quality of life (VAS 29 ± 24 mm) reached mild levels. Lower pain intensity was significantly associated with higher pain relief and quality of life [R^2 adjusted = 0.324: pain intensity = $10.570 + (-0.2794) \times$ quality of life + $(-0.3520) \times$ pain relief + $(-0.342) \times$ PDRQ]. Here, an increase in quality of life (1 point) was associated with a decrease in pain intensity (0.27 points). Similarly, an increase in pain relief (1 point) was associated with a decrease in pain intensity (0.35 points). Again, an increase in the PDRQ questionnaire score (1 point) was correlated with a decrease in pain intensity (0.34 points).

Analgesic prescription and drug side-effects

All patients were on long-term analgesics treatment, and more than half of the sample was under a neuromodulator prescription, such as pregabalin, gabapentin, or duloxetine. Most of the prescribed opioids were major opioids such as tapentadol (31 %), followed by fentanyl (21 %) and buprenorphine (12 %) and the mean MEDD was 95 ± 88 mg per day. Tramadol was prescribed to 13 % of the sample population, usually in combination with another major opioid. More details are shown in Fig. 1.

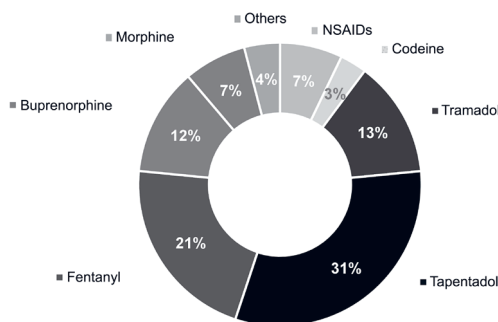


Fig. 1. Summary of NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) and opioids prescribed in our ambulatory chronic non-cancer pain patients.

Table I. Demographical, clinical variables, morphine equivalent daily dose and reasons to leave the opioid treatment

Total no. of participants	69
Age (year)	62 ± 15
Sex (female, %)	74
Married	43 (62)
Widowed	17 (25)
Single	4 (6)
Separated or divorced	3 (4)
NA	2 (3)
Level of education	
Primary school	22 (32)
Secondary school	9 (13)
Bachelor/intermediate associate degree	15 (22)
Superior associate degree	5 (7)
Diploma program	3 (4)
Bachelor's degree	2 (3)
Other studies	11 (16)
Occupation	
Retired	50 (72)
Unemployed	9 (13)
Active	4 (6)
Homemaker	3 (4)
NA	3 (4)
Income	
< 1000 €	52 (75)
> 1000 €	11 (16)
NA	6 (9)
Clinical outcomes	
Pain intensity (VAS, 0–100 mm)	60 ± 30
Pain relief (VAS, 0–100 mm)	30 ± 30
Quality of life (VAS, 0–100 mm)	29 ± 24
MEDD (mg per day)	95 ± 88
Hospital use due to pain	
Emergency visit	21 (30)
Hospital admission	9 (16)
Change of medication	25 (36)
Hospital use due to other causes	
Emergency visit	11 (16)
Hospital admission	6 (9)
Change of medication	10 (14)
Treatment compliance	56 (81)
Reasons to stop treatment	
Adverse reactions	4 (25)
Lack of effectiveness	3 (19)
Other reasons	6 (38)
NA	3 (19)

MEDD – morphine equivalent daily dose, NA – no answer, VAS – visual analogue scale

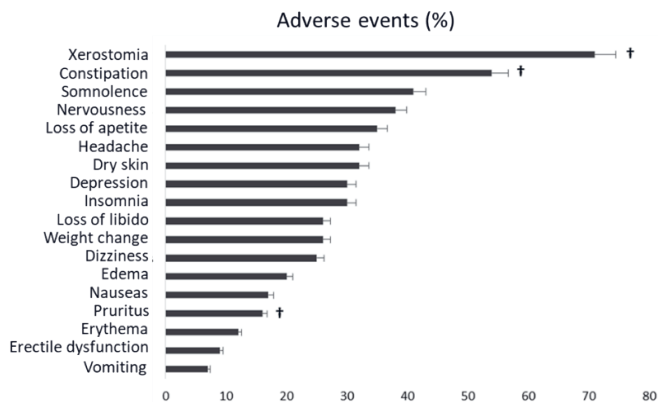


Fig. 2. Frequency of adverse events (%) (X-axis) of the ambulatory chronic non-cancer pain patients. ($n = 69$). Data are represented as mean \pm SD ($n = 69$). Higher frequency of adverse events compliance vs. non-compliance ($\dagger p < 0.05$); Fisher's exact test.

The median number of AEs was 5 (IQR [4–8]) per person. The most frequent MEDRA-defined systems affected were general (36 %), psychiatric (19 %), nervous (19 %) or gastrointestinal disorders (15 %). The most frequent AE was xerostomia (dry mouth), which was reported by 71 % of the patients, followed by constipation (54 %), somnolence (41 %), nervousness (38 %), or loss of appetite (35 %). Vomiting (7 %) and sexual dysfunction (9 %) showed the lowest prevalence. All the results concerning AEs are illustrated in Fig. 2.

Compliance with analgesic prescription

Related to the compliance, most of the patients accepted the opioid prescription (91 %) because they “expected benefits” (41 %), “thought it was the best option” (25 %), or “accepted the doctor’s decision” (19 %). Patients who had previous knowledge of “what an opioid is” (34 % “partially” and 11 % “completely”) showed a 15 % higher degree of analgesic compliance in contrast to patients who “did not previously know about the concept of opioid” (86 % vs. 71 %, $p = 0.261$), as can be seen in Supplementary Digital Content 1. However, no statistically significant differences were evidenced between compliance and the level of pain intensity. A binary logistic regression was carried out to analyze the influence of socio-demographical variables on analgesic drug “compliance” and “decision to accept the treatment” (both questions included in the “treatment compliance” questionnaire), without resulting in any statistically significant relations.

Therapeutic alliance

Patient-doctor relationship questionnaire. – PDRQ results showed that most of the patients (96 %) perceived that their doctor was “dedicated to helping” them and felt that they “can talk to their doctors”, and thus found the doctor to be “easily accessible”. Within these results, more than 90 % reported that the “doctor helps them” and thus had gained their “trust”, resulting in “agreement on the nature of my medical symptoms”. Furthermore, 82 % of patients stated that “thanks to my doctor, I feel better”. Finally, a total of 65 % reported

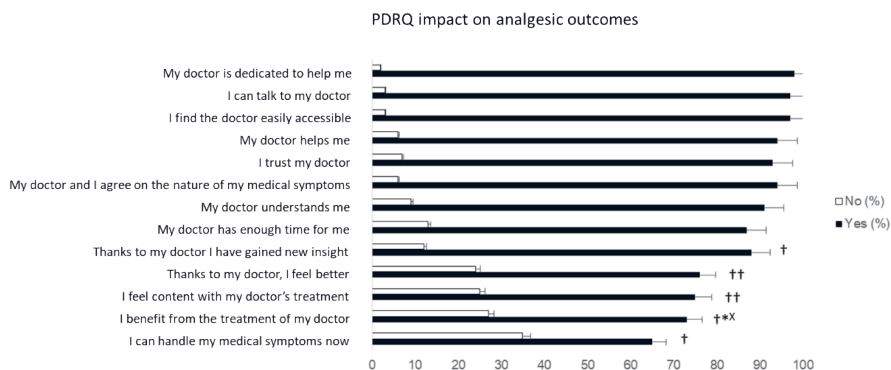


Fig. 3. Therapeutic alliance assessed by patient-doctor relationship questionnaire's (PDRQ) and analgesic outcomes impact related to pain intensity, relief and quality of life. The X-axis represents the % of "yes" and "no" answers. Data are represented as mean \pm SD ($n = 69$). Less pain intensity ($\dagger p < 0.05$, $\dagger\dagger p < 0.01$); higher pain relief ($*p < 0.05$); higher quality of life ($\dagger p < 0.05$); Fisher's exact test.

that they could "handle their medical symptoms now". Fig. 3 shows the relation of PDRQ responses on clinical outcomes (pain intensity, relief and quality of life).

A total of 39 % of the PDRQ questions evidenced a statistically significant association with improved pain clinical outcomes. As we expected, patients who affirmed, "I benefit from the treatment of my doctor" reduced significantly their pain intensity by 35 % ("yes" vs. "no", 53 ± 30 vs. 81 ± 20 mm, resp., $p = 0.010$, $d = 1.079$ – large effect) and experienced both higher pain relief (52 %, 40 ± 30 vs. 19 ± 26 mm, $p = 0.010$, $d = 0.675$ – moderate effect) and quality of life (46 %, 33 ± 25 vs. 18 ± 16 , $p = 0.0310$, $d = 0.638$ – moderate effect). Similarly, pain intensity was significantly lower when patients affirmed that: (i) "thanks to my doctor, I gained new insight" (29 %, 57 ± 29 vs. 80 ± 23 mm, resp., $p = 0.024$, $d = 0.574$ – moderate effect) or with a much higher significance "feel better" (29 %, 55 ± 31 vs. 77 ± 20 mm, resp., $p = 0.004$, $d = 0.756$ – moderate effect), (ii) "I feel content with my doctor's treatment" (33 %, "yes" vs. "no", 54 ± 30 vs. 80 ± 17 mm, resp., $p = 0.002$, $d = 0.826$ – large effect), where a strong significance was obtained, or (iii) "I can handle my medical symptoms now" (21 %, 54 ± 31 vs. 68 ± 28 mm, resp., $p = 0.049$, $d = 0.5$ – moderate effect). These results are illustrated in Fig. 3. Supplementary materials comprise Digital content 2 representing statically significant questions of PDRQ questionnaire with pain intensity (VAS scale, mean standard deviation), and Digital content 3, where a summary of the relation between PDRQ questionnaire and clinical variables (pain intensity, relief and quality of life) is given.

Differences between patients' clinical, safety, and compliance variables were analyzed according to the level they reported on the PDRQ questionnaire (patient-doctor relationship: low, medium or high). Patients with low PDRQ scores showed higher pain intensity (80 ± 75 mm) than patients with medium and high scores (60 ± 45 mm and 60 ± 47 mm, resp., $p < 0.01$, medium effect size $\eta^2 = 0.114$) (data not shown). On the other hand, we did not find statistically significant differences in pain relief, quality of life, treatment compliance or number of AEs depending on the level of the PDRQ questionnaire score.

Understandability of prescription information. – In this case, 76 % of patients stated that the "level of comprehension of the information was easy to understand". Up to 65 % of the

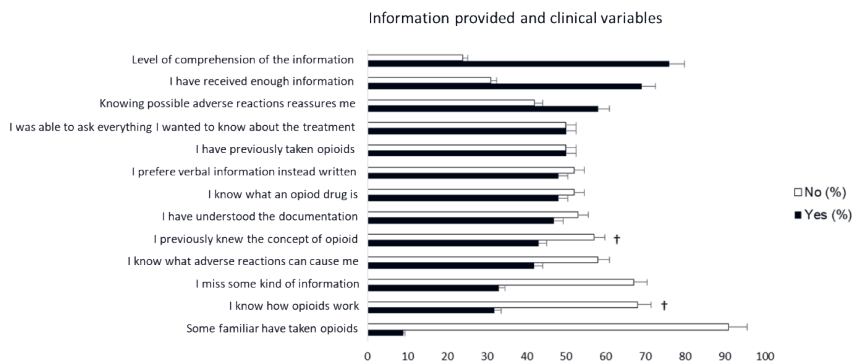


Fig. 4. Patients’ comprehension of the prescription information provided, and analgesic outcomes impact related to pain intensity, relief and quality of life. Data are represented as mean \pm SD ($n = 69$). Patients without previous use of opioids referred less pain intensity ($^{\dagger}p < 0.05$); Fisher’s exact test.

patients felt that they had “received enough information”, and 58 % of patients reported that “knowing possible adverse reactions reassures me”. Regarding the treatment, half of the sample population stated, “I had previously taken opioids” before the current prescription and that “I was able to ask everything I wanted to know about the treatment”. Furthermore, half of the patients “preferred verbal information instead of written”. In fact, more than half of the population did not “understand the information in the given documents” and 30 % “were missing certain types of information”. It is notable that patients that “previously knew about the concept of opioids” (43 %) or stated “I know what an opioid drug is” (32 %) reported higher mean pain intensity (21 % and 25 %, resp.) compared with the rest of the patients who did not have previous knowledge of opioids. Although a statistically significant difference was not found, probably due to the sample size, a clear tendency is observed, where a better knowledge was associated with higher pain intensity. A summary of these results is shown in Fig. 4.

Summary

Our data shows that CNCP patients with a better therapeutic alliance showed less pain intensity. The pain was significantly lower when patients affirmed that, thanks to their healthcare, they gained new insights, felt better, and felt content with or perceived benefits from the treatment. These patients reported two times higher pain relief and quality of life. Thus, certain aspects of a good therapeutic alliance could improve analgesic outcomes in “real world” CNCP patients who attend a multidisciplinary hospital PU. Here, the role of the pharmacist is thought to be crucial due to a large number of drugs co-prescribed and the nature of the AEs related to opioids and/or co-adjuvants prescribed at PU regular patients. The pharmacists allowed the prompt detection of adverse drug reactions and confirmed the adherence to treatments. Also, it is noteworthy the role they can play in other aspects of personalized medicine such as drug interactions or pharmacogenetics (27–29), as proved in previous studies of our unit. However, additional effort needs to be made to improve the comprehension of the prescription information provided. Surprisingly, patients who were asked in the interview about their knowledge of opioids and affirmed

to be knowledgeable about opioid medications had more intense pain. This aspect should be analyzed in greater depth.

Our results are promising, especially for pain management in which specific therapeutic objectives and expectations need to be shared between patients and healthcare providers (30) in order to avoid unresolved issues when prescribing medication (31). All of the therapeutic alliance parameters can contribute to increased enablement of patients to comply with prescription routines (32) and to perceive the effectiveness of the health care received (29, 30).

A strong aspect of our data is that it is derived from CNCP real-world ambulatory hospital patients, with long-term attendance at the PU, at least 6 months, and high mean opioid doses. They were mostly adult women, retired, with a basic level of education, low income, and under a multidrug analgesic treatment due to their pain intensities. This is a representative sample of our PU, where most patients are old women, as has been observed in previous studies of our unit (29, 35). Subjects showed a median of the five most typical AEs in analgesic therapy, as well as the regular rates of hospital frequentation (35). It has previously been highlighted that there is a female predominance in our CNCP population (36). Literature data strongly suggest that men and women can differ in their pain responses (37, 38), potentially due to different modulation of the endogenous opioid system and sex hormones (39). Additionally, different narratives by patients of different genders could be a factor to take into account (40). Understanding this nuanced role of gender in communicating pain could help health professionals to develop more holistic practices promoting equality in healthcare systems (41). Due to this experience, we have incorporated a gender perspective in pain research (42).

Related to the patient-doctor therapeutic alliance, more than 90 % of the sample population considered the doctor to be trying to help them and accepted their opioid treatment, and perception of the doctor's accessibility was positive in nearly all our patients sampled. Patients who felt better, felt happy with the treatment, or perceived that they could control their symptoms better, reported significantly lower pain intensity. The same relation was observed with the responses to the prompt "thanks to my doctor I feel better". As in our study, previous data associate a better patient-doctor relationship with optimal pain management (43, 44), medication adherence and improved quality of life (45, 46). In fact, a better relationship helps to raise fewer complaints about the doctor's work (47). In addition, the patient-centred care approach involves understanding the individual's experience of their illness (48), sharing power and responsibility, and developing a relationship based on care, sensitivity, and empathy. Emotions and empathy are as of yet little studied and therefore it becomes difficult to really evaluate their effectiveness (49), despite their strong importance in therapeutic alliance strategies. Positive incentives for exemplary doctor-patient relationships would help restore this essential element to healthcare practices (50).

What's more, expanded training, providing clearer guidelines, and assessment of physicians' communication skills could help to improve the comprehension of the information provided by medical professionals to their patients (51). This should be incorporated properly as a routine (52, 53), being that it is essential in healthcare centered around patient care (2, 52). Our data evidence that improvement in the provision of drug information to patients leads to a not significant 15 % higher tendency to comply with medication routines. However, there is a need to improve the understandability of the prescription information provided in the given documents, and of patients' perspectives on AEs. Health care profes-

sionals should review patients' prescriptions, especially in cases of polymedication use patterns (54), and seek to understand patients' questions to assure optimal care, particularly for the elderly population. Therefore, the prescriber is required to inform the patient about the therapeutic and collateral effects that the therapy may cause, hence trying to involve and empower patients.

Finally, and surprisingly, our most opioid-informed CNCP reported significantly higher pain intensity. Some data showed that patients engaged in discussion about opioid safety when they reported greater anxiety or worry (24). This once again demonstrates how the communication is relevant and often challenging (55). Thus, the goal of achieving good clinical practice is essentially based on prescriptive appropriateness and on accurate counselling before and during therapy (56). Such discussions require a high degree of skill.

Limitations of the study. – Firstly, this is a cross-sectional survey of a small sample of patients in one particular hospital, where part of the information was self-reported without validated testing. This could compromise external validity and binary logistic regression results. Secondly, it also should be noted that those attending tertiary care pain clinics differ from patients in primary care, as they exhibit higher levels of psychosocial dysfunction, comorbidities, and polymedication practices related to their pain prescriptions. Concomitant non-painkiller drugs could be responsible for side-effects or loss of adherence, making a more detailed analysis that takes these aspects into account necessary. Furthermore, previous pathologies not related to pain were not analyzed. For this reason, these factors could influence our findings, such as clinical variables or treatment adherence; so all these factors should be addressed in further studies. Thirdly, research was limited by the small sample size attended by different physicians and pharmacists (operating from morning to afternoon) where the influence of some social aspects, such as how family members lived together, or a detailed salary were not registered. Without analyzing these variables, the likelihood of response or performance bias cannot be quantified. Furthermore, a higher pain relief due to medication could bias the healthcare-patient communication. In this way, a lower pain intensity could improve the communication and results of the PDRQ questionnaire. Finally, the trustfulness of the questionnaire outcome is questionable and could limit the reliability of the conclusions. Along with this, the PDRQ questionnaire is constituted by closed questions and these do not include the relationship to other healthcare professionals such as pharmacists or nurses, but the physicians. This could be a limitation and the questionnaire which should be more comprehensive and include relationships to other healthcare providers as well. In contrast, one of the greatest strengths of the study is the real-world environment that provides real perceptions of CNCP patients attended by inter-professional teamwork in a real PU environment. On the other hand, the use of a larger sample and a longitudinal study rather than a cross-sectional design would improve future studies and can help to achieve more reliable data.

CONCLUSIONS

Our results suggest that in addition to the pharmacological treatment, the improvement of the relationship between patients and their healthcare providers may contribute to positive outcomes in terms of pain intensity relief and quality of life improvement in patients with CNCP and long-term opioid use. These results also suggest that a good

patient-healthcare professionals relationship may be an important factor for improving patient adherence to pain treatment and should be taken into account. More exhaustive studies are considered necessary to back up our results in other clinical settings and to assess how the information provided about prescriptions impacts clinical outcomes and attitudes, since patients with better knowledge of opioids referred to higher pain intensity. It may be hypothesized that medical treatment should be accompanied by more empathy by the healthcare staff and better information regarding treatment to be provided.

Acknowledgments. – The authors acknowledge Mrs. Andrea Flor, Fernanda Jiménez, and Alicia López (nurses of Pain Unit) for their help, M-del-Mar Inda Ph.D. Sci (pain researchers) for their support in data management and statistical analysis, and Maila Sepri for her invaluable help reviewing this article.

Supplementary materials are available upon request (supplementary material 1: percentage of compliance (“yes” or “no”) according to the patients’ previous knowledge of what an opioid is (“yes”, “no”, or “partially”); supplementary material 2: the statistically significant relationship between patient-doctor relationship questionnaire’s (PDRQ) and visual analogue scale (VAS) pain intensity (mean, standard deviation); supplementary material 3: clinical outcomes [pain and quality of life-related to affirmative or negative answers of patient-doctor relationship questionnaire (PDRQ)]).

Funding source. – The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

Conflict of interest. – All authors declare there is no conflict of interests and certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Author’s contribution. – Conception and design: J. Barrachina, C. Margarit, J. Muriel, and AM Peiró, administrative support: T. Zandonai, J. Muriel, P. Ballester, E. Cutillas, and AM Peiró, provision of study materials or patients: C. Margarit, E. Cutillas, and AM Peiró, collection and assembly of data: J. Barrachina, B. Andreu, T. Zandonai and AM Peiró, data analysis and interpretation: J. Barrachina, B. Andreu, T. Zandonai, P. Ballester, J. Muriel and AM Peiró, Manuscript writing: all authors, final approval of the manuscript: all authors.

REFERENCES

1. R. B. Ardito and D. Rabellino, Therapeutic Alliance and outcome of psychotherapy: Historical excursus, measurements, and prospects for research, *Front. Psychol.* 2(270) (2011) <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00270>
2. R. M. L. Bascuñán, Cambios en la relación médico-paciente y nivel de satisfacción de los médicos[Changes in physician-patient relationship and medical satisfaction], *Rev. Med. Chil.* 133(1) (2005) 11–16; <https://doi.org/10.4067/S0034-98872005000100002>
3. E. Verlinde, N. De Laender, S. De Maesschalck, M. Deveugele and S. Willems, The social gradient in doctor-patient communication, *Int. J. Equity Health* 11 (2012) Article ID 12 (14 pages); <https://doi.org/10.1186/1475-9276-11-12>
4. B. A. Rosser, L. M. McCracken, S. C. Velleman, C. Boichat and C. Eccleston, Concerns about medication and medication adherence in patients with chronic pain recruited from general practice, *Pain* 152(5) (2011) 1201–1205; <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.053>
5. A. R. Bethea, M. C. Acosta and D. L. Haller, Patient versus therapist alliance: Whose perception matters?, *J. Subst. Abuse Treat.* 35(2) (2008) 174–183; <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2007.09.007>
6. Z. J. Zhong, J. Nie, X. Xie and K. Liu, How medic-patient communication and relationship influence Chinese patients’ treatment adherence, *J. Health Commun.* 29(1) (2019) 29–37; <https://doi.org/10.1080/10810730.2018.1561768>

7. R. H. Dworkin, D. C. Turk, J. T. Farrar, J. A. Haythornthwaite, M. P. Jensen, N. P. Katz, R. D. Kerns, G. Stucki, R. R. Allen, N. Bellamy, D. B. Carr, J. Chandler, P. Cowan, R. Dionne, B. S. Galer, S. Hertz, A. R. Jadad, L. D. Kramer, D. C. Manning, S. Martin, C. G. McCormick, M. P. McDermott, P. McGrath, S. Quessy, B. A. Rappaport, W. Robbins, J. P. Robinson, M. Rothman, M. A. Royal, L. Simon, J. W. Stauffer, W. Stein, J. Tollett, J. Wernicke and J. Witter (IMMPACT), Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations, *Pain* **113**(1–2) (2005) 9–19; <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.012>
8. J. Hardt, C. Jacobsen, J. Goldberg, R. Nickel and D. Buchwald, Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States, *Pain Med.* **9**(7) (2008) 803–812; <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00425.x>
9. A. D. Furlan, R. Reardon and C. Weppler, Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline, *CMAJ* **182**(9) (2010) 923–930; <https://doi.org/10.1503/cmaj.100187>
10. L. Spooner, K. Fernandes, D. Martins, D. Juurlink, M. Mamdani, J. M. Paterson, S. Singh and T. Gomes, High-dose opioid prescribing and opioid-related hospitalization: A population-based study, *PLoS One* **11**(12) (2016) e0167479; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167479>
11. J. Muriel, C. Margarit, J. Barrachina, P. Ballester, A. Flor, D. Morales, J. F. Horga, E. Fernández and A. M. Peiró, Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **124**(4) (2019) 439–448; <https://doi.org/10.1111/bcpt.13155>
12. L. A. Upp and J. F. Waljee, The opioid epidemic, *Clin. Plast. Surg.* **47**(2) (2020) 181–190; <https://doi.org/10.1016/J.CPS.2019.12.005>
13. S. Mercadante, G. Porzio, F. Aielli, C. Adile, L. Verna, C. Ficorella, A. Giarratano and A. Casuccio, Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: Conversion ratio with other opioids, *Curr. Med. Res. Opin.* **29**(6) (2013) 661–666; <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.791617>
14. K. van Grootheest, S. Olsson, M. Couper and L. de Jong-van den Berg, Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **13**(7) (2004) 457–464; <https://doi.org/10.1002/pds.897>
15. M. P. Jensen and P. Karoly, *Self-Report Scales and Procedures for Assessing Pain in Adults*, in *Handbook of Pain Assessment* (Eds. D. C. Turk and R. Melzack), 3rd ed., The Guilford Press, New York 2011, pp. 19–44.
16. M. Von Korff, J. Ormel, F. J. Keefe and S. F. Dworkin, Grading the severity of chronic pain, *Pain* **50**(2) (1992) 133–149; [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90154-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90154-4)
17. EuroQol Group, EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life, *Health Policy (New York)* **16**(3) (1990) 199–208; [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9)
18. J. Lazary, A. Lazary, X. Gonda, A. Benko, E. Molnar, L. Hunyady, G. Juhasz and G. Bagdy, Promoter variants of the cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) in interaction with 5-HTTLPR affect the anxious phenotype, *Am. J. Med. Genet. Part B* **150B**(8) (2009) 1118–1127; <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31024>
19. S. Vandentorren, E. Le Méner, N. Oppenheim, A. Arnaud, C. Jangal, C. Caum, C. Vuillermoz, J. Martin-Fernandez, S. Lioret, M. Roze, Y. Le Strat and E. Guyavarch, Characteristics and health of homeless families: The ENFAMS survey in the Paris region, France 2013, *Eur. J. Public Health* **26**(1) (2016) 71–76; <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv187>
20. P. Mozzicato, MedDRA: An overview of the medical dictionary for regulatory activities, *Pharm. Med.* **23**(2) (2009) 65–75; <https://doi.org/10.1007/BF03256752>
21. C. M. Van Der Feltz-Cornelis, P. Van Oppen, H. W. J. Van Marwijk, E. De Beurs and R. Van Dyck, A patient-doctor relationship questionnaire (PDRQ-9) in primary care: Development and psychometric evaluation, *Gen. Hosp. Psych.* **26**(2) (2004) 115–120; <https://doi.org/10.1016/j.genhosp-psych.2003.08.010>

22. J. Martín-Fernández, M. I. Del Cura-González, T. Gómez-Gascón, E. Fernández-López, G. Pajares-Carabajal and B. Moreno-Jiménez, Satisfacción del paciente con la relación con su médico de familia: un estudio con el Patient-Doctor Relationship Questionnaire [Patient satisfaction with the Patient-Doctor Relationship measured using the Questionnaire (PDRQ-9)], *Aten. Prim.* 42(4) (2010) 196–203; <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2009.09.026>
23. D. L. Paulhus, *Socially Desirable Responding: The Evolution of a Construct – Psycnet*, in *The Role of Constructs in Psychological and Educational Measurement* (Eds. H. I. Brown, D. N. Jackson and D. E. Wiley), 1st ed., Routledge, Abingdon-on-Thames (UK) 2015, pp. 49–69.
24. C. G. Shields, L. N. Fuzzell, S. L. Christ and M. S. Matthias, Patient and provider characteristics associated with communication about opioids: An observational study, *Patient Educ. Couns.* 102(5) (2019) 888–894; <https://doi.org/10.1016/j.pec.2018.12.005>
25. J. Cohen, P. Cohen, S. G. West and L. S. Aiken, *Applied Multiple Regression/Correlation Analysis for the Behavioral Sciences*, Taylor & Francis, London 2013.
26. R Core Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2016; <https://www.R-project.org/>; last access date February 8, 2022.
27. J. Muriel, C. Margarit, B. Planelles, M. J. Serralta, C. Puga, M. del M. Inda, E. Cutillas, D. Morales, J. F. Horga and A. M. Peiró, OPRM1 influence on and effectiveness of an individualized treatment plan for prescription opioid use disorder patients, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1425(1) (2018) 82–93; <https://doi.org/10.1111/nyas.13735>
28. C. Margarit, P. Ballester, M.-D.-M. Inda, R. Roca, L. Gomez, B. Planelles, R. Ajo, D. Morales and A. M. Peiro, OPRM1 gene interaction with sleep in chronic pain patients treated with opioids, *Pain Physician* 22(1) (2019) 97–107; <https://doi.org/10.36076/ppj/2019.22.97>
29. J. Muriel, C. Margarit, J. Barrachina, P. Ballester, A. Flor, D. Morales, J. F. Horga, E. Fernández and A. M. Peiró, Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 124(4) (2019) 439–448; <https://doi.org/10.1111/bcpt.13155>
30. D. Oppenheim, O. Hartmann and S. Dauchy, [Doctor-patient relationship in oncology: how to prevent and solve some conflicts?], *Bull. Cancer* 95(1) (2008) 27–32; <https://doi.org/10.1684/BDC.2007.0475>
31. C. Stavropoulou, Non-adherence to medication and doctor-patient relationship: Evidence from a European survey, *Patient Educ. Couns.* 83(1) (2011) 7–13; <https://doi.org/10.1016/j.pec.2010.04.039>
32. M. Chan, H. Fang and M. Shah, Factors affecting patient enablement in an Asian setting: a mixed methods study, *Singapore Med. J.* 61(12) (2019) 647–660; <https://doi.org/10.11622/smedj.2019125>
33. M. Bahadori, M. Yaghoubi, E. Haghoshyie, M. Ghasemi and E. Hasanpoor, Patients’ and physicians’ perspectives and experiences on the quality of medical consultations: a qualitative study, *Int. J. Evid-Based Healthc.* 18(2) (2019) 247–255; <https://doi.org/10.1097/xe.0000000000000210>
34. E. Pick, J. R. Kleinbub, S. Mannarini and A. Palmieri, Empathy in neurodegenerative diseases: A systematic review, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019(15) (2019) 3287–3304, <https://doi.org/10.2147/NDT.S225920>
35. B. Planelles, C. Margarit, R. Ajo, Y. Sastre, J. Muriel, M. del M. Inda, M. D. Esteban and A. M. Peiró, Health benefits of an adverse events reporting system for chronic pain patients using long-term opioids, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 63(2) (2019) 248–258; <https://doi.org/10.1111/aas.13243>
36. B. Ranque and O. Nardon, Medically unexplained symptoms’ care in internal medicine: A paradigm of doctor-patient relationship in situation of uncertainty, *Rev. Med. Intern.* 38(7) (2017) 458–466; <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.12.005>
37. S. Pieretti, A. Di Giannuario, R. Di Giovannandrea, F. Marzoli, G. Piccaro, P. Minosi and A. M. Aloisi, Gender differences in pain and its relief, *Ann. Ist. Super. Sanita* 52(2) (2016) 184–189; https://doi.org/10.4415/ANN_16_02_09

38. B. Planelles, C. Margarit, M. del M. Inda, P. Ballester, J. Muriel, J. Barrachina, R. Ajo, M. D. Esteban and A. M. Peiró, Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management, *Pharmacogenomics J.* 20(2) (2020) 320–328; <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0118-9>
39. R. J. Traub and Y. Ji, Sex differences and hormonal modulation of deep tissue pain, *Front. Neuroendocrinol.* 34(4) (2013) 350–366; <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.07.002>
40. M. T. Ruiz-Cantero and M. Verdú-Delgado, Sesgo de género en el esfuerzo terapéutico [Gender bias in treatment], *Gac. Sanit.* 18(Suppl. 1) (2004) 118–125; <https://doi.org/10.1157/13062260>
41. S. Jaworska and K. Ryan, Gender and the language of pain in chronic and terminal illness: A corpus-based discourse analysis of patients' narratives, *Soc. Sci. Med.* 215 (2018) 107–114; <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2018.09.002>
42. C. Margarit, R. Roca, M. D. M. Inda, J. Muriel, P. Ballester, A. Flor, D. Morales and A. M. Peiró, Gender bias and genotype influence on opioid safety profile in chronic low back pain, *Clin. J. Pain* 36(6) (2020) 420–429; <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000824>
43. M. Kinney, J. Seider, A. F. Beaty, K. Coughlin, M. Dyal and D. Clewley, The impact of therapeutic alliance in physical therapy for chronic musculoskeletal pain: A systematic review of the literature, *Physiother. Theory Pract.* 36(8) (2018) 886–898; <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1516015>
44. A. C. T. Manzoni, N. T. B. de Oliveira, C. M. N. Cabral and N. A. Ricci, The role of the therapeutic alliance on pain relief in musculoskeletal rehabilitation: A systematic review, *Physiother. Theory Pract.* 34(12) (2018) 901–915; <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1431343>
45. L. Manchikanti, A. M. Kaye, N. N. Knezevic, H. McAnally, K. V. Slavin, A. M. Trescot, S. Blank, V. Pampati, S. Abdi, J. S. Grider, A. D. Kaye, K. N. Manchikanti, H. J. Cordner, C. G. Gharibo, M. E. Harned, S. L. Albers, S. Atluri, S. M. Aydin, S. Bakshi, R. Barkin, R. M. Benyamin, M. V. Boswell, R. M. Buenaventura, A. K. Calodney, D. L. Cedeno, S. Datta, T. R. Deer, B. Fellows, V. Galan, V. Grami, H. Hansen, S. Helm II, R. Justiz, D. Koyyalagunta, Y. Malla, A. Navani, K. Nouri, R. Paspuleti, N. Sehgal, S. M. Silverman, T. T. Simopoulos, V. Singh, D. R. Solanki, P. S. Staats, R. Vallejo, B. W. Wargo, A. Watanabe and J. A. Hirsch, Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American society of interventional pain physicians (ASIPP) guidelines, *Pain Physician* 20(2) (2017) S3–S92; <https://doi.org/10.36076/ppj.2017.s92>
46. L. Cánovas, A.-J. Carrascosa, M. García, M. Fernández, A. Calvo, V. Monsalve and J.-F. Soriano, (on behalf of the Empathy Study Group), Impact of empathy in the patient-doctor relationship on chronic pain relief and quality of life: A prospective study in Spanish pain clinics, *Pain Med.* 19(7) (2018) 1304–1314; <https://doi.org/10.1093/PM/PNX160>
47. M. Braš, J. Dubravac, V. Dorđević and N. Pjevač, Perception of communication between doctors and patients – On-line research among doctors in Croatia, *Med. Acad. Mostar.* 6(1-2) (2018) 79–83; *Psychiatr. Danub.* 31(Suppl. 1) (2019) S79–S83.
48. R. Z. Pinto, M. L. Ferreira, V. C. Oliveira, M. R. Franco, R. Adams, C. G. Maher and P. H. Ferreira, Patient-centred communication is associated with positive therapeutic alliance: a systematic review, *J. Physiother.* 58(2) (2012) 77–87; [https://doi.org/10.1016/S1836-9553\(12\)70087-5](https://doi.org/10.1016/S1836-9553(12)70087-5)
49. J. B. Schnur and G. H. Montgomery, A systematic review of therapeutic alliance, group cohesion, empathy, and goal consensus/collaboration in psychotherapeutic interventions in cancer: Uncommon factors?, *Clin. Psychol. Rev.* 30(2) (2010) 238–247; <https://doi.org/10.1016/J.CPR.2009.11.005>
50. T. H. Gallagher and W. Levinson, A prescription for protecting the doctor-patient relationship, *Am. J. Manag. Care* 10(2) (2004) 61–68.
51. A. Dewhurst, S. Peters, A. Devereux-Fitzgerald and J. Hart, Physicians' views and experiences of discussing weight management within routine clinical consultations: A thematic synthesis, *Patient Educ. Couns.* 100(5) (2017) 897–908; <https://doi.org/10.1016/j.pec.2016.12.017>
52. D. R. Adams, A. Flores, A. Coltri, D. O. Meltzer and V. M. Arora, A missed opportunity to improve patient satisfaction? patient perceptions of inpatient communication with their primary care physician, *Am. J. Med. Qual.* 31(6) (2016) 568–576; <https://doi.org/10.1177/1062860615593339>

53. H. Chamsi-Pasha and M. A. Albar, Doctor-patient relationship: Islamic perspective, *Saudi Med. J.* **37**(2) (2016) 121–126; <https://doi.org/10.15537/smj.2016.2.13602>
54. T. Kairuz, L. Bye, R. Birdsall, T. Deng, L. Man, A. Ross, I. Samarasinha and E. Tautolo, Identifying compliance issues with prescription medicines among older people: a pilot study, *Drugs Aging* **25**(2) (2008) 153–162; <https://doi.org/10.2165/00002512-200825020-00007>
55. S. G. Henry and M. S. Matthias, Patient-clinician communication about pain: A conceptual model and narrative review, *Pain Med.* **19**(11) (2018) 2154–2165; <https://doi.org/10.1093/pm/pny003>
56. K. F. Giannitrapani, M. C. Haverfield, N. K. Lo, M. D. McCaa, C. Timko, S. K. Dobscha, R. D. Kerns and K. A. Lorenz, “Asking is never bad, I would venture on that”: Patients’ perspectives on routine pain screening in VA primary care, *Pain Med.* **21**(10) (2020) 2163–2171; <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa016>



OPEN

Oxycodone/naloxone versus tapentadol in real-world chronic non-cancer pain management: an observational and pharmacogenetic study

Jordi Barrachina¹, Cesar Margarit^{1,2}, Javier Muriel^{1,2}, Santiago López-Gil³, Vicente López-Gil³, Amaya Vara-González³, Beatriz Planelles^{1,4}, María-del-Mar Inda¹, Domingo Morales⁵ & Ana M. Peiró^{1,4,6,7}✉

Tapentadol (TAP) and oxycodone/naloxone (OXN) potentially offer an improved opioid tolerability. However, real-world studies in chronic non-cancer pain (CNCP) remain scarce. Our aim was to compare effectiveness and security in daily pain practice, together with the influence of pharmacogenetic markers. An observational study was developed with ambulatory test cases under TAP (n = 194) or OXN (n = 175) prescription with controls (prescribed with other opioids (control), n = 216) CNCP patients. Pain intensity and relief, quality of life, morphine equivalent daily doses (MEDD), concomitant analgesic drugs, adverse events (AEs), hospital frequentation and genetic variants of *OPRM1* (rs1799971, A118G) and *COMT* (rs4680, G472A) genes, were analysed. Test CNCP cases evidenced a significantly higher pain relief predictable due to pain intensity and quality of life ($R^2 = 0.3$), in front of controls. Here, OXN achieved the greatest pain relief under a 28% higher MEDD, 8–13% higher use of pregabalin and duloxetine, and 23% more prescription change due to pain, compared to TAP. Whilst, TAP yielded a better tolerability due the lower number of 4 [0–6] AEs/patient, in front of OXN. Furthermore, OXN *COMT*-AA homozygotes evidenced higher rates of erythema and vomiting, especially in females. CNCP real-world patients achieved higher pain relief than other traditional opioids with a better tolerability for TAP. Further research is necessary to clarify the potential influence of *COMT* and sex on OXN side-effects.

Abbreviations

CNCP	Chronic non-cancer pain
OXN	Oxycodone/naloxone
AEs	Adverse events
TAP	Tapentadol
OPRM1	Opioid receptor Mu
COMT	Catechol-O-methyltransferase
PU	Pain Unit
EHRs	Electronic health records
VAS	Visual analogue scale
QoL	Quality of life
ED	Emergency Department

¹Neuropharmacology on Pain (NED), Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL-FISABIO Foundation), Alicante, Spain. ²Pain Unit, Department of Health of Alicante - General Hospital, Alicante, Spain. ³Occupational Observatory, Miguel Hernández University of Elche, Alicante, Spain. ⁴Department of Pharmacology, Paediatrics and Organic Chemistry, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain. ⁵Operations Research Centre, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain. ⁶Clinical Pharmacology Unit, Department of Health of Alicante - General Hospital, Alicante, Spain. ⁷Neuropharmacology on Pain (NED) Research Group, Hospital General Universitario de Alicante, C/Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain. ✉email: peiro_ana@gva.es

ADRs	Adverse drug reactions
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
SOC	System organ class
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
MEDD	Morphine equivalent daily dose
SD	Standard deviation
ANOVA	Analyses of variance
HWE	Hardy–Weinberg equilibrium

In last decades, prescription opioids began to be used for chronic non-cancer pain (CNCP) outside the context of palliative medicine^{1,2}. Since then, there has been an increase in opioid long-term use for conditions that are beyond the evidence base^{3,4}. Efforts are necessary to optimize the opioid benefit/risk balance of opioid use developing best clinical practice guidelines based on researched circumstances⁵.

New, recently marketed opioid with potentially improved tolerability have opened a more optimistic door. Most clinically relevant opioid analgesics bind to μ opioid receptors in the central and peripheral nervous system in an agonist manner to elicit analgesia⁶. However, naloxone, a μ receptor antagonist, combined with oxycodone (OXN), a μ and κ -opioid receptor agonist, may improve pain control, minimizing opioid-related bowel dysfunction adverse events (AEs)^{7,8}. Another new opioid is tapentadol (TAP), that has a dual mode of action. TAP as a Tapentadol displays μ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor properties and is purported to have comparable analgesic efficacy to controlled-release oxycodone with a better opioid tolerability profile⁹ and fewer pharmacological interactions¹⁰ due others opioids.

There are several well-designed studies comparing both OXN's and TAP's analgesic effects, however some of the results seem contradictory^{11,12}. Randomized placebo-controlled studies demonstrated similar analgesic levels between the two in osteoarthritis knee pain cases¹³, and similar tolerability profiles following minor orthopaedic/trauma surgeries^{14,15}. However, in other CNCP studies, TAP showed better gastrointestinal tolerance and quality of life improvement than OXN did¹⁶. The main question is whether this better profile is maintained or changed in real-world pain practice with polymedicated and elderly regular pain patients.

Given this scenario, precision medicine could provide data to understand such variability. *Mu opioid receptors (OPRM)* and *Catechol-O-Methyltransferase (COMT)* are candidate genes with a significant influence on morphine analgesic response^{17,18}. There are few validated studies that ultimately call for pharmacogenetic testing to be conducted when initiating opioid therapy in pain management^{19–23}. Results have indicated that many favourable analgesic effects may depend on increased OPRM density^{24,25} and on higher dopamine concentrations in the prefrontal cortex¹⁷. Moreover, the *OPRM* gene has been widely studied for distinct pain sensitivity phenotypes²⁶ and it seems that *OPRM* A118G (rs1799971) and *COMT* G1947A (rs4680) heterozygous patients, need significantly less morphine as compared to A118 mutant homozygous ones²⁷. What's more, sex-specific effects that have been detected⁹ could be responsible for modulating the *COMT* genotype's effects on synaptic dopaminergic concentrations and emotion modulation capabilities²⁸. These results imply a complex nature in the genotype-phenotypes' interactions.

The purpose of present study was to compare OXN and TAP analgesic effects and tolerability in real-world CNCP management. Here, genetic variants' (*OPRM1* and *COMT* genes) impact on clinical outcomes were analysed.

Results

Chronic pain was mostly due to lumbago (nonspecific, associated with radiculopathy, spinal stenosis, or another specific spinal cause), followed by knee pain. Nearly half of them had mixed neuropathic-nociceptive symptoms.

Demographic and clinical outcomes. A summary of the characteristics of the subjects included in the study is presented in Table 1.

Most of CNCP patients were elderly females (65 ± 14 years, 71% women) who presented moderate chronic pain (VAS, 64 ± 26 mm), mild relief (37 ± 29 mm) and moderate QoL (45 ± 22 mm) at the time of inclusion. A total of 3–6% of them had no pain, and 57% had severe or extremely severe pain. Controls suffered around 10% more extreme severe pain and a statistically significant lower pain relief level (VAS, 31 ± 30 mm) as compared to OXN (40 ± 30 mm) and TAP (36 ± 28 mm) test cases ($p < 0.001$) without any significant differences on pain relief between test cases groups. On the other hand, any significant clinical difference was found between naïve or opioid switchers (Supplementary Table S1).

A significant positive correlation was evidenced between pain relief and QoL in cases with a negative correlation to pain intensity in all groups. Thus, pain intensity and QoL were predictive values of relief ($R^2 = 0.3$). Pain relief was negatively affected by age in control's relief and positively by anxiolytics in OXN group, while sex, number of AEs, MEDD, neuromodulators, and analgesics showed no impact (Supplementary Table S2).

Utilization of hospital services. Significantly, OXN cases needed double the percentage of prescription changes due to pain as compared to TAP (42% vs. 19%, $p = 0.002$), as can be seen in Table 1. Due to causes other than pain, OXN cases needed a significant 15% more prescription changes ($p < 0.001$, large effect size = 1.93, 95% CI [1.2–2.5]), 11% more EDs visits ($p < 0.001$, large effect size = 1.34, 95% CI [0.7–2.2]) and 15% more hospital admissions than controls ($p < 0.001$, large effect size = 1.18, 95% CI [0.7–2.02]). Additionally, TAP needed 13% more EDs than controls ($p < 0.001$, large effect size = 1.93, 95% CI [1.2–2.5]). Globally, cases showed 11–13% more ED visits ($p < 0.001$, large effect size = 1.34, 95% CI [0.7–2.2]) than controls.

	Total (n = 584)	Control (n = 216)	CASE		p-value Effect size
			TAP (n = 194)	OXN (n = 175)	
Sex (female) (%)	71	69	74	65	0.193 0.002 ^I
Age	65 ± 14	65 ± 13	65 ± 14	64 ± 13	0.845 0.004 ^{II}
VAS pain intensity (0–100 mm)	64 ± 26	60 ± 27	61 ± 26	64 ± 26	0.402 0.002 ^{III}
Likert pain intensity (%)					
None	4	7	6**	3**	
Mild	10	6	15**	13**	< 0.001
Moderate	29	26	24**	29**	0.98^I
Severe	42	34	42**	48**	
Extremely severe	15	27	10**	17**	
VAS pain relief (0–100 mm)	37 ± 29	31 ± 30	36 ± 28**	40 ± 30**	0.006 0.016 ^{III}
Likert pain relief (%)					
None	21				0.007
Mild	28	19	24	32**	0.42 ^I
Moderate	37	34	36	35**	
Severe	11	11	11	9**	
Extremely severe	3	6	4	3**	
VAS EuroQol (0–100 mm)	45 ± 22	45 ± 24	45 ± 22	46 ± 23	0.968 0.004 ^{III}
Utilization of hospital services (%)					
Due to pain					
Prescription change	24	11	19	42**†	< 0.001 0.676^I
Emergency department visit	21	17	16	22	0.2615 1.07^I
Hospital admission	6	5	4	8	0.385 0.47 ^I
Due to other causes					
Prescription change	21	11	18	26*	< 0.001 1.18^I
Emergency department visit	24	14	27**	25**	< 0.001 1.34^I
Hospital admission	17	7	10	22**	< 0.001 1.93^I

Table 1. Demographic, clinical, and pharmacological data in chronic non-cancer pain patient's total population, control, and tapentadol (TAP) and oxycodone/naloxone (OXN) cases groups. Data is presented as mean ± SD or as %. Comparison cases vs. control, * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ and † $p < 0.05$ tapentadol vs. oxycodone/naloxone, cell in italics. Chi-square χ^2 the effect size was determined using ^ICramer's V (effect size < 0.2 small, 0.2 < effect size < 0.6 intermediate and effect size > 0.6 large effect). ^{II}Eta squared for One-Way ANOVA. ^{III}Eta squared for Kruskal Wallis Test (effect size of 0.01–0.04 small, 0.06–0.11 intermediate and 0.14–0.2 large effect). Large effect size is written in bold font.

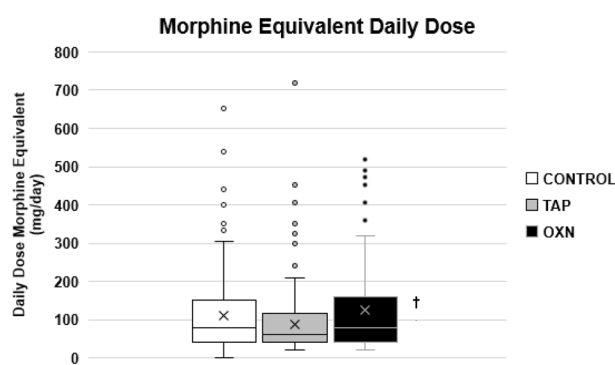
Pharmacology variables.

A summary of the prescribed analgesic drugs is presented in Table 2 and Fig. 1. OXN showed the highest MEDD requirements (124 ± 109 mg/day), which were 28% higher than TAP's (89 ± 88 mg/day, $p < 0.001$) and 11% higher than controls (110 ± 109 mg/day, $p > 0.05$). Here, TAP showed the lowest MEDD, even significantly lower than controls. In contrast, the controls required higher tramadol use than cases.

On the other hand, the rates of coadjuvant medication use differed between groups. OXN patients reported a significant 15% higher use of pregabalin ($p = 0.002$) and 8% higher duloxetine use ($p = 0.040$), than TAP, as seen at Table 2 and Fig. 2. However, control group needed a significant higher use of 9–24% pregabalin, 9–11% gabapentin and 7–17% of duloxetine ($p < 0.001$) vs. test cases, but at similar doses requirements. Gabapentin (cases vs. controls, 1600–1800 mg/day vs 1650 [675–2250] mg/day, $p = 0.551$), antidepressants (above all duloxetine 45 [30–60] mg/day for all groups, $p = 0.925$), and benzodiazepines (above all lorazepam 3–4 [2–6] mg/day

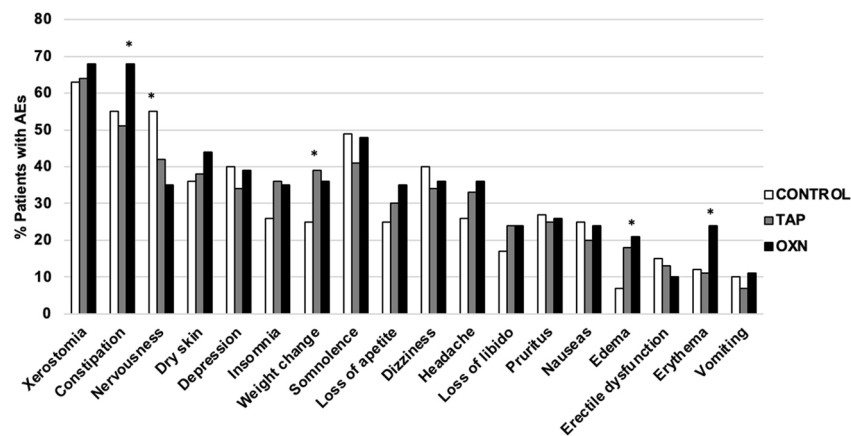
Pain medication n (%)	Control (n=216)	Case		p-value Cramer's V
		TAP (n=194)	OXN (n=175)	
Analgesic	71 (33)	73 (36)	55 (31)	0.329 0.044 ¹
Tramadol	92 (43)	26 (12)*	13 (7)*	<0.001 0.381 ¹
NSAIDs	23 (11)	25 (12)	22 (12)	0.639 0.023 ¹
Opioids n (%)				
MEDD (mg/day)	110 ± 109	89 ± 88*	124 ± 109^{††}	0.007 0.017 ¹¹
Fentanyl transdermal	75 (35)	15 (7)**	29 (16)^{†*}	<0.001 0.194 ¹
Oxycodone	28 (13)	6 (4)*	3 (2)*	<0.001 0.213 ¹
Morphine	27 (12)	12 (6)*	4 (2)*	<0.001 0.165 ¹
Buprenorphine	23 (11)	3 (2)*	4 (2)*	<0.001 0.293 ¹
Hydromorphone	14 (6)	2 (1)**	2 (1)**	<0.001 0.153 ¹
Coadjuvants n (%)				
Pregabalin	107 (49)	51 (25)*	72 (40)[†]	<0.001 0.212 ¹
Gabapentin	48 (22)	22 (11)*	24 (13)*	0.003 0.138 ¹
Duloxetine	71 (33)	32 (16)**	44 (24)[†]	<0.001 0.167 ¹
Benzodiazepines	83 (38)	88 (43)	83 (46)	0.292 0.064 ¹

Table 2. Analgesic drug prescription in control, and tapentadol (TAP) and oxycodone/naloxone (OXN) cases groups for chronic non-cancer pain. MEDD morphine equivalent daily dose. Comparison cases vs. control, *p < 0.05, **p < 0.001 and [†]p < 0.05 tapentadol vs. oxycodone/naloxone, cell in italics denotes also significant differences between tapentadol and oxycodone/naloxone. Effect size was determined as follows: For Chi-square χ^2 test using ¹Cramer's V (effect size < 0.2 small, 0.2 < effect size < 0.6 intermediate and effect size > 0.6 large effect). ¹¹Eta squared for One-Way ANOVA (effect size of 0.01–0.04 small, 0.06–0.11 intermediate and 0.14–0.2 large effect). Large effect size is written in bold font.



Note: [†] denotes p < 0.001 comparing OXN and TAP vs CONTROL group. Bars refer to SD for each group. Circles indicate in each group patients with the highest MEDD (outliers)

Figure 1. Daily morphine equivalent dose (MEDD) (mean ± SD) depending on control and tapentadol (TAP) and oxycodone/naloxone (OXN) cases groups.



Note: * denotes p-value<0.05 comparing OXN vs TAP and CONTROL.

Figure 2. Percentage of patients with adverse events of patients (AEs) self-reported in in total population, control, tapentadol (TAP) and oxycodone/naloxone (OXN) cases groups.

for all groups, $p=0.471$) were prescribed in a similar dose-range except for the non-significant higher median dose of pregabalin (cases vs. controls, 300 mg/day vs. 150 [150–300] mg/day, $p=0.236$). Other antidepressants (such as amitriptyline or fluoxetine) did not exceed 1–2% of drug prescriptions. Hence, they were not included in the final analysis due to their low prescription rate.

Safety profile. The percentage of patients showing some AE is displayed in Fig. 3 and in Supplementary Table S3.

In total, 3131 AEs (incidence rate of 5 AEs/patient) were logged through questionnaires, with most being mild and having disappeared with the withdrawal of the drug. Nearly all patients (94%) reported at least one AE with a median of 6 AEs (IQR 3.5–9) per patient. Most prevalent were dry mouth (65%), nervousness (54%) and constipation (46%). According to MEDRA, the most frequent disorders were: 22% ($n=657$) psychiatric (40% nervousness, 29% insomnia, 31% depression), 21% ($n=611$) nervous (38% somnolence, 30% headache, 32% dizziness) and 16% gastrointestinal (62.6% constipation, 27% nausea, 10% vomiting).

TAP group referred the lowest number of AEs (4 [0–6] AEs/patient) compared with OXN and control groups. In this context, OXN patients reported more 13–17% frequent constipation ($p\text{-value}\leq 0.001$, large effect size = 2.4, Odd ratio of OXN vs control 2.46 [1.6–3.8] and OXN vs TAP 2.3 [1.5–3.5]), as well as 12% and 11% higher incidence of erythema than both TAP and control patients ($p=0.002$, large effect size = 1.46, Odd ratio OXN vs control 2.37 [1.3–4.2] OXN vs TAP 2.47 [1.4–4.3]).

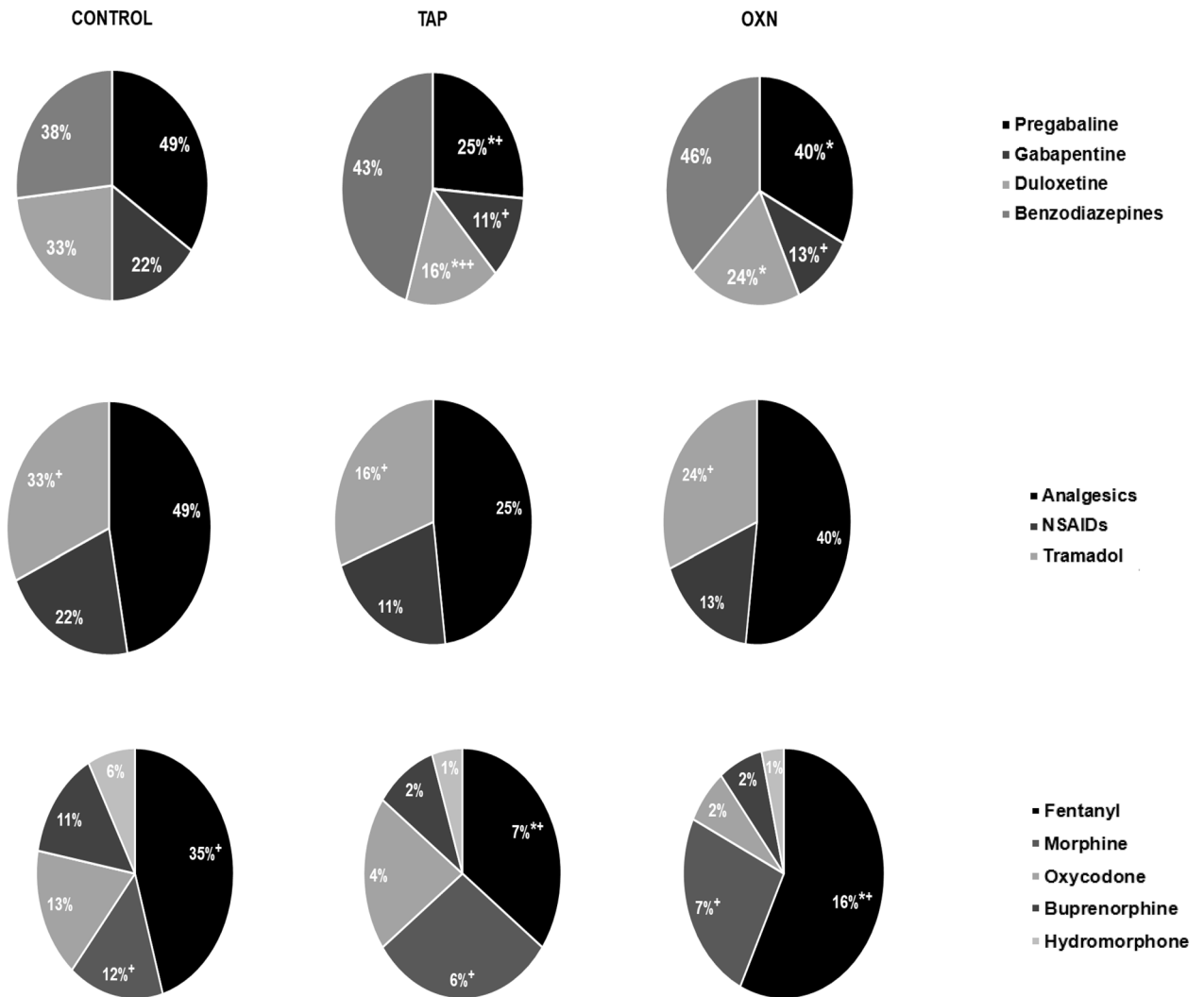
What's more, controls showed a significant 7% and 20% higher frequency of nervousness vs. TAP and OXN, respectively ($p=0.002$, large effect size = 1.461). Control also developed a higher frequency of edema at 11% and 14% compared to TAP and OXN, respectively ($p=0.001$, large effect size = 1.498, Odd ratio of TAP vs control 2.65 [1.3–5.2]; OXN vs control 3.4 [1.7–6.6]). However, TAP patients showed 14% more frequent weight change compared to the control group and 3% compared to OXN ($p=0.047$, large effect size = 1.007, Odd ratio of TAP vs control 1.6 [1.03–2.5] and OXN vs TAP 1.02 [0.66–1.56]).

In total, 192 commonly occurring ADRs were noted (ratio of 16 AEs: 1ADR). Mainly systems affected were 25% nervous, 17% psychiatric disorders, and 12% gastrointestinal systems without notable differences between test cases and controls (data not shown).

OPRM1 and COMT genotypes and sex influence. The frequencies of occurrence in the study population of the *OPRM1* (rs1799971, A118G) genotypes were 59% for A/A, 38% for A/G and 2% for G/G (Hardy–Weinberg equilibrium (HWE) $p=0.067$). On the other hand, the frequency of the *COMT* (rs4680, G472A) G/G genotype was 26%, G/A 46% and A/A 28% (HWE $p=0.219$).

The influence of the *OPRM1* and *COMT* genetic variants over clinical and pharmacological variables in TAP and OXN groups was analysed. In this case, no statistically significant influence was found over these variables.

These variants' significant impacts on frequency of occurrence of erythema (*OPRM1* A/A 31%, A/G 15% and G/G 0%, $p=0.037$, medium effect size = 0.202), vomiting (*COMT* G/G 11%, G/A 5%, A/A 22%, $p=0.031$, medium effect size = 0.212) and erythema (*COMT* G/G 38%, G/A 16% and A/A 24%, $p=0.031$, medium effect size = 0.210) in OXN patients as can be seen in Fig. 4. Here, females reported a much higher incidence of vomiting, depending on the genotype, with *COMT* G/G reporting 11%, G/A 8%, and A/A 26% ($p\leq 0.001$, medium effect size = 0.221). Incidence of erythema due a higher frequency of flushing was also found to be genotype-dependent in females (*COMT* G/G 44%, G/A 17% and A/A 26%, $p=0.025$, medium effect size = 0.195). Any genetic variant analysed influence on incidence of AEs in cases.



Note: * denotes p<0.05 TAP or OXN vs CONTROL group; † denotes p<0.05 OXN vs TAP

Figure 3. Analgesic, opioid and coadjuvant treatment in total population, control, and case (tapentadol and oxycodone/naloxone) groups.

Discussion

Both OXN and TAP achieved a higher pain relief than other traditional opioids with a better improvement in safety profile for TAP. Here, OXN showed the highest pain relief but under a significantly higher MEDD and rates of side-effects compared to TAP. Furthermore, preliminary data indicates a lower opioid tolerability in females OXN group that could vary according to *COMT* genotype.

These results provide clear directions in terms of clinical practice. Firstly, as expected, control group reported a higher frequency of severe pain²⁹ that together with the QoL, could be predictive for a higher pain relief³⁰. In fact, a stronghold of our data is that provides from CNCP real-world sample of patients, that were 71% middle-aged women, under a multidrug analgesic treatment, who exhibited common pain intensity, tolerability and hospital frequentation rates^{12,31}. Thus, our results would hold for similar pain patients that routinely attends PUs. Secondly, data evidenced that OXN yielded higher pain relief^{32,33} but with a higher prevalence of side-effects (including constipation rates), drug change requirements due to pain or hospital frequentations due to other causes. What's more discuss the significant differences concerning coadjuvant medication in OXN and TAP groups, could contribute to the differences observed in analgesic tolerability that should be confirmed in further studies. Our results suggest that TAP could provide better clinical outcomes at lower costs due the lower opioid requirements and incidence of AEs³⁴. It is possible that TAP's opioid-saving effect due its mechanism of action²⁹ could serve to optimize opioid rotation practices^{35–37}. Here, the TAP more frequent weight change compared to other groups should be deeper analysed. Prior studies have identified an association between obesity and prescription opioid use in the US. However, the pain conditions that are factors in this association remain unestablished³⁸ and this. Unfortunately, the term recorded in our study as “weight change” AE did not specify if was an increase or a loss

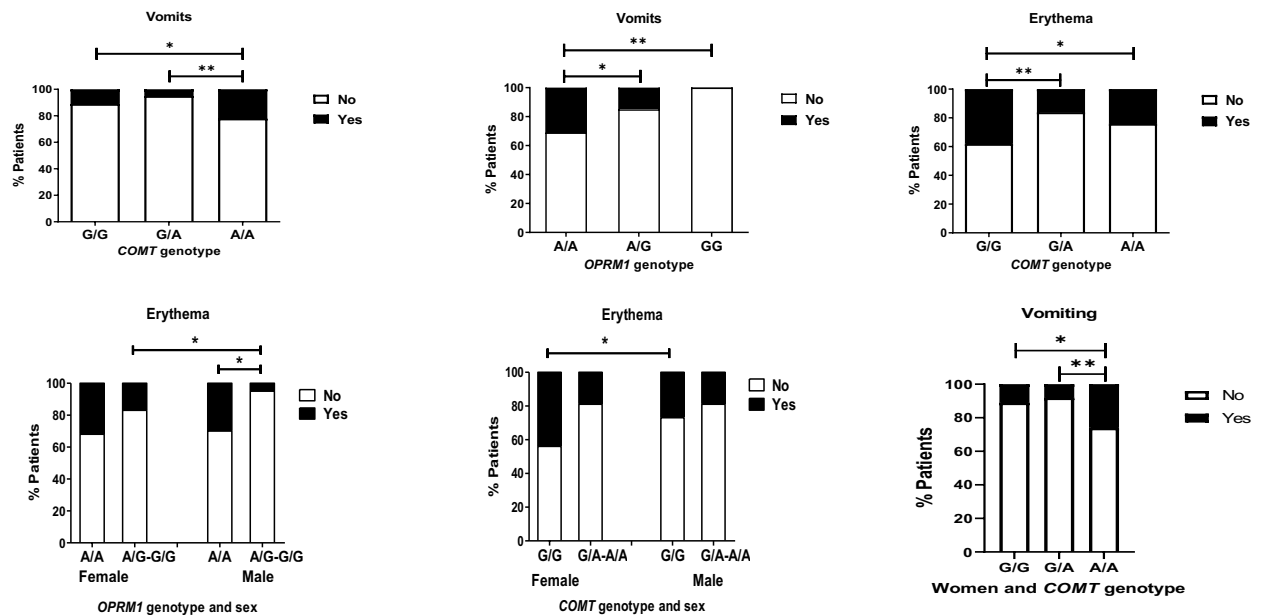


Figure 4. Difference of frequency of vomiting and erythema adverse events depending on *COMT* and *OPRM1* gene variants in oxycodone/naloxone case groups.

of weight. Additional larger studies are needed to evaluate these results and, also, whether genotyping *COMT*, alone or in combination with *OPRM1*, could be potentially translated to pain practice³⁶.

Our data showed a mild *COMT* genetic influence on some side-effects, such as erythema and vomiting, especially in females. Previous studies have indicated *OPRM1* and *COMT* genotypes' significant influence on prevalence of erythema and nausea/vomiting³⁹ such as for acute post-operative pain, CNCP and cancer-related pain⁴⁰. This can be mediated by dopamine, which is an important neurotransmitter in the postrema area and vomiting centre, when it is used together with catecholamines that can modulate inflammatory processes⁴¹. In addition, the remarkably female predominance in this data merits further attention. Mostly of our patients were elderly women, as was previously highlighted in our pain population⁴². Literature data strongly suggest that men and women differ in their pain responses, potentially due to differences in modulation of the endogenous opioid system⁴³ and sex hormones⁴⁴, which could, in turn, have differential pharmacogenetic impacts^{45,46}. Awareness about this sex influence should be emphasized in order to improve pain management.

Limitations and strengths. Our data present some limitations. First, the lack of randomization is problematic and raises questions about bias. As noted above, important factors such as duration of pain, type of pain/diagnosis, and psychosocial factors were not controlled. This should be addressed in future studies. What's more, the diagnoses associated with CNCP were done following clinical routines, but not with other objective measurements. This potentially clouds an understanding of what types of non-opioid analgesics as duloxetine or pregabalin could be appropriate for use. This could have introduced a bias influenced by several other variables, such as sociodemographics, that might be more relevant than pain status⁴⁷. Second, a convenience sample was assessed based on patients attending the PU. This can affect the population representativeness, especially in genotype variables, and in this way to find significant differences. Thirdly, patients in all groups were able to take multiple opioids, and thus a host of adjuvants from various opioid combinations (such as tramadol with tapentadol) and/or from other non-analgesic prescriptions might have played a role, which was not recorded in the present study. What's more, patients could receive other concomitant prescriptions due to their comorbidities, they might have independently contributed to the observed side-effects. Thus, AEs could not be always directly attributed to the opioid with the highest prescribed dose. This may limit conclusions related to effectiveness or side-effects. Finally, while a combination of Oxycodone with naloxone may have benefits related to gastrointestinal side effects, potential interactions between these drugs have not been contemplated in this study. All these aspects should be addressed in future studies.

Conclusions

Taken together the findings presented here suggest that opioids of the new generation, OXN and TAP, can control pain intensity than traditional opioids used in pain treatment routines. However, OXN showed a worse tolerability and a higher health resource as compared to TAP. Additionally, *COMT* genotypes were associated with higher incidence of some opioid side-effects, especially in females. Hence, further studies are warranted to confirm and refine these results on a wider population and finally ascertain the role that pharmacogenetic in terms of improve analgesic tolerability.

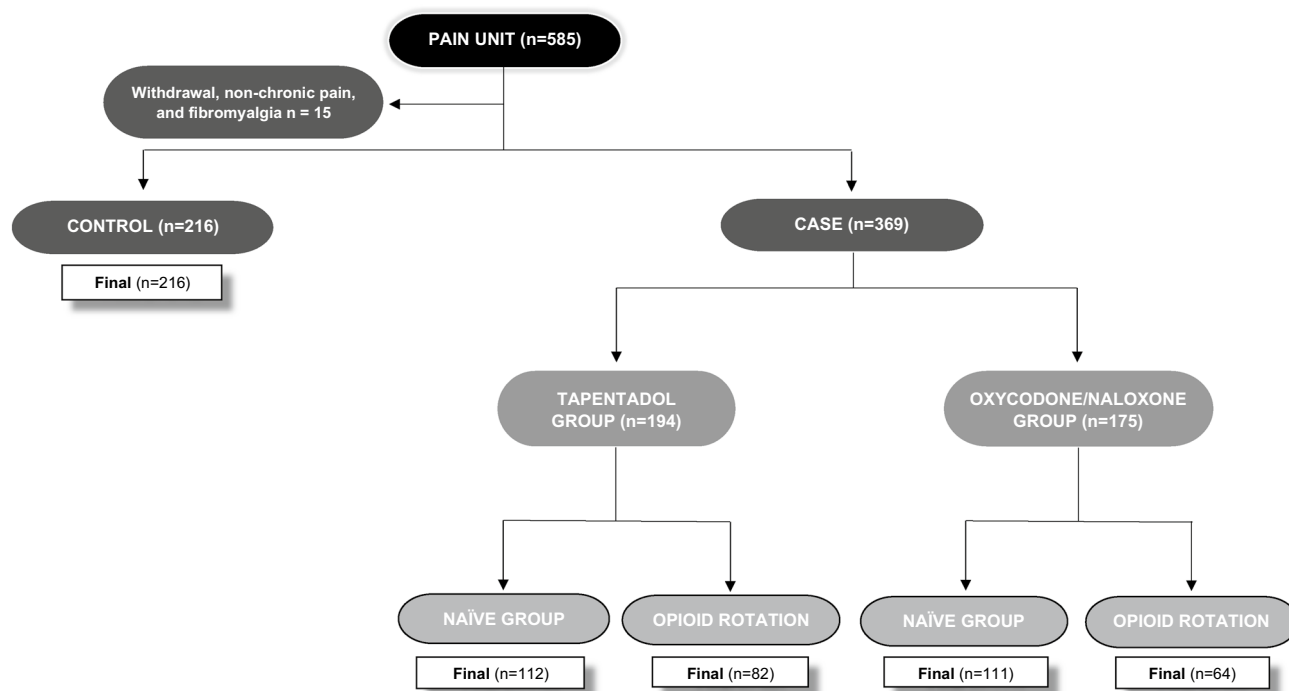


Figure 5. Study flow chart of patients' selection and controls.

Methods

Study design. A real-world observational and cross-sectional study was conducted from November 2014 to November 2017, using CNCP outpatients who required either OXN or TAP prescriptions. CNCP patients were recruited following their routine clinical visits for standard treatment at the Pain Unit (PU, Health Department of the Alicante-General Hospital, Spain). At the time of the enrolment, all participants received information on the design and purpose of the study and provided their written informed consent, allowing their genetic samples and electronic health records (EHRs) to be used for the research. All the methods were carried out in accordance with the ethical guidelines established in the Declaration of Helsinki. The Research Ethics Committee of the Alicante-General Hospital approved the protocol (PI2019/108, 190715), after being classified by Spanish Agency for Medicines and Health Products, which complies with the applicable STROBE guidelines.

Participants. A total of 600 patients were pre-screened, with 7% of patients excluded (due mostly to non-chronic cancer pain or fibromyalgia). Although patients under 18 years old, pregnant women, oncologic pain or any psychiatric disorders that could interfere with the proper development of the study were excluded. Furthermore, other chronic pain syndromes of unclear pathophysiology, such as fibromyalgia, and neuropathic pain, such as painful polyneuropathy, postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, and post-stroke pain, were not included⁴⁸.

Finally, 585 CNCP patients (mean age 65 ± 14 years old, 71% female and all Caucasian) were included, as displayed in Fig. 5. These patients were included under the following inclusion criteria: adult men and women (≥ 18 years of age) with a stable regimen of regular opioid prescriptions (required opioid prescription for their pain) due to CNCP. There was no minimum pain score required for inclusion in the study.

Subjects were divided in two groups, cases ($n = 369$, under routine treatment with TAP or OXN) and controls ($n = 216$, other opioids except TAP or OXN). Cases could be previously naïve to opioids ($n = 223$) or who switched from another opioid ($n = 146$).

First, the researchers reviewed the schedule of PU consultations by patients weekly. Then they pre-screened patients with active OXN or TAP prescriptions and prepared the questionnaires and informed consent forms. In the case that a new patient began an OXN or TAP prescription on the day of the researchers' visit, PU healthcare notified the researchers for their potential inclusion. For every two cases, one control was included from a concomitant observational study¹² (age and sex-matched patients with the same inclusion criteria yet treated with opioids different from TAP or OXN as fentanyl, morphine or buprenorphine).

The population selected as controls included a total of 1339 clinical records of 753 patients who routinely attend to PU for treat their CNCP. From this group, a subpopulation of 216 patients was extracted who were being treated with a main opioid (excluding OXN, oxycodone without combination or TAP) being main analgesic drug adjuvants prescription rate (gabapentin, duloxetine), similar to those of the test cases studied.

The lack of randomization led to the patients' being either: 1. under OXN or TAP prescription (the test group previously naïve to opioids), 2. switched to OXN or TAP from a different opioid (minimum a month before), or 3. under another combination of opioids (e.g., morphine or fentanyl plus OXN or TAP), either due to the former's

use as a rescue medication or to aid the switching process. In any case, control group must not under treatment neither with OXN nor TAP and the opioid with the highest MEDD was designated as the main treatment.

Procedure. A consecutive sampling method was used in ambulatory patients. When a patient met the inclusion criteria, he/she was informed about the purpose of the study by the PU healthcare staff. Then, interested individuals were attended to by the research staff for signing of the informed consent paperwork and collection of a saliva sample for the pharmacogenetic analysis.

Demographic data, pain history, drug use and medical history were recorded from EHRs. Clinical data was reported through validated scales and questionnaires completed as part of a standard clinical routine for assessing pain intensity, pain relief, QoL, and most common AEs in pain management⁴⁹. Outcomes were assessments at a single time point where pain (intensity or relief) and QoL was asked at the present time whilst the cumulative AEs reported since last month.

Validated scales and questionnaires were used to evaluate clinical outcomes and were collected every time a patient was included at a single time point. Pain intensity, relief and QoL were measured using the visual analogue scale (VAS), consecutively by clinical routine. The VAS for each indicator consists of a 100 mm horizontal line ranging from 0 (lowest) to 100 mm (highest), where the patient points on the line to the intensity of pain or relief that he/she feels, respectively⁴⁹. Specifically, QoL was evaluated through the VAS-EuroQol Scale, which consists of a vertical line from 0 (the worst imaginable health status) to 100 mm (the best imaginable), upon which the patient indicates his/her current health status. Likert pain intensity and relief scales were also registered (4 = extremely intense, 3 = intense, 2 = moderate, 1 = mild, 0 = none) in subsequent questionnaires.

Safety profile. For collection of patients' reported AEs, a questionnaire with a list of the most frequent adverse drug reactions (ADRs, selected for being "very common" or "common" on the opioids' Summary of Product Characteristics) and a blank field to add any other AEs was collected. These AEs consisted of: sleepiness, dizziness, nausea, vomiting, constipation, itchiness, sexual dysfunction, loss of libido, weight change, headache, erythema, dry skin, dry mouth, edema, depression, insomnia, nervousness and loss of appetite. Additionally, to the questionnaire, the listed ADRs were recorded from EHRs. Clinical data of AE/ADR reporting were coded according to the medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) and the system organ class (SOC)⁵⁰.

In addition, the percentage of Emergency Department (ED) visits, hospitalizations, or any drug changes due to pain or other causes were registered when patients were included referred to the last month. Prescription changes included: (1) Change in any drug-dosage. (2) Product or generic brand switch. (3) Stopping medication or non-adherence, and (4) starting a new medication⁵¹.

The comparison between test cases' and controls' opioid benefit/risk profiles was defined as a balance between benefits (decrease in pain intensity and/or increase in pain relief) and tolerability in terms of number of AEs or hospital frequentation^{52,53}.

Drug prescription. Simple analgesics' use (paracetamol, metamizole and NSAIDs) as well as prescriptions for tramadol and strong opioids like OXN, TAP or others (fentanyl, buprenorphine, morphine, or hydromorphone) were registered. In cases where different opioids were combined, oral MEDD was estimated using available references⁵⁴.

The use of any other concomitant analgesics most widely prescribed at the PU were also registered from the institution's EHRs: antidepressants (amitriptyline and duloxetine), anxiolytics (benzodiazepines) and gabapentinoids (pregabalin, gabapentin). For the analysis, these drugs were called "neuromodulators", given their role as substances that alter the way nerves communicate with each other and, consequently, the overall activity level of the brain⁵⁵.

Genotyping. Approximately 2 ml of saliva was collected in tubes containing 6 ml of PBS. Once the saliva sample was taken, it was stored at -80 °C until its processing. Genomic DNA was isolated using the E.N.Z.A. Forensic DNA kit (Omega bio-tek), according to the manufacturer's instructions. Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) analysis was used to genotype *OPRM1* (rs1799971, A118G) and *COMT* (rs4680, G472A) gene polymorphisms. All PCR amplifications were carried out in a RT-PCR Rotor Gene Q (Qiagen), using specific TaqMan probes MGB⁺ (Applied Biosystems). The amplification parameters were as follows: initial 10 min denaturation at 95 °C, 45 cycles for 15 s at 92 °C, 90 s at 60 °C, and 1 min final extension at 60 °C.

Statistical analysis. Convenience sampling was considered to be more likely to represent the target population. This entailed selecting participants on the basis of availability until the final sample size was achieved⁵⁶. The assumption of normality was validated with the Kolmogorov Smirnov test using the Lilliefors correction method. Quantitative parametric data is presented as mean ± standard deviation (SD) while non-parametric data and discrete variables are shown using their median values (interquartile range). Categorical data is expressed by percentages, among them the relative frequencies of genotypes and alleles.

Comparisons between any two given groups (case, controls) of data exhibiting parametric distributions was conducted using the independent T-test analysis, and for analyses comparing three groups an ANOVA test was carried out. Outcomes from opioid naïve vs opioid rotation patients were done to wonder any difference. Analysis of non-parametric data was done using U Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests for comparison between two and three groups, respectively. Comparisons for categorical data were conducted using Chi-square (χ^2) goodness-of-fit and Fisher's exact test. A multiple linear regression was performed to generate a predictive risk model and to analyse the influence of the following variables over pain relief: age, gender, VAS pain intensity, EQD, MEDD, number of AEs and the use of neuromodulators, anxiolytics, and analgesics.

In addition to this, the effect sizes were calculated for all the comparisons. Eta-Squared (η^2) was used for ANOVA and Kruskal–Wallis analyses (effect size between 0.01 and 0.04 being a small effect, 0.06 and 0.11 intermediate and 0.14 and 0.2 a large effect), while for the chi-square χ^2 the effect size was determined using the Cramer's V method (effect size < 0.2 being a small, 0.2–0.6 intermediate, and > 0.6 large) and using Odd Ratios for AEs between study groups.

Observed gene frequencies were compared to expected values using the chi-square χ^2 goodness-of-fit test and the Hardy–Weinberg proportion. Chi-square test analysis was conducted to compare the distribution of genotypes and alleles between the different groups. The subjects were grouped based on their genetic profiles, whether they were homozygotes or heterozygous, and whether they were carriers or non-carriers of a determinate allele. In cases of significant genetic associations, co-dominant, dominant, recessive, and over-dominant models were calculated. Sex analysis of genotypes were grouped according to the presence or absence of the mutant allele (OPRM1 A/A vs A/G-G/G and in COMT gene G/G VS G/A-A/A) when frequencies of mutant alleles were low.

p-values < 0.05 were considered statistically significant. In all cases, multiple testing was adjusted using the Bonferroni correction. Analyses were carried out using the R software package version 4.0.3 and Graph Pad Prism 5.0.

Data availability

The datasets generated during and/or analysed during the current study are not publicly available due include medical information of patients but are available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 9 January 2022; Accepted: 20 May 2022

Published online: 16 June 2022

References

- Dowell, D., Haegerich, T. M. & Chou, R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *MMWR Recomm. Rep.* **65**, 1–49 (2016).
- Hardt, J., Jacobsen, C., Goldberg, J., Nickel, R. & Buchwald, D. Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States. *Pain Med.* **9**, 803–812 (2008).
- Muriel, J. *et al.* Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* <https://doi.org/10.1111/bcpt.13155> (2019).
- Fernandes, K. *et al.* High-Dose opioid prescribing and opioid-related hospitalization: A population-based study. *PLoS ONE* **11**, e0167479 (2016).
- Alexander, G., Frattaroli, S. & Gielen, A. *The Prescription Opioid Epidemic: An Evidence-Based Approach* (Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 2015).
- Pathan, H. & Williams, J. Basic opioid pharmacology: An update. *Br. J. Pain* **6**, 11–16 (2012).
- Ueberall, M. A. & Mueller-Schwefe, G. H. H. Efficacy and tolerability balance of oxycodone/naloxone and tapentadol in chronic low back pain with a neuropathic component: A blinded end point analysis of randomly selected routine data from 12-week prospective open-label observations. *J. Pain Res.* **9**, 1001–1020 (2016).
- Kang, J. H., Lee, G. W., Shin, S. H. & Bruera, E. Opioid withdrawal syndrome after treatment with low-dose extended-release oxycodone and naloxone in a gastric cancer patient with portal vein thrombosis. *J. Pain Symp. Manage.* **46**, e15 (2013).
- Langford, R. M., Knaggs, R., Farquhar-Smith, P. & Dickenson, A. H. Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. *Br. J. Pain* **10**, 217–221 (2016).
- Biondi, D. M., Xiang, J., Etropolski, M. & Moskovitz, B. Tolerability and efficacy of tapentadol extended release in elderly patients ≥ 75 years of age with chronic osteoarthritis knee or low back pain. *J. Opioid Manage.* **11**, 393–403 (2015).
- Planelles, B. *et al.* Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management. *Pharmacogenom. J.* **20**, 320–328 (2020).
- Planelles, B. *et al.* Health benefits of an adverse events reporting system for chronic pain patients using long-term opioids. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **63**, 248–258 (2019).
- Afilalo, M. *et al.* Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-and active-controlled phase III study. *Clin. Drug Investig.* **30**, 489–505 (2010).
- Abeyaratne, C., Lalic, S., Bell, J. S. & Ilomäki, J. Spontaneously reported adverse drug events related to tapentadol and oxycodone/naloxone in Australia. *Ther. Adv. Drug Saf.* **9**, 197–205 (2018).
- Haeseler, G. *et al.* Combatting pain after orthopedic/trauma surgery—perioperative oral extended-release tapentadol vs extended-release oxycodone/naloxone. *BMC Anesthesiol.* **17**, 91 (2017).
- Baron, R. *et al.* Tolerability, safety, and quality of life with tapentadol prolonged release (PR) compared with oxycodone/naloxone PR in patients with severe chronic low back pain with a neuropathic component: A randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Pain Pract.* **16**, 600–619 (2016).
- Diatchenko, L. *et al.* Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum. Mol. Genet.* **14**, 135–143 (2005).
- Kieffer, B. L. & Gavériaux-Ruff, C. Exploring the opioid system by gene knockout. *Prog. Neurobiol.* **66**, 285–306 (2002).
- Hoehe, M. R. *et al.* Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: Association of μ opioid receptor gene variation with substance dependence. *Hum. Mol. Genet.* **9**, 2895–2908 (2000).
- Ablin, J. N. & Buskila, D. Personalized treatment of pain. *Curr. Rheumatol. Rep.* <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0298-7> (2013).
- Bonica, J. J. The relation of injury to pain. *Pain* **7**, 203–207 (1979).
- Kambur, O. & Männistö, P. T. Catechol-O-methyltransferase and pain. *Int. Rev. Neurobiol.* **95**, 227–279 (2010).
- Cheung, C. W. *et al.* Chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain: A review and comparison of treatment guidelines. *Pain Phys.* **17**, 401–414 (2014).
- Diatchenko, L. *et al.* Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain* **125**, 216–224 (2006).
- Melia, U. *et al.* Interaction between EEG and drug concentration to predict response to noxious stimulation during sedation-analgesia: Effect of the A118G genetic polymorphism. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **2014**, 4298–4301 (2014).
- Crist, R. C. & Berrettini, W. H. Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **123**, 25 (2014).
- Mura, E. *et al.* Consequences of the 118A>G polymorphism in the OPRM1 gene: Translation from bench to bedside? *J. Pain Res.* **6**, 331 (2013).

28. Harrison, P. J. & Tunbridge, E. M. Catechol-O-methyltransferase (COMT): A gene contributing to sex differences in brain function, and to sexual dimorphism in the predisposition to psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology* **33**, 3037–3045 (2008).
29. Steigerwald, I. *et al.* Effectiveness and tolerability of tapentadol prolonged release compared with prior opioid therapy for the management of severe, chronic osteoarthritis pain. *Clin. Drug Investig.* **33**, 607–619 (2013).
30. van de Donk, T. *et al.* Tapentadol treatment results in long-term pain relief in patients with chronic low back pain and associates with reduced segmental sensitization. *PAIN Rep.* **5**, e877 (2020).
31. Pergolizzi, J. *et al.* Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: Consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* **8**, 287–313 (2008).
32. Jespersen, A. *et al.* Is neuropathic pain underdiagnosed in musculoskeletal pain conditions? The Danish PainDETECTive study. *Curr. Med. Res. Opin.* **26**, 2041–2045. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.502748> (2010).
33. Finnerup, N. B. *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: Systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol.* **14**, 162 (2015).
34. Coluzzi, F. & Ruggeri, M. Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone extended release in comparison with controlled release oxycodone in musculoskeletal pain. *Curr. Med. Res. Opin.* **30**, 1139–1151. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.894501> (2014).
35. Gatti, A. *et al.* Effects of opioid rotation in chronic pain patients. *Clin. Drug Investig.* **30**, 39–47 (2010).
36. Sarzi-Puttini, P. *et al.* The appropriate treatment of chronic pain. *Clin. Drug Investig.* **32**, 21–33 (2012).
37. Merchant, S. *et al.* Budget impact analysis of tapentadol extended release for the treatment of moderate to severe chronic noncancer pain. *Clin. Ther.* **35**, 659–672 (2013).
38. Stokes, A. *et al.* Association of obesity with prescription opioids for painful conditions in patients seeking primary care in the US. *JAMA Netw. Open* **3**, e202012 (2020).
39. Aroke, E. N. & Hicks, T. L. Pharmacogenetics of postoperative nausea and vomiting. *J. Perianesthesia Nurs.* **34**, 1088–1105 (2019).
40. Margarit, C. *et al.* OPRM1 gene interaction with sleep in chronic pain patients treated with opioids. *Pain Phys.* **22**, 97–107 (2019).
41. Oh, J., Fernando, A., Muffley, L., Honari, S. & Gibran, N. S. Correlation between the warrior/worrier gene on post burn pruritus and scarring: A prospective cohort study. *Ann. Surg.* <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004235> (2020).
42. Ranque, B. & Nardon, O. Prise en charge des symptômes médicalement inexpliqués en médecine interne: Un paradigme de la relation médecin-malade en situation d'incertitude. *Rev. Med. Interne* **38**, 458–466 (2017).
43. Pieretti, S. *et al.* Gender differences in pain and its relief. *Ann. Ist. Super. Sanita.* https://doi.org/10.4415/ANN_16_02_09 (2016).
44. Traub, R. J. & Ji, Y. Sex differences and hormonal modulation of deep tissue pain. *Front. Neuroendocrinol.* <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.07.002> (2013).
45. Planelles, B. *et al.* Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management. *Pharmacogenom. J.* <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0118-9> (2020).
46. Samulowitz, A., Gremyr, I., Eriksson, E. & Hensing, G. 'Brave men' and 'emotional women': A theory-guided literature review on gender bias in health care and gendered norms towards patients with chronic pain. *Pain Res. Manage.* **2018**, 1–14 (2018).
47. Sharma, N., Chakrabarti, S. & Grover, S. Gender differences in caregiving among family—Caregivers of people with mental illnesses. *World J. Psychiatry* **6**, 7 (2016).
48. Baron, R., Binder, A. & Wasner, G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* **9**, 807–819 (2010).
49. Barrachina, J. *et al.* Global pain state questionnaire: Reliability, validity, and gender gap. *Arch. Intern. Med. Res.* **4**, 084–106 (2021).
50. Spanish Agency for Medicines and Health Products. *Online Information Center of Medicines of Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS-CIMA)*. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (2016). Accessed 9 Sept 2020.
51. Sino, C. G. *et al.* The association between prescription change frequency, chronic disease score and hospital admissions: A case control study. *BMC Pharmacol. Toxicol.* **14**, 39 (2013).
52. Rojas, G. C. *et al.* Benefit-Risk Methodology Project. *Development and Testing of Tools and Processes for Balancing Multiple Benefits and Risks as an Aid to Informed Regulatory Decisions About Medicinal Products* (The European Medicines Agency, 2009).
53. European Medicines Agency. *Benefit-Risk Methodology Project Work Package 2 Report: Applicability of Current Tools and Processes for Regulatory Benefit-Risk Assessment* (European Medicines Agency, 2010).
54. Mercadante, S. *et al.* Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: Conversion ratio with other opioids. *Curr. Med. Res. Opin.* **29**, 661–666 (2013).
55. Richards, B. L., Whittle, S. L. & Buchbinder, R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008921.pub2> (2012).
56. Mathieson, K. Making sense of biostatistics: Types of nonprobability sampling. *J. Clin. Res. Best Pract.* **10**, 1–2 (2014).

Acknowledgements

We would like to thank Pain Unit Nurses Mrs. Andrea Flor and Fernanda Jiménez (Department of Health of Alicante-General Hospital, Alicante, Spain) for their help with patients' care; Pura Ballester, Ph.D. (Neuropharmacology on Pain (NED) at the Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL-FISABIO Foundation) in Alicante, Spain) for her support in the laboratory and reviewing this article; as well as Maila Sepri for her help reviewing and correcting this article.

Author contributions

J.B.: This author helped with the conceptualization of the work, data collection, data analysis and interpretation, and drafting the article. C.M.: This author helped with the conceptualization of the work, data collection, interpretation of analysis and drafting the article. J.M.: This author helped with the conceptualization of the work, data collection, and data analysis and interpretation. S.L.G. and V.L.G.: These authors helped with data collection, and data analysis and interpretation. A.V.G.: This author helped with data collection, data analysis and interpretation and drafting the article. B.P.: This author helped with data collection and data analysis and interpretation. M.M.I.: This author helped with data analysis and interpretation and drafting the article. D.M.: This author helped with data analysis and interpretation. A.M.P.: This author helped with the conceptualization of the work, data collection, analysis interpretation, and drafting the article. All the authors reviewed and gave the final approval of the following version to be published and are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13085-5>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to A.M.P.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

Article

Sex Differences in Oxycodone/Naloxone vs. Tapentadol in Chronic Non-Cancer Pain: An Observational Real-World Study

Jordi Barrachina ¹, Cesar Margarit ^{1,2}, Javier Muriel ^{1,2}, Vicente López-Gil ³, Santiago López-Gil ³, Pura Ballester ¹, Laura Mira-Lorente ³, Laura Agulló ¹ and Ana M. Peiró ^{1,4,5,*}

- ¹ Neuropharmacology on Pain (NED), Alicante Institute for Health and Biomedical Research (ISABIAL-FISABIO Foundation), c/Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain
- ² Pain Unit, Department of Health of Alicante—General Hospital, c/Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain
- ³ Occupational Observatory, Miguel Hernández University of Elche, Avda. de la Universidad s/n, 03202 Elche, Spain
- ⁴ Department of Pharmacology, Paediatrics and Organic Chemistry, Miguel Hernández University of Elche, Crta. Nacional, N-332. s/n, 03505 Sant Joan, Spain
- ⁵ Clinical Pharmacology Unit, Department of Health of Alicante—General Hospital, c/Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain
- * Correspondence: peiro.anamaria@gmail.com; Tel.: +34-965-913-868

Abstract: Despite the large body of research on sex differences in pain, there is a lack of translation to real-world pain management. Our aim was to analyse the sex differences in the analgesic response to oxycodone/naloxone (OXN) and tapentadol (TAP), in comparison with other opioids (OPO) commonly prescribed for chronic non-cancer pain (CNCP). An observational and cross-sectional study was conducted on ambulatory CNCP patients ($n = 571$). Sociodemographic, clinical (pain intensity, relief, and quality of life), safety (adverse events (AEs), adverse drug reactions), hospital frequentations and pharmacological (morphine equivalent daily dose (MEDD)) variables were collected. Multiple linear regressions were carried out to assess the association between sex and outcomes. Sex differences were observed, with lower female tolerability and higher hospital frequentation, especially in the OXN group (OR AEs report = 2.8 [1.8–4.4], $p < 0.001$). Here, females showed higher hospital use (23% hospital admission, 30% prescription change, $p < 0.05$), requiring a higher MEDD (127 ± 103 mg/day, $p < 0.05$), compared to OXN men. Regardless of the opioid group, CNCP women were significantly older than men (three years), with significantly higher benzodiazepine use (OR = 1.6 [1.1–2.3]), more constipation (OR = 1.34 [0.93–1.90]) and headache (OR = 1.45 [0.99–2.13]) AEs, than men who were more likely to refer sexual dysfunction (OR = 2.77 [1.53–5.01]), and loss of libido (OR = 1.93 [1.22–3.04]). Sex-differences were found related to poorer female drug tolerability and higher hospital resources, even worst in OXN female users. Other differences related to older female ages and benzodiazepine prescription, need to be further analysed from a gender perspective.

Keywords: chronic pain; sex; tapentadol; oxycodone; bias



Citation: Barrachina, J.; Margarit, C.; Muriel, J.; López-Gil, V.; López-Gil, S.; Ballester, P.; Mira-Lorente, L.; Agulló, L.; Peiró, A.M. Sex Differences in Oxycodone/Naloxone vs. Tapentadol in Chronic Non-Cancer Pain: An Observational Real-World Study. *Biomedicines* **2022**, *10*, 2468. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102468>

Academic Editors: Sarah Allegra and Silvia De Francia

Received: 28 July 2022

Accepted: 30 September 2022

Published: 2 October 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

There is increasing evidence to suggest that men and women differ in their analgesic responses [1] which could impact long-term quality of life differently [2,3]. Some biological mechanisms have been posited to explain these sex-related differences [4], due to a hormonal influence on the activity of some liver enzymes or binding of opioid receptors [5,6] that could modify pharmacokinetic and pharmacodynamics outcomes [7,8]. However, they are not fully translated to clinical practice [9,10] and gender issues are not deeply analysed in these observed sex-related differences [11].

While it is important to clearly distinguish between sex and gender, we also need to understand the dynamic relationship between these and other factors that influence health and well-being. Intersectional factors, such as income, social status and support, education,

employment, ability, ethnicity, social and physical environments, genetics and personal health practices contribute to varied experiences and outcomes for men, women, girls, boys and gender-diverse people [12]. We need to understand the mechanisms and pathways underlying the trends we observe, and how sex and gender intersect with other factors, such as age or income to shape our overall health [13].

One of the most recent innovations in painkillers is the combination of oxycodone with naloxone (OXN), a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist, which has helped to reduce the incidence of opioid-induced gastrointestinal adverse events (AEs) [14]. Another new opioid is tapentadol (TAP), a centrally acting μ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor with better tolerability [15] and potentially fewer pharmacological interactions [16,17]. OXN and TAP are two new-generation opioids, which apparently show a better safety profile and greater effectiveness compared to Other Prescribed Opioids (OPO) in real-world pain units (PU) [18,19]. There are some data related to the sex differences in OXN [8,20] mostly due to gastrointestinal AEs [8,20] but not as much as with TAP or comparing both opioids.

As long-term opioid treatment is challenging due to its effectiveness and safety, the fact that there is any difference between men and women should be taken into account in the pharmacotherapeutic management of chronic non-cancer pain (CNCP) patients.

In this regard, our aim was to analyse the influence of biological sex on the analgesic response in three groups of patients under OXN, TAP, or OPO, in terms of effectiveness and safety outcomes. The exploratory nature of the differences will help us to highlight sex differences for a future gender perspective analysis.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

A real-world cross-sectional study was conducted from April 2021 to December 2021 on CNCP outpatients treated long-term with opioids (OXN, TAP or OPO) (Targin, Mundipharma Pharmaceuticals S.L., Bahia de Pollensa Street 11, 28042 Madrid, Spain. And Palexia Grünenthal Pharma S.A., Zamenhof Street 36, 28027 Madrid, Spain). Subjects were recruited following their routine clinical visits for standard treatment at PU in the Health Department of Alicante-General Hospital, Spain. The recruitment period was from November 2014 to November 2017, since these patients were included in a previous study [21]. Upon enrolment, all patients received information on the design and purpose of the study. The Ethics Committee of the Alicante General University Hospital approved the study protocol (PI2019/108, 190715) and informed consent was obtained from all participants, allowing the use of their electronic health records (EHRs). This study is in accordance with the applicable STROBE guidelines.

2.2. Participants

A total of 571 CNCP patients were included under the following inclusion criteria: adult men and women (≥ 18 years) with a stable regimen of regular opioid prescription for more than 3 months due to CNCP, who were able to properly fill out the scales and questionnaires. There was no minimum pain score required for inclusion in the study. Opioid use was established according to medical opinion, as there is no established protocol. In addition to this, none of the patients included in this study were undergoing hormone-replacement therapy

The exclusion criteria were: the patient's own decision to withdraw from the study, oncologic pain, cessation of allocated medication, pregnancy, due to the possible risks for both mother and baby [22], any illicit drug consumption or drug dependency, or any cognitive inability that could interfere with the proper development of the study. Furthermore, other chronic pain syndromes of unclear pathophysiology (such as fibromyalgia) or neuropathic pain syndromes (such as painful polyneuropathy, postherpetic neuralgia, trigeminal and diabetic neuralgia, peripheral nerve injury and post-stroke pain) [23] were not included in the present study. Although the study excluded these conditions associated

with neuropathic pain, some of the types of pain recorded, such as low back pain itself could include a neuropathic component, having a mixed composition, and therefore, being able to associate with a neuromodulatory treatment [24,25].

2.3. Procedure

A consecutive sampling method was used to include ambulatory patients. Once a week researchers pre-screened candidates given early morning appointments at PU. When a patient was under TAP or OXN routine prescription and met the inclusion criteria, he/she was informed about the purpose of the study by the PU healthcare staff. The patients' treatment was selected according to physician criteria based on the best option for the patient, due to the observational nature of the study, without any randomised procedure. The subjects concerned were attended to by the research staff and signed the informed consent paperwork always after their clinical visit, in addition to completing the questionnaires in a single visit. Subjects were then classified depending upon their standard pharmacological treatment.

The lack of randomisation led to the patients' being either: 1/ under regular OXN or TAP prescription (at least three months before) in subjects previously naïve to opioids, 2/ switched to OXN or TAP from a different opioid (at least three months before) in patients non-naïve to opioids, or 3/ under another OPO (morphine, fentanyl, tramadol, oxycodone, buprenorphine, and hydromorphone) except OXN or TAP (at least three months before). In any case, patients were divided into each group according to the main opioid, which was the opioid with the highest Morphine Equivalent Daily Dose (MEDD). Subjects were then divided according to their sex in all three groups.

2.4. Data Collection

In the single study visit, data were collected using validated scales and questionnaires completed using standard clinical routines to assess pain intensity, pain relief, quality of life, and the most common AEs during pain management [26]. Patients were asked about their current pain status (at the very moment of the clinical visit), the intensity, the relief he/she feels with the opioid medication since the last visit and what was his/her current quality of life. As this is a cross-sectional study, each patient refers only to a time-point value for the scales.

Here, pain intensity, pain relief and quality of life were determined using a standardised self-reported Visual Analogue Scale (VAS). The VAS for each indicator consists of a 100 mm horizontal line ranging from 0 indicating 'lowest', to 100 mm indicating 'highest'. Patients point on the line to the pain intensity, relief or quality of life they experience. Likert pain intensity and relief scales were also registered (4 = extremely intense, 3 = intense, 2 = moderate, 1 = mild, 0 = none). Greater pain relief was defined as clinically significant when there is an increase in relief or decrease in VAS pain intensity for 20 mm [27,28].

Additionally, the percentage of Emergency Department (ED) visits, hospitalisations, or drug changes due to pain or other causes since the last clinical visit was registered due to patient responses. Usually, PU visits were organised every three months. Prescription changes along the previous month included: 1) Change in any dosage, 2) product or generic brand switch, 3) stopping medication or nonadherence, and 4) starting a new medication [29]. Demographic data, pain history, drug use and medical history were completed from EHRs.

2.5. Drug Prescription and Adverse Events

In all the cases, MEDD was calculated based on the total sum of all opioid prescriptions during the PU visit and conversion doses due to regular international guidelines [30–32].

Other analgesics (NSAIDs, acetaminophen or metamizole) as well as concomitant drugs frequently used in pain management, such as anxiolytics (benzodiazepines), were also recorded from the institution's EHRs. Furthermore, gabapentinoids (pregabalin and gabapentin) and antidepressants (amitriptyline, and duloxetine) most used as pain coad-

juvants were labelled as neuromodulating agents and adjuvants in the management of patients with chronic musculoskeletal pain [33].

For the collection of patients' reported AEs, a questionnaire with a list of the most common Adverse Drug Reactions (ADRs, selected for being "very common" or "common" on the opioids' Summary of Product Characteristics) [34] and a blank field to add any other AEs was collected "since the last clinical visit". These AEs consisted of somnolence, dizziness, nausea, vomiting, constipation, itching, sexual impotence, loss of libido, weight change, headache, skin redness, dry skin, dry mouth, oedema, depression, insomnia, nervousness and loss of appetite. In addition to the questionnaire, the listed ADRs were recorded from EHRs. The clinical data of the reported AE/ADR were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) and the system organ class [35].

2.6. Statistical Analysis

Convenience sampling was considered more likely to represent the target population. This entailed selecting participants on the basis of availability until the final sample size was achieved [36]. Propensity score matching was used as a quasi-experimental method in which we construct an artificial control group by matching each treated (TAP, OXN) unit with a non-treated unit of similar characteristics (Other opioids, OPO). Data distribution was analysed with the Kolmogorov–Smirnov test using the Lilliefors correction method. Quantitative parametric data are presented as mean \pm standard deviation (SD), whilst non-parametric data and discrete variables are shown using median and interquartile range (IQR). Categorical data are expressed in percentages.

We compared sociodemographic factors, medical history, clinical characteristics, and analgesics response, by sex using χ^2 or Fisher's exact test for categorical variables and the t-test or Mann–Whitney U test for continuous variables depending upon their distribution. When more than two groups were involved, ANOVA/Kruskal–Wallis or chi-square tests were used for continuous or categorical variables, respectively. Multiple regressions were performed to generate a predictive risk model and to analyse the influence of the following variables: pain intensity, pain relief, quality of life and MEDD: age, pain intensity, pain relief, quality of life, MEDD, number of AEs and the use of neuromodulators, antidepressants, anxiolytics, analgesics, and NSAIDs. These were carried out depending not only on sex but also on the pharmacological group. In addition to this, the effect sizes were calculated for all the comparisons. Eta-Squared (η^2) was used for ANOVA and Kruskal–Wallis analyses (with an effect size between 0.01 and 0.04 being a small effect, 0.06 and 0.11 intermediate and 0.14 and 0.2 a large effect), whilst for the chi-square χ^2 the effect size was determined using the Cramer's V method (with effect size <0.2 being a small effect, $0.2 < \text{effect size} < 0.6$ being intermediate, and effect size > 0.6 being a large effect) and using Odd Ratios for AEs between study groups.

p -value < 0.05 were considered statistically significant. Analyses were carried out using the R software package (Version 4.0.3, the GNU project, Cambridge, MA, USA) and GraphPad Prism (version 9.0., Dotmatics Boston, MA, USA).

3. Results

A total of 586 subjects were pre-screened with 7% of patients excluded ($n = 15$, mainly due to dropout, chronic cancer pain and fibromyalgia as comorbidities). Finally, 571 CNCP patients were included, of whom 64% were middle-aged women (66 (55–76) years old, all Caucasian). Here, subjects were divided according to sex: a) women ($n = 368$, 64%) divided into OXN ($n = 114$), TAP ($n = 143$) or OPO ($n = 111$); b) men ($n = 203$, 46%) divided in OXN ($n = 61$), TAP ($n = 51$) or OPO ($n = 91$) groups, as displayed in Figure 1.

Non-specific low back pain was the most common type (75%, associated with radiculopathy, spinal stenosis, or another specific spinal cause), followed by gonalgia (16%) and other musculoskeletal pain (9%, hip pain or due to other cervical joint dysfunctions). No statistically significant differences were found between opioid-naïve or switched from any other opioid regarding pain intensity, relief, and quality of life (data not shown).

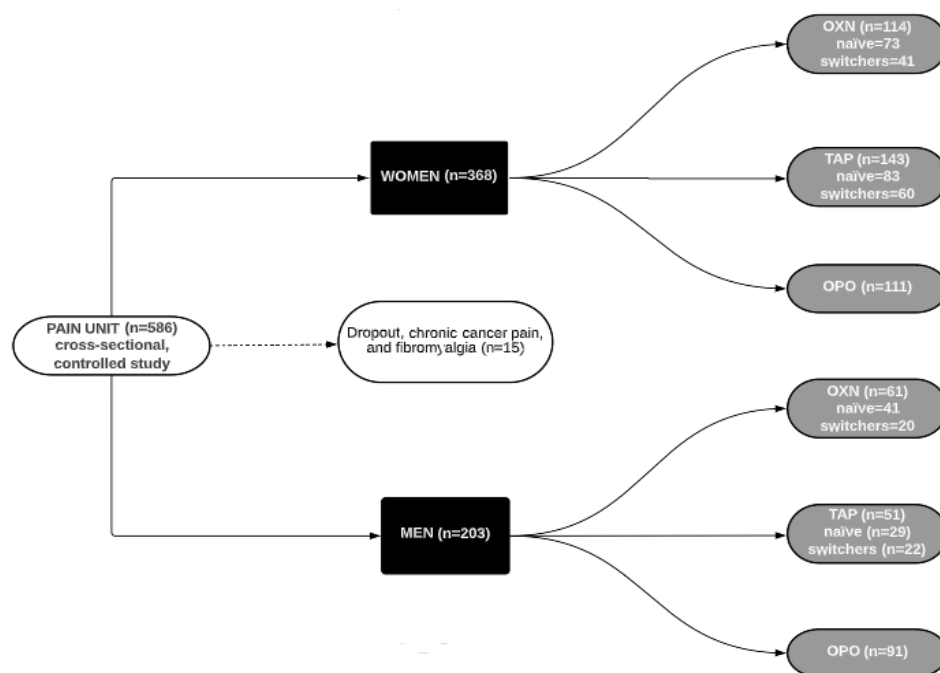


Figure 1. Flow chart of the study.

3.1. Demographic and Clinical Outcomes

All our patients were Caucasian and residents of Spain. It is noted that five patients were foreigners, of which two were from eastern European countries, one from the Netherlands and two from South America. Globally, most of our patients suffer from moderate chronic pain (60 (35–80) mm), mild relief (30 (10–60) mm) and a moderate quality of life (50 (30–60) mm), with no differences between sexes. A summary of the characteristics of the subjects included in the study is presented in Table 1.

Table 1. Demographic, clinical, and pharmacological data of women and men of the total population.

	Women (n = 368)	Men (n = 203)	OXN		TAP		OPO	
			Women (n = 114)	Men (n = 61)	Women (n = 143)	Men (n = 51)	Women (n = 111)	Men (n = 91)
Age	66 [55–76] +	63 [52–73]	67 [55–76] 65 ± 13	62 [53–72] 62 ± 14	66 [54–76] 65 ± 14	67 [54–77] 66 ± 14	67 [52–77] 64 ± 15	60 [50–72] 61 ± 14
Pain intensity	69 [40–80]	70 [40–80]	70 [50–80]	70 [50–80] *	60 [50–80]	67.5 [40–80] *	60 [30–80]	70 [40–90] *
Pain relief	38 [10–60]	30 [0–52]	40 [10–60] *	50 [10–60] *#	40 [20–60] *	30 [0–60]	27 [0–55]	20 [0–50]
Likert pain intensity								
None	5	6	4	2	4	11	8	7
Mild	11	7	15	9	16	15	2	4
Moderate	28	28	27	34	27	26	33	26
Severe	42	37	47 *	49 *	43	41 *	33	26
Extremely severe	14	22	7 *	6 *	10 *	7 *	24	35
Likert pain relief								
None	21	24	20	24	22	27	21	19
Mild	26	31	32	33	21	35	21	20
Moderate	38	33	35	35	41	23	36	38
Severe	11	10	10	6	11	12	17	15
Extremely	4	4	3	2	4	4	5	8
EuroQol (0–100 mm)	50 [30–60]	50 [30–60]	50 [27.5–60]	50 [30–60]	50 [30–60]	50 [30–67.5]	50 [27–65]	50 [22–66]

Table 1. Cont.

	Women (n = 368)	Men (n = 203)	OXN		TAP		OPO	
			Women (n = 114)	Men (n = 61)	Women (n = 143)	Men (n = 51)	Women (n = 111)	Men (n = 91)
Due to pain								
Emergency department visit	21	19	35 +	16	17	13 *	29	34
Hospital admission	6	7	6	10	5	0	8	9
Prescription change	30	34	38	49 *#	28	30	25	27
Due to other causes								
Emergency department visit	27 +	19	30	17	30	18	26	21
Hospital admission	14	12	23 *#	20	10	8	10	10
Prescription change	22 +	15	30 +*	18	22 +	8	13	18

Note: + denotes $p < 0.05$ comparing women vs. men in total or in the same pharmacological group. The highest value is in bold font and grey. Categorical variables were analysed with chi-square test and Fisher's exact test, continuous variables were analysed with t-test or Mann-Whitney test depending on the distribution; when 3 groups were involved, they were analysed with ANOVA or Kruskal-Wallis tests. * $p < 0.05$. comparing women or men of different groups (OPO, TAP, and OXN). # $p < 0.05$ comparing TAP and OXN.

Results evidenced that OXN and TAP patients showed a significant three to four times lower extremely severe pain intensity and a higher mean pain relief (6–10%) than OPO (24–35%, $p < 0.05$) who referred the highest rate of ED visits due to pain. Here, OXN patients showed the highest use of hospital resources due to other causes not related to pain and prescription change due to pain, for both women and men.

Sex-Differences between Opioid Groups

On the whole, women were significantly three years older (66 [55–76]) than men (63 [52–73] years old, $p < 0.05$), with a difference of seven years in the OPO group (67 [52–77] vs. 60 [50–72] years old, in men).

Furthermore, a significantly greater use of hospital resources was detected in women, particularly with 8% higher ED visits and 7% prescription changes, due to other causes not related to pain ($p < 0.05$). In the opioid group, women^{OXN} visited the ED 19% more often due to pain and, together with women^{TAP} underwent 12–14% more prescription changes due to other causes. Whilst men showed a higher rate of prescription change but concretely due to pain (women^{OXN} 38% vs. 49% men^{OXN}, $p < 0.05$).

3.2. Pharmacology Variables

A summary of pain therapy can be seen in Table 2 and Figure S1 of the Supplementary Material.

Sex-Differences between Opioid Groups

Higher MEDD and coadjuvant use were demonstrated for the OXN group. For the rest, data showed that women were prescribed similarly to men except for a significant 10% higher prescription rate of benzodiazepines (OR (95% CI) = 1.6 (1.1–2.3), $p < 0.05$).

Due to each opioid group, women^{OXN} produce the highest MEDD (127 mg/day, $p < 0.05$), double the prescription of benzodiazepines (46% vs. 22% men^{OXN}, $p < 0.01$), and 15% less use of pregabalin (34% vs. 49% men^{OXN}, $p < 0.05$). Furthermore, the OPO group showed the highest consumption of analgesics, above all 49% men^{OPO} and tramadol for 45–55% for both sexes. On the other hand, women^{TAP} required the lowest MEDD requirements (88 ± 88 mg/day) and an 11% higher use of tramadol than men^{TAP}.

Table 2. Analgesic drug prescription depending on group and sex.

Pain Medication (%)	Women (n = 368)	Men (n = 203)	OXN		TAP		OPO	
			Women (n = 114)	Men (n = 61)	Women (n = 143)	Men (n = 51)	Women (n = 111)	Men (n = 91)
Analgesic	34	38	32	27	38	30	31	49 *++
Tramadol	12	13	8	6	20 +[#]	9	45 **	55 **
NSAIDs	24	28	13	11	12	13	11	13
Opioids (%)								
MEDD (mg/day)	102 ± 96	96 ± 100	127 ± 103 +**	117 ± 122 *	88 ± 88	90 ± 88	92 ± 92	85 ± 86
Fentanyl transdermal	19	22	16	16	8	6	37 **	36 **
Oxycodone	3	5	2	2	2	4	11 *	8
Morphine	6	9	2	3	4	11	7 **	11
Buprenorphine	5	2	3	2	1	0	14 +**	4
Hydromorphone	3	1	2	0	1	0	5 *	2
Neuromodulators (%)								
Pregabalin	29	33	34	49 +**[#]	23	28	32	25
Gabapentin	13	12	13	13	10	11	16	11
Duloxetine	18	20	25 [#]	24 *	14	20	15	18
Benzodiazepines	39 +	29	46 +*[#]	22	32 [#]	30	40	42 *

Note: MEDD: Morphine Equivalent Daily Dose. + denotes $p < 0.05$ comparing women vs. men in total or in the same pharmacological group ++ denotes $p < 0.01$ comparing women vs. men. The highest value is in bold font and grey. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ comparing women or men of different groups (OPO, TAP, and OXN). # $p < 0.05$ comparing TAP and OXN.

3.3. Safety Profile

Drug tolerability is shown in Table 3 and Figure S1 of the Supplementary Material. Incidence rate of five AEs/patient was shown, with the most frequent disorders being: 22% psychiatric (40% nervousness, 29% insomnia, 31% depression), 21% nervous (38% somnolence, 30% headache, 32% dizziness) and 16% gastrointestinal (62.6% constipation, 27% nausea, 10% vomiting). In total, 192 ADRs were notified (ratio of 16 AEs: 1ADR) without differences between sexes (data not shown).

Table 3. Percentage of patients with adverse events of patients (AEs) self-reported in women and men of other prescribed opioids (OPO), tapentadol (TAP) and oxycodone/naloxone (OXN) cases groups.

	Women (n = 368)	Men (n = 203)	OXN		TAP		OPO	
			Women (n = 114)	Men (n = 61)	Women (n = 143)	Men (n = 51)	Women (n = 111)	Men (n = 91)
Total (%)	6 [3–8] +	5 [2–8]	6 [4–10] **^{##}	6 [3–8] **	5 [3–8] +**	4 [1–6]	5 [2–7]	4 [2–8]
Somnolence	43	41	48	48 *	39	45	43	33
Dizziness	37	30	40	31	37	26	34	32
Nausea	24	22	31	25 [#]	22	13	20	26 *
Vomits	10	7	13	7	8	4	9	9
Constipation	57 +	49	71 **^{##}	63 **	50	43	49	43
Redness skin	17	13	26 **[#]	21 **	12	9	14 +	7
Sexual impotence	9	16 +	3	23 +*	10	19 *	13 *	10
Loss of libido	18	31 ++	19	34 +	22	32	12	27 +
Weight change	40 ++	28	48 +*	23	42	30 [#]	33	23
Headache	36 +	28	38	39 *	36 +	21 [#]	34	21
Itching	18	12	30	18	28	15	24	20
Dry skin	43 ++	26	51 +*	31	43 +	23	34	31
Xerostomia (dry mouth)	65	61	72	62	64	62	59	60
Edema	17	13	23 *	18	19 *	13	9	9
Depression	36	34	38	38	37	23	33	37
Insomnia	33	32	23	18 *	35 **	38 **	23	31
Nervousness	45	44	54 *	52	44	34 [#]	37	43
Lack of appetite	31	25	33	25	33	21	25	28

Note: + denotes $p < 0.05$ comparing women vs. men in total or in the same pharmacological group ++ denotes $p < 0.01$ comparing women vs. men. The highest value is in bold font and grey. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ comparing women or men of different groups (OPO, TAP, and OXN). # $p < 0.05$ comparing TAP and OXN, ## $p < 0.01$ comparing TAP vs. OXN.

Sex-Differences between Opioid Groups

Here, women referred to a significant higher number of AEs in all three opioid groups compared to men, specifically due to a greater frequency of dry skin, 17% (OR (95% CI) = 2.22 (1.42–3.44)), weight change, 12% (40% vs. 28%, $p < 0.001$, OR (95% CI) = 2.08 (1.32–3.25)), pruritus, 9% (OR (95% CI) = 1.72 (1.11–2.65)), and headache, 8% (OR (95% CI) = 1.45 (0.99–2.13)). Whilst men developed higher frequencies of loss of libido, 12% (OR (95% CI) = 1.93 (1.22–3.04)) and 7% more sexual impotence (OR (95% CI) = 2.77 (1.53–5.01)) than women.

In relation to differences in each opioid group, OXN showed the highest AEs/patient, especially in females (OXN 6 [4–10] vs. TAP 5 [3–8] vs. OPO 5 [2–7], $p < 0.01$). Here, women^{OXN} reported the highest frequency of constipation, 71% (OXN vs. OPO, OR (95% CI) = 2.47 [1.37–4.39]; OXN vs. TAP, OR (95% CI) = 2.46 [1.45–4.15]) and 48% weight change (OXN vs. OPO, OR (95% CI) = 2.49 [1.35–4.38]; OXN vs. TAP, OR (95% CI) = 1.28 [0.78–2.10]). By contrast, men referred to more sexual AEs in all three groups than women, due to a significantly higher 9–20% sexual impotence and 10–15% loss of libido. In the same line, men^{OXN} AEs were higher than other men (TAP 4 [1–6] vs. OXN 6 [3–8] vs. OPO 4 [2–8], $p < 0.01$).

3.4. Multiple Linear and Logistic Regressions

Overall, pain intensity, relief, and quality of life were mutually influencing factors, as can be seen in Tables S1 and S2 of the Supplementary Material.

Here, in women, pain relief, and quality of life were negatively correlated with pain intensity, whilst the number of AEs and use of neuromodulators (pregabalin and gabapentin) was positively correlated with pain intensity, so these factors were predictive values of pain intensity in women ($R^2 = 0.38$). On the other hand, in men, all these factors were also predictive values of pain intensity ($R^2 = 0.32$), but the use of neuromodulators was inversely predictive since they were negatively correlated with pain intensity in men.

For instance, the use of anxiolytics was correlated with a higher pain relief in women^{OXN} ($\beta = 0.04$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.36$) and men^{OXN} ($\beta = 2.29$, $p = 0.003$, $R^2 = 0.46$). In women^{TAP}, pain relief ($\beta = -0.39$, $p > 0.001$), number of AEs, and quality-of-life ($\beta = -0.332$, $p < 0.001$), could predict the 46% of variance of pain intensity.

In addition to this, logistic regressions were carried out so as to analyze the influence of pregabalin prescription on sexual impotence and loss of libido incidence, since this anticonvulsant has been widely associated with sexual AEs. In this way, the dependent variables were the incidence of sexual impotence and loss of libido, while the independent variables were sex and the pregabalin's use. Firstly, in the TAP group, neither sex nor pregabalin use showed a significant association with the frequency of sexual impotence or loss of libido. Meanwhile, in the OXN group, we found how male sex was associated with sexual impotence and loss of libido; in contrast, the use of pregabalin did not show a significant association. The regression equations were the following: Sexual impotence = $-1.33 + (-2.35 \times \text{male sex (codified as 1)})$ $p < 0.05$; loss of libido = $-0.644 + (-0.775 \times \text{male sex})$, $p < 0.05$. Finally, in the OPO group, loss of libido was associated with male sex but not with pregabalin prescription and showing the next equation: Loss of libido = $0.986 + (-1.02 \times \text{sex})$, $p < 0.05$. With these results, we could not find an association of sexual AEs with pregabalin prescription, but the male sex showed a higher frequency of sexual AEs in all three groups.

4. Discussion

Sex differences were found due significantly poorer tolerability and higher hospital resources in females, even worse in OXN female users who required the highest MEDD and benzodiazepine use. Other sex differences were found in previous studies [3,37] related to the older mean female age of up to seven years from males in the OPO group. These results together with other clinical outcomes (pain aetiology, psychiatric and other comorbidities, or co-medications use), and a gender perspective (socially constructed roles, behaviours, expressions and identities) could help us to understand the nature of these

biological differences. Expanded development and application of methods and measures that facilitate new understandings of how sex and gender influence health, are needed [13].

According to previous studies, innovative opioids show better effectiveness than routine opioids [18,38]. In our results, there were clinically significant improvements in pain relief in the OXN and TAP groups that achieved a lower frequency of extremely severe pain compared with the OPO group. Concerning the safety profile, our data evidenced a worse tolerability pattern in the OXN group, especially in females. This could be attributed to the higher MEDD observed in this group or the higher co-prescription with benzodiazepines [39]. The latter increase, despite the lack of diagnostic data, was observed even if the frequency of nervousness and depression were reported similarly among both sexes, especially when benzodiazepines use is growing across Europe and above all in Spain [40,41]. Some studies have detected that the use of benzodiazepines grows as patients age, and especially in women [42]. Even more, the use of anxiolytics in OXN women was correlated with an increase in pain intensity. Here, a future goal will need to evaluate the potential gender differences in the use of anxiolytics, in chronic pain as has been evidenced in other illnesses [43,44]. What is more, in the European Union countries, as in many other regions of the world, national rates of illicit substance use are lower among women than men, while rates of use of licit and illicit medications, such as benzodiazepines are higher [45]. These sex differences may play an important role in pain control and should be analysed under a gender perspective research [11] even more in terms of drug safety. In addition to this, a different pattern of Tramadol use was observed between opioid groups, above all in the OPO group. Tramadol is generally used not only as a main opioid but also as a rescue medication along with stronger opioids [46]. In this way, the higher use of OPO would be caused by including patients using tramadol in opioid treatments and patients using tramadol as a rescue medication, leading to higher use in the OPO group. This difference in use could lead to future hypotheses and the study of different patterns of use depending on the main opioid and physician criteria. It should be highlighted that this study was observational and was limited to recording the pharmacological data of patients. For this reason, these differences could be caused by the different situations of patients and physician criteria, but all this should be analysed in further studies of our unit.,

On the whole, a higher number of AEs was observed for females except for the sexual area, in line with previous evidence [3,20,47,48]. In general, women were more likely to report gastrointestinal and nervous systems issues compared with men, which can lead to the higher female hospital frequentation observed in this study. There are several factors that can also influence these differences [49,50], such as the connection between hormones [51], a different pattern of co-prescribed medications, or other gender issues [52,53] that are nowadays undetected [54]. What is more, differences between males and women in sexual side-effects highlight the need for introducing this component in analgesic AE monitoring [55].

Similarly, OXN women visited the ED more frequently due to pain compared with men and were referred to a higher prescription change than in the TAP group. This could be attributed to the differences in tolerability evidenced [29,56,57] since adverse drug events are responsible for approximately 5% of unplanned hospital admissions and women are 1.5–1.7 times more likely to develop them, compared to men [58]. In fact, in a retrospective study of PU nursery teleassistance, 80% of the phone calls due to AEs were from female patients [59]. Thus, our data suggest it has not completely offset the relationship between gender and analgesic adverse outcomes [60].

It is worth noting the differences in age evidenced for women and men. The exploratory nature of the study did not allow us to collect essential information to establish whether women had received a delayed diagnosis [61,62]. We will need to consider if this age difference is due to gender stereotype threats [63,64]. However, this older age in females could affect the quality of life due to missing out on previous opportunities for pain treatment [65].

Limitations

There are several limitations to this study that must be considered. First and foremost, the lack of randomisation is of concern and raises questions about bias. Outpatients underwent treatment prescribed by their doctor, as well as concomitant medication to treat other pathologies, for this reason, unmeasured factors may contribute to the differences observed. Along with this, patients were randomly selected as they attended their medical visit and met the inclusion criteria. Patients from the control group were also randomly recruited as long as they were not treated with either TAP or OXN; for this reason, the groups showed these distributions, where women were always the majority as in our previous studies carried out in PU [66]. It has also to be underlined that PU visits used to be organised every 3 months, although the follow-up period was not limited, which can cause changes in the patient's health status. In addition to this, we did not have effectiveness or safety outcomes before the routine clinical visit. In this way, clinical visits were organised every 3 months in this observational study; previous data were not collected. It should be also mentioned that the list of the adverse events included in the questionnaire used in this study did not include other less common AEs caused by opioids, such as heartburn, sweating, or diarrhoea. Patients could add any other AE noticed during the study in a blank field in the questionnaire. In further studies, a greater number of AEs should be taken into account.

It should be noted also that in this study we did not include syndromes with neuropathic pain, such as trigeminal or diabetic neuralgia or post-stroke pain. This could complicate making conclusions about the effectiveness and safety of these drugs in these syndromes, which should be deeply studied in further studies in our unit. Additionally, the large amount of non-opioid centrally acting drugs taken by patients and related to other comorbidities might have independently contributed to the observed side effects. This could introduce a bias mediated by several other variables, such as socio-demographics, that could be more relevant than pain status [26].

Furthermore, important factors were not controlled during the study, such as duration of pain, type or diagnosis of pain, psychosocial factors, or variables, such as body mass index, weight or testosterone and oestrogen levels, which could interfere with the occurrence of some AEs, such as sexual impotence and loss of libido. In addition, CNCP diagnoses were made using clinical routines, but not other objective measures and approaches. This potentially clouds the understanding of what types of non-opioid analgesics, such as duloxetine or pregabalin may be appropriate for use. In addition, a convenience sample was selected based on patients attending PU. This can affect the representativeness of the population, as there were more women and it may be difficult to find significant differences in this way. On the other hand, patients in all three groups could be taking more than one opioid, and a variety of adjuvants from different opioid combinations and/or other non-analgesics could have played an important role, which was not captured in this study. One of these effects was the higher rate of constipation in the OXN group, which is against the results of some clinical assays. In this way, there are no validated tests to identify the causative agent of constipation and defecation disorders as manometric, neurophysiologic, and radiologic techniques [67]. This should be addressed in further studies from our unit.

It should also be noted that patients with psychiatric morbidity and use of illicit drugs or medical cannabinoids were excluded from participating in the study, albeit this was only controlled at the inclusion visit, which could interfere with the effectiveness and safety outcomes. In addition, MEDD was not adjusted according to the body weight of the participants; opioid dose, dose escalation and reduction were conducted according to the criteria of the physician and MEDD was calculated following regular international guidelines. In this situation, they could have independently influenced the side effects recorded and should be considered in future studies.

5. Conclusions

Sex differences were observed related to drug prescription, due to higher opioid, and benzodiazepine use and more prescription changes in women—especially in the OXN group (102 mg/day and 39%, respectively)—a different side-effect pattern—especially the 57% constipation in the OXN group and 16% higher male sexual AEs—higher numbers of female emergency department visits. Our understanding of sex and gender and how they intersect with other factors will continue to evolve as research advances, especially due to the impact on female pain relief and quality of life.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/biomedicines10102468/s1>. Figure S1: Morphine Equivalent Daily Dose (MEDD) and Number of Adverse Events (AEs) according to the group and depending on sex. Table S1: Multiple Linear regression of descriptive, clinical, and pharmacological parameters with VAS pain, VAS relief, quality of life, and Morphine Equivalent Daily Dose as dependent variables in women and men groups. Table S2: Multiple Linear regression of descriptive, clinical, and pharmacological parameters with VAS pain, VAS relief, and quality of life as dependent variables in women and men depending upon the pharmacological treatment.

Author Contributions: Conceptualisation: J.B., C.M., J.M. and A.M.P. Methodology: J.B., J.M., V.L.-G., S.L.-G., P.B. and A.M.P. Software: J.B., J.M., V.L.-G., S.L.-G., L.M.-L., L.A. and A.M.P. Formal analysis: J.B., J.M. and A.M.P. Investigation: J.B., C.M., J.M., V.L.-G., S.L.-G., L.M.-L. and A.M.P. Resources: C.M., J.M., P.B. and A.M.P. Data Curation: J.B., V.L.-G., S.L.-G. and L.M.-L. Writing—review and editing: All authors. Visualisation: All authors. Supervision: J.B., J.M., P.B. and A.M.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Alicante General University Hospital (protocol code PI2019/108, 190715).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

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

Acknowledgments: We would like to thank Pain Unit Nurses Andrea Flor and Fernanda Jiménez (Department of Health of Alicante-General Hospital, Alicante, Spain) for their help with patients' care, to Monica Escorial for her help in data collection and analysis and to Mayte Domenech for her help and administrative support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Pisanu, C.; Franconi, F.; Gessa, G.L.; Mameli, S.; Pinasu, G.M.; Campesi, I.; Leggio, L.; Agabio, R. Sex Differences in the Response to Opioids for Pain Relief: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacol. Res.* **2019**, *148*, 104447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Kiely, K.M.; Brady, B.; Byles, J. Gender, Mental Health and Ageing. *Maturitas* **2019**, *129*, 76–84. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Margarit, C.; Roca, R.; Inda, M.D.M.; Muriel, J.; Ballester, P.; Flor, A.; Morales, D.; Peiró, A.M. Gender Bias and Genotype Influence on Opioid Safety Profile in Chronic Low Back Pain. *Clin. J. Pain* **2020**, *36*, 420–429. [[CrossRef](#)]
4. Beery, T.A. Gender Bias in the Diagnosis and Treatment of Coronary Artery Disease. *Heart Lung* **1995**, *24*, 427–435. [[CrossRef](#)]
5. Lopes, G.S.; Bielinski, S.J.; Moyer, A.M.; Black Lii, J.L.; Jacobson, D.J.; Jiang, R.; Larson, N.B.; St Sauver, J.L. Sex Differences in Associations Between CYP2D6 Phenotypes and Response to Opioid Analgesics. *Pharmgenomics Pers. Med.* **2020**, *13*, 71–79. [[CrossRef](#)]
6. Samulowitz, A.; Gremyr, I.; Eriksson, E.; Hensing, G. “Brave Men” and “Emotional Women”: A Theory-Guided Literature Review on Gender Bias in Health Care and Gendered Norms towards Patients with Chronic Pain. *Pain Res. Manag.* **2018**, *2018*, 6358624. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Linares, O.A.; Daly, D.; Linares, A.D.; Stefanovski, D.; Boston, R.C. Personalized Oxycodone Dosing: Using Pharmacogenetic Testing and Clinical Pharmacokinetics to Reduce Toxicity Risk and Increase Effectiveness. *Pain Med.* **2014**, *15*, 791–806. [[CrossRef](#)]
8. Graziani, M.; Nisticò, R. Gender Difference in Prescription Opioid Abuse: A Focus on Oxycodone and Hydrocodone. *Pharmacol. Res.* **2016**, *108*, 31–38. [[CrossRef](#)]
9. Mogil, J.S.; Bailey, A.L. Sex and Gender Differences in Pain and Analgesia. *Prog. Brain Res.* **2010**, *186*, 140–157. [[CrossRef](#)]

10. Wiesenfeld-Hallin, Z. Sex Differences in Pain Perception. *Gend. Med.* **2005**, *2*, 137–145. [[CrossRef](#)]
11. Pieretti, S.; Di Giannuario, A.; Di Giovannandrea, R.; Marzoli, F.; Piccaro, G.; Minosi, P.; Aloisi, A.M. Gender Differences in Pain and Its Relief. *Ann. Ist. Super. Sanita* **2016**, *52*, 184–189. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Dao, T.T.T.; LeResche, L. Gender Differences in Pain. *J. Orofac. Pain* **2000**, *14*, 169–184. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Canadian Institutes of Health Research. *Science Is Better with Sex and Gender. Strategic Plan 2018–2023*; Canadian Institutes of Health Research: Ottawa, ON, USA, 2018.
14. Smith, K.; Hopp, M.; Munding, G.; Bond, S.; Bailey, P.; Woodward, J.; Palaniappan, K.; Church, A.; Limb, M.; Connor, A. Naloxone as Part of a Prolonged Release Oxycodone/Naloxone Combination Reduces Oxycodone-Induced Slowing of Gastrointestinal Transit in Healthy Volunteers. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2011**, *20*, 427–439. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Langford, R.M.; Knaggs, R.; Farquhar-Smith, P.; Dickenson, A.H. Is Tapentadol Different from Classical Opioids? A Review of the Evidence. *Br. J. Pain* **2016**, *10*, 217–221. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Abeyaratne, C.; Lalic, S.; Bell, J.S.; Ilomäki, J. Spontaneously Reported Adverse Drug Events Related to Tapentadol and Oxycodone/Naloxone in Australia. *Ther. Adv. Drug Saf.* **2018**, *9*, 197–205. [[CrossRef](#)]
17. Amato, D.; Kruyer, A.; Samaha, A.-N.; Heinz, A. Hypofunctional Dopamine Uptake and Antipsychotic Treatment-Resistant Schizophrenia. *Front. Psychiatry* **2019**, *10*, 314. [[CrossRef](#)]
18. Polati, E.; Canonico, P.L.; Schweiger, V.; Collino, M. Tapentadol: An Overview of the Safety Profile. *J. Pain Res.* **2019**, *12*, 1569. [[CrossRef](#)]
19. Vondrackova, D.; Leyendecker, P.; Meissner, W.; Hopp, M.; Szombati, I.; Hermanns, K.; Ruckes, C.; Weber, S.; Grothe, B.; Fleischer, W.; et al. Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination with Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients with Moderate to Severe Chronic Pain. *J. Pain* **2008**, *9*, 1144–1154. [[CrossRef](#)]
20. Lopes, G.S.; Bielinski, S.; Moyer, A.M.; Jacobson, D.J.; Wang, L.; Jiang, R.; Larson, N.B.; Miller, V.M.; Zhu, Y.; Cavanaugh, D.C.; et al. Sex Differences in Type and Occurrence of Adverse Reactions to Opioid Analgesics: A Retrospective Cohort Study. *BMJ Open* **2021**, *11*, e044157. [[CrossRef](#)]
21. Barrachina, J.; Margarit, C.; Muriel, J.; López-Gil, S.; López-Gil, V.; Vara-González, A.; Planelles, B.; Inda, M.-M.; Morales, D.; Peiró, A.M. Oxycodone/Naloxone vs. Tapentadol in Real-World Chronic Non-Cancer Pain Management: An Observational and Pharmacogenetic Study. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 10126. [[CrossRef](#)]
22. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Pregnancy and Opioid Use: Strategies for Treatment. Available online: https://www.emcdda.europa.eu/publications/emcdda-papers/pregnancy-opioid-use_en (accessed on 9 September 2022).
23. Baron, R.; Binder, A.; Wasner, G. Neuropathic Pain: Diagnosis, Pathophysiological Mechanisms, and Treatment. *Lancet. Neurol.* **2010**, *9*, 807–819. [[CrossRef](#)]
24. Costigan, M.; Scholz, J.; Woolf, C.J. Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. *Annu. Rev. Neurosci.* **2009**, *32*, 1–32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Colloca, L.; Ludman, T.; Bouhassira, D.; Baron, R.; Dickenson, A.H.; Yarnitsky, D.; Freeman, R.; Truini, A.; Attal, N.; Finnerup, N.B.; et al. Neuropathic Pain. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2017**, *3*, 17002. [[CrossRef](#)]
26. Barrachina, J.; Muriel, J.; Margarit, C.; Planelles, B.; Ballester, P.; Richart-Martínez, M.; Cutillas, E.; Zandonai, T.; Morales, D.; Peiró, A.M. Global Pain State Questionnaire: Reliability, Validity, and Gender Gap. *Arch. Intern. Med. Res.* **2021**, *4*, 84–106. [[CrossRef](#)]
27. Bird, S.B.; Dickson, E.W. Clinically Significant Changes in Pain along the Visual Analog Scale. *Ann. Emerg. Med.* **2001**, *38*, 639–643. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Kelly, A.M. The Minimum Clinically Significant Difference in Visual Analogue Scale Pain Score Does Not Differ with Severity of Pain. *Emerg. Med. J.* **2001**, *18*, 205. [[CrossRef](#)]
29. Sino, C.G.; Stuffken, R.; Heerdink, E.R.; Schuurmans, M.J.; Souverein, P.C.; Egberts, T.C. The Association between Prescription Change Frequency, Chronic Disease Score and Hospital Admissions: A Case Control Study. *BMC Pharmacol. Toxicol.* **2013**, *14*, 39. [[CrossRef](#)]
30. Mercadante, S.; Caraceni, A. Conversion Ratios for Opioid Switching in the Treatment of Cancer Pain: A Systematic Review. *Palliat. Med.* **2011**, *25*, 504–515. [[CrossRef](#)]
31. Mercadante, S.; Porzio, G.; Aielli, F.; Adile, C.; Verna, L.; Ficorella, C.; Giarratano, A.; Casuccio, A. Opioid Switching from and to Tapentadol Extended Release in Cancer Patients: Conversion Ratio with Other Opioids. *Curr. Med. Res. Opin.* **2013**, *29*, 661–666. [[CrossRef](#)]
32. Faculty of Pain Medicine of the Royal College of Anaesthetists Dose Equivalents and Changing Opioids. Available online: <https://fpm.ac.uk/opioids-aware-structured-approach-opioid-prescribing/dose-equivalents-and-changing-opioids> (accessed on 26 July 2022).
33. Richards, B.L.; Whittle, S.L.; Buchbinder, R. Neuromodulators for Pain Management in Rheumatoid Arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2012**, *1*, 2–3. [[CrossRef](#)]
34. Boiarkina, A.; Potapov, A. Impact of Genetic Factors on Severity of Side Effects of Opioids in Patients after Major Surgical Interventions. *Klin. Khirurgiia* **2014**, *5*, 52–55.
35. Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS-CIMA) Online Information Center of Medicines of Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS-CIMA). Available online: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (accessed on 17 March 2021).

36. Mathieson, K. Making Sense of Biostatistics: Types of Nonprobability Sampling. *J. Clin. Res. Best Pract.* **2014**, *10*, 330–333. [[CrossRef](#)]
37. Planelles, B.; Margarit, C.; Inda, M.-D.-M.; Ballester, P.; Muriel, J.; Barrachina, J.; Ajo, R.; Esteban, M.D.; Peiró, A.M. Gender Based Differences, Pharmacogenetics and Adverse Events in Chronic Pain Management. *Pharmacogenomics J.* **2020**, *20*, 320–328. [[CrossRef](#)]
38. Jovey, R.D.; Ennis, J.; Gardner-Nix, J.; Goldman, B.; Hays, H.; Lynch, M.; Moulin, D.; Canadian Pain Society. Use of Opioid Analgesics for the Treatment of Chronic Noncancer Pain—A Consensus Statement and Guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain Pract.* **2019**, *5*, 3–28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Hawkins, E.J.; Malte, C.A.; Grossbard, J.R.; Saxon, A.J. Prevalence and Trends of Concurrent Opioid Analgesic and Benzodiazepine Use Among Veterans Affairs Patients with Post-Traumatic Stress Disorder, 2003–2011. *Pain Med.* **2015**, *16*, 1943–1954. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. United Nations. *Informe de La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes Correspondientes a 2019*; United Nations: Viena, Austria, 2020.
41. Sistema Nacional de Salud; Ministerio de Sanidad. *Prestación Farmacéutica En El Sistema Nacional de Salud. Informe Anual Del Sistema Nacional de Salud 2018*; Ministerio de Sanidad: Madrid, Spain, 2018.
42. Huerta, C.; Abbing-Karahagopian, V.; Requena, G.; Oliva, B.; Alvarez, Y.; Gardarsdottir, H.; Miret, M.; Schneider, C.; Gil, M.; Souverein, P.C.; et al. Exposure to Benzodiazepines (Anxiolytics, Hypnotics and Related Drugs) in Seven European Electronic Healthcare Databases: A Cross-National Descriptive Study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2016**, *25* (Suppl. 1), 56–65. [[CrossRef](#)]
43. Karanti, A.; Bobeck, C.; Osterman, M.; Kardell, M.; Tidemalm, D.; Runeson, B.; Lichtenstein, P.; Landén, M. Gender Differences in the Treatment of Patients with Bipolar Disorder: A Study of 7354 Patients. *J. Affect. Disord.* **2015**, *174*, 303–309. [[CrossRef](#)]
44. Boyd, A.; Van de Velde, S.; Pivette, M.; ten Have, M.; Florescu, S.; O'Neill, S.; Caldas-de-Almeida, J.M.; Vilagut, G.; Haro, J.M.; Alonso, J.; et al. Gender Differences in Psychotropic Use across Europe: Results from a Large Cross-Sectional, Population-Based Study. *Eur. Psychiatry* **2015**, *30*, 778–788. [[CrossRef](#)]
45. United Nations—Office on Drugs and Crime. *Substance Abuse Treatment and Care for Women: Case Studies and Lessons Learned*; United Nations: Viena, Austria, 2004.
46. Chung, J.W.Y.; Zeng, Y.; Wong, T.K.S. Drug Therapy for the Treatment of Chronic Nonspecific Low Back Pain: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician* **2013**, *16*, E685–E704. [[CrossRef](#)]
47. Craft, R.M. Sex Differences in Opioid Analgesia: “From Mouse to Man”. *Clin. J. Pain* **2003**, *19*, 175–186. [[CrossRef](#)]
48. Muriel, J.; Margarit, C.; Barrachina, J.; Ballester, P.; Flor, A.; Morales, D.; Horga, J.F.; Fernández, E.; Peiró, A.M. Pharmacogenetics and Prediction of Adverse Events in Prescription Opioid Use Disorder Patients. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2019**, *124*, 439–448. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Centers for Disease Control and Prevention Understanding the Epidemic | CDC’s Response to the Opioid Overdose Epidemic | CDC. Available online: <https://www.cdc.gov/opioids/basics/epidemic.html> (accessed on 21 October 2021).
50. U.S. Department of Health and Human Services. *Final Report: Opioid Use, Misuse, and Overdose in Women*; U.S. Department of Health and Human Services: Washington, DC, USA, 2017.
51. Nikolov, V.; Petkova, M. Pain Sensitivity among Women with Low Estrogen Levels. *Procedia Soc. Behav. Sci.* **2010**, *5*, 289–293. [[CrossRef](#)]
52. Clarés, B.; Renström, E.A. Physicians’ Gender Bias in the Diagnostic Assessment of Medically Unexplained Symptoms and Its Effect on Patient-Physician Relations. *Scand. J. Psychol.* **2019**, *60*, 338–347. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Campesi, I.; Montella, A.; Seghieri, G.; Franconi, F. The Person’s Care Requires a Sex and Gender Approach. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4770. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Ruiz-Cantero, M.-T.; Blasco-Blasco, M.; Chilet-Rosell, E.; Peiró, A.M.; Ruiz-Cantero, M.-T.; Blasco-Blasco, M.; Chilet-Rosell, E.; Peiró, A.M. Sesgos de Género En El Esfuerzo Terapéutico: De La Investigación a La Atención Sanitaria. *Farm. Hosp.* **2020**, *44*, 109–113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Gombert, M.; Ballester, P.; Segura, A.; Peiró, A.M. Introducing Sexual Dysfunction in Mental Care. *Expert Opin. Drug Saf.* **2021**, *20*, 69–79. [[CrossRef](#)]
56. Loikas, D.; Wettermark, B.; Von Euler, M.; Bergman, U.; Schenck-Gustafsson, K. Differences in Drug Utilisation between Men and Women: A Cross-Sectional Analysis of All Dispensed Drugs in Sweden. *BMJ Open* **2013**, *3*, e002378. [[CrossRef](#)]
57. Orlando, V.; Mucherino, S.; Guarino, I.; Guerriero, F.; Trama, U.; Menditto, E. Gender Differences in Medication Use: A Drug Utilization Study Based on Real World Data. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 3926. [[CrossRef](#)]
58. Hendriksen, L.C.; van der Linden, P.D.; Lagro-Janssen, A.L.M.; van den Bemt, P.M.L.A.; Siiskonen, S.J.; Teichert, M.; Kuiper, J.G.; Herings, R.M.C.; Stricker, B.H.; Visser, L.E. Sex Differences Associated with Adverse Drug Reactions Resulting in Hospital Admissions. *Biol. Sex Differ.* **2021**, *12*, 34. [[CrossRef](#)]
59. López-Ramal, A. *Comunicación Telefónica de Eventos Adversos En La Terapéutica Del Dolor: Diferencias Por Sexo y Genética*; Miguel Hernández University: Elche, Spain, 2022.

60. Duvernoy, C.S.; Smith, D.E.; Manohar, P.; Schaefer, A.; Kline-Rogers, E.; Share, D.; McNamara, R.; Gurm, H.S.; Moscucci, M. Gender Differences in Adverse Outcomes after Contemporary Percutaneous Coronary Intervention: An Analysis from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2) Percutaneous Coronary Intervention Registry. *Am. Heart J.* **2010**, *159*, 677–683.e1. [[CrossRef](#)]
61. Ruiz-Cantero, M.T.; Verdú-Delgado, M. Sesgo de Género En El Esfuerzo Terapéutico. *Gac. Sanit.* **2004**, *18*, 118–125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Husby, G.K.; Haugen, R.S.; Moen, M.H. Diagnostic Delay in Women with Pain and Endometriosis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2003**, *82*, 649–653. [[CrossRef](#)]
63. Schäfer, G.; Prkachin, K.M.; Kaseweter, K.A.; de Williams, A.C. Health Care Providers' Judgments in Chronic Pain: The Influence of Gender and Trustworthiness. *Pain* **2016**, *157*, 1618–1625. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Nguyen, R.H.N.; Turner, R.M.; Rydell, S.A.; Macle hose, R.F.; Harlow, B.L. Perceived Stereotyping and Seeking Care for Chronic Vulvar Pain. *Pain Med.* **2013**, *14*, 1461–1467. [[CrossRef](#)]
65. Tabach Apraiz, A.; Lorena Oyanadel, M.; Gutiérrez Espinoza, H.; Bueno Buker, D.; Tabach Apraiz, A.; Lorena Oyanadel, M.; Gutiérrez Espinoza, H.; Bueno Buker, D. Correlation study between diagnostic opportunity and pain severity in patients with fibromyalgia who enter the Nononcological Chronic Pain Unit at the San Borja Arriarán Clinical Hospital. *Rev. La Soc. Española Del Dolor* **2019**, *26*, 331–336. [[CrossRef](#)]
66. Planelles, B.; Margarit, C.; Ajo, R.; Sastre, Y.; Muriel, J.; Inda, M.-D.-M.; Esteban, M.D.; Peiró, A.M. Health Benefits of an Adverse Events Reporting System for Chronic Pain Patients Using Long-Term Opioids. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **2019**, *63*, 248–258. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Rao, S.S.C.; Meduri, K. What Is Necessary to Diagnose Constipation? *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **2011**, *25*, 127–140. [[CrossRef](#)]

