



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**Tesis Doctoral**

Universidad Autónoma de Barcelona  
Programa de Doctorado en Medicina  
Departamento de Medicina

**TRATAMIENTO DEL DOLOR CON OPIOIDES MAYORES EN  
PACIENTES ONCOLÓGICOS: INFLUENCIA DE LOS  
POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN LOS GENES *OPRM1*, *ARRB2*,  
*STAT6* Y *COMT* EN LA TOLERANCIA Y EFICACIA AL MISMO**

Autora

**Cristina Bugés Sánchez**

Barcelona, 2020

Directores de TESIS

Eva Martínez Balibrea  
Albert Abad Esteve

Tutor de TESIS

Evarist Feliu Frasnado





**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**Tesis Doctoral**

Programa de Doctorado en Medicina  
Departamento de Medicina

**TRATAMIENTO DEL DOLOR CON OPIOIDES MAYORES EN  
PACIENTES ONCOLÓGICOS: INFLUENCIA DE LOS  
POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN LOS GENES *OPRM1*, *ARRB2*,  
*STAT6* Y *COMT* EN LA TOLERANCIA Y EFICACIA AL MISMO**

Tesis doctoral presentada por

**Cristina Bugés Sánchez**

Para optar al grado de Doctora, por la Universidad Autónoma de Barcelona

Doctoranda

Cristina Bugés Sánchez

Director

Albert Abad Esteve

Directora

Eva Martínez Balibrea

Tutor

Evarist Feliu Frasnado

Barcelona, 2020



**Todo empieza con un sueño. Suéñalo y podrás lograrlo.**

Walt Disney

**Sabemos lo que somos, pero no sabemos lo que podemos ser.**

William Shakespeare



A mis padres, Pepe y Mari Carmen, por haberme dado siempre lo imposible

A mi marido, Santi, por ser mi gran compañero de vida

A mis hijos, Claudia y Thiago, por vuestro amor incondicional



## *Agradecimientos*

Antes de nada, quiero agradecer su altruismo y su tiempo a todos los pacientes que han participado en este estudio y a sus familias, ya que, sin ellos, este trabajo no tendría sentido. Gracias por ayudarme con mi crecimiento profesional. Os recuerdo mucho.

También quiero agradecer a todas las personas, que, de alguna forma, han participado en este proyecto, porque todas las aportaciones han sido claramente enriquecedoras.

Quiero agradecer a mis directores, la Dra. Eva Martínez Balibrea y el Dr. Albert Abad, toda su ayuda y confianza para continuar con este proyecto. Sin ellos, lógicamente, no habría sido posible. Muchas gracias por todo vuestro esfuerzo, implicación y enseñanza en todos los sentidos.

Gracias al Dr. Evarist Feliu, por aceptar tutorizar esta tesis doctoral, por su apoyo y disponibilidad.

Muchas gracias al equipo de la Dra. Martínez Balibrea al completo, pero en especial a Alba Gines, Anna Martínez Cardús y Cristina Queralt, por su gran ayuda en todo momento, disponibilidad y enseñanza con todos los procedimientos de “laboratorio”.

También quiero agradecer a Anna Martínez-Cardús y Marta Domenech el apoyo que me han dado y el haber compartido conmigo parte de su tiempo y sus conocimientos estadísticos.

Muchas gracias al Dr. Joaquim Julià, por su tiempo, revisión y ayuda, a pesar de su apretada agenda.

Es muy importante para mí agradecer el apoyo que me han brindado todos mis compañeros del Servicio de Oncología Médica, porque han hecho que todo este camino sea algo más fácil:

- Por su ayuda en el reclutamiento de pacientes a Enric, Laia, Sara, Vanesa, Carme, Teresa, José Luis, Albert y los residentes.
- Por su apoyo continuo, por haber estado ahí siempre que lo he necesitado, por levantarme cuando he caído, y por sus consejos, muchas gracias a prácticamente todos los compañeros del Servicio, pero en especial a Vanesa, José Luis, Beatriz, Laura, Teresa, Olatz, Sofía y Enric, por compartir “esos momentos” conmigo.
- Por su comprensión, esfuerzo y soporte a nivel laboral, de nuevo a todo el Servicio, pero en especial, por estos últimos meses más duros, al equipo C: muchas gracias a José Luis, Laura, Sofía, Albert, Olatz, y a los residentes rotantes esos meses.

- A otros muchos compañeros por sus ánimos reconfortantes día tras día, como a Marga A, Montse, Marta G, Agnès, Mercè, Mònica, Gema B, Silvia y Olga.
- Pero realmente, gracias a todos por ser tan buenos compañeros y amigos.

No puedo olvidarme de mis amigas, por la gran ayuda emocional que me hacen llegar continuamente, sin nada a cambio, por entenderme, aconsejarme, cuidarme, no olvidarme, “esperarme” y acompañarme en este camino, especialmente a Ainara y Mireia, y por supuesto, también a Sara, Laia C, Laia V, María, Tere, Sonia, Neus, Raquel F, Úrsula y Raquel C.

Y, por último, a las personas que dan sentido a mi vida. Gracias a mis padres porque por ellos soy como soy, no podéis ser mejores. Gracias en especial a mi madre, por empujarme a continuar en todos los aspectos de mi vida y por enseñarme a no rendirme nunca. Gracias a Santi, por su amor, apoyo y paciencia infinita. Gracias a mis hijos, por su amor incondicional, por iluminarme y hacerme sonreír día tras día, y enseñarme a valorar lo que realmente importa. Y lógicamente, también, gracias al resto de familia (en especial a mi hermano y a mis tíos) por estar siempre conmigo y ayudarme en todo lo que es necesario.

## *Abreviaturas*

<b>A</b>	Adenina
<b>AAS</b>	Ácido acetil salicílico
<b>ABVD</b>	Actividades básicas de la vida diaria
<b>A<math>\delta</math></b>	A-delta (tipo de nociceptor)
<b>ADK</b>	Adenocarcinoma
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ADP</b>	Adenosín difosfato
<b>AINE</b>	Antiinflamatorio no esteroideo
<b>AMPc</b>	Adenosín monofosfato cíclico
<b>ANA</b>	Del inglés <i>American Nurses Association</i>
<b>ARD</b>	Amplio rango dinámico (neuronas)
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>ARRB2</b>	Del inglés <i>Arrestin beta-2</i>
<b>ATP</b>	Adenosín trifosfato
<b>BHE</b>	Barrera hematoencefálica
<b>BST</b>	Banco de Sangre y Tejidos
<b>C</b>	Citosina
<b>CE</b>	Carcinoma escamoso
<b>CGRP</b>	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
<b>CI</b>	Consentimiento Informado
<b>CIPA</b>	Síndrome de insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis
<b>COMT</b>	Catecol-O-metiltransferasa
<b>COX 2</b>	Ciclooxigenasa tipo 2
<b>CPPS</b>	Del inglés <i>Cancer Pain Prognostic Scale</i>

<b>DBH</b>	Dopamina $\beta$ -hidroxilasa
<b>DI</b>	Dolor irruptivo
<b>DIO</b>	Dolor irruptivo oncológico
<b>DINO</b>	Dolor irruptivo no oncológico
<b>DO</b>	Dolor oncológico
<b>DOR o <math>\delta</math></b>	Del inglés <i><math>\delta</math>-opioid receptor</i>
<b>DRD</b>	Receptor de dopamina
<b>DREZ</b>	Del inglés <i>Dorsal Root Entry Zone</i> (zona anatómica).
<b>ECS-CP</b>	Del inglés <i>Edmonton Classification System for Cancer Pain</i>
<b>ECV</b>	Enfermedades cardiovasculares
<b>EDTA</b>	Ácido etilendiaminotetraacético
<b>EF</b>	Exploración física
<b>ENV</b>	Escala numérica verbal
<b>EFD</b>	Escala facial del dolor
<b>ESMO</b>	Del inglés <i>European Society of Medical Oncology</i>
<b>ESS</b>	Del inglés <i>Edmonton Staging System</i>
<b>EVA</b>	Escala visual analógica
<b>EVS</b>	Escala verbal simple
<b>FHM</b>	Migraña hemipléjica familiar
<b>FIS</b>	Fondo de Investigaciones Sanitarias
<b>G</b>	Guanina
<b>GABA</b>	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
<b>HCNS</b>	Del inglés <i>Heterotopic Noxious Conditioning Stimulation</i> (estimulación heterotópica de acondicionamiento nociva)
<b>HUGTIP</b>	Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
<b>IASP</b>	Del inglés <i>International Association for the Study of Pain</i>
<b>ICH</b>	Del inglés <i>International Council of Harmonisation</i>
<b>ICO</b>	Instituto Catalán de Oncología

<b>IGTP</b>	Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol
<b>IL</b>	Interleucina
<b>ISCIII</b>	Instituto de Salud Carlos III
<b>IV</b>	Intravenosa
<b>KOR o <math>\kappa</math></b>	Del inglés <i><math>\kappa</math>-opioid receptor</i>
<b>MAO</b>	Monoaminoxidasa
<b>ME</b>	Médula espinal
<b>Met</b>	Metionina
<b>MOR o <math>\mu</math></b>	Del inglés <i><math>\mu</math>-opioid receptor</i>
<b>M3G</b>	Morfina-3-glucurónido
<b>M6G</b>	Morfina-6-glucurónido
<b>NMDA</b>	Receptores N-metil-D-aspartato
<b>NO</b>	Oxido nítrico
<b>NOS</b>	Oxido nítrico sintasa
<b>NOSe</b>	Oxido nítrico sintasa endotelial
<b>NR</b>	No respuesta o no respondedores
<b>NRI</b>	Inhibición de la recaptación de noradrenalina
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OPRM</b>	Del inglés <i>opioid receptor mu</i>
<b>PBS</b>	Del inglés <i>phosphate buffered saline</i> (tampón fosfato salino).
<b>PCR</b>	Del inglés <i>Polymerase chain reaction</i>
<b>PS</b>	Del inglés <i>Performance Status</i>
<b>R</b>	Respuesta o respondedores
<b>RT-qPCR</b>	Del inglés <i>real time quantitative polymerase chain reaction</i>
<b>SC</b>	Sensibilización central
<b>SG</b>	Supervivencia global
<b>SP</b>	Sensibilización periférica
<b>SPSS</b>	Del inglés <i>Statistical Package for Social Sciences</i>

<b>SNP</b>	Del inglés <i>Single-nucleotide polymorphisms</i> .
<b>STAT</b>	Del inglés <i>Signal transduction and activator of transcription</i>
<b>T</b>	Timina
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>TPRV1</b>	Del inglés <i>Transient Potential Receptor Vanilloid 1</i>
<b>U</b>	Uracilo
<b>UAB</b>	Universidad Autónoma de Barcelona
<b>UGT2B7</b>	Citocromo UDP glucuronosil transferasa 2B7
<b>Val</b>	Valina
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VIP</b>	Del inglés <i>Vasoactive Intestinal Peptide</i>
<b>VO</b>	Vía oral
<b><math>\chi^2</math></b>	Chi-Cuadrado (prueba estadística de Chi-Cuadrado)

# Índice

<b>Resumen</b>	<b>21</b>
<b>Summary</b>	<b>25</b>
<b>1.- Introducción</b>	<b>29</b>
<b>1.1.- EL DOLOR</b>	<b>29</b>
1.1.1.- Definición del dolor	29
1.1.1.1- Sensación nociceptiva y percepción de dolor	29
1.1.2.- Fisiología del dolor	30
1.1.2.1.- Sistema Nervioso Periférico: Nociceptores	30
Nociceptores cutáneos	31
Nociceptores musculares y articulares	31
Nociceptores viscerales	31
1.1.2.2.- Sistema Nervioso Central: Vías aferentes específicas (vías centrales)	31
Aferencias nociceptivas al SNC (neurona de primer orden)	31
Neuronas nociceptivas de la médula espinal y vías ascendentes (neurona de segundo orden)	32
Mecanismos tálamo-corticales (neurona de tercer orden)	33
1.1.2.3.- Vías descendentes inhibitorias. Modulación endógena de del dolor.	33
Receptores opioides	33
Sustancias implicadas	34
Neurotransmisores y sistemas neuromoduladores	35
1.1.2.4.- Plasticidad neuronal o cerebral	35
<b>1.2.- EL DOLOR ONCOLÓGICO</b>	<b>37</b>
1.2.1.- Concepto de dolor oncológico	37
1.2.2.- Clasificación y descripción de los diferentes tipos de dolor oncológico	38
1.2.2.1.- Duración del dolor	38
Dolor agudo	38
Dolor crónico	39
1.2.2.2.- Curso del dolor	39
Dolor irruptivo	40
1.2.2.3.- Intensidad del dolor	41
1.2.2.4.- Mecanismo neurobiológico y fisiopatológico del dolor	41
Dolor nociceptivo	41
Dolor inflamatorio	42
Dolor patológico	43
Dolor neuropático	43

Otros tipos de dolor _____	44
<i>Dolor mixto</i> _____	44
<i>Dolor psicógeno</i> _____	44
<i>Dolor idiopático</i> _____	45
1.2.2.5.- Clasificación del dolor según su pronóstico _____	45
1.2.3.- Valoración del dolor oncológico _____	46
1.2.3.1.- Escalas y cuestionarios _____	47
1.2.4.- Tratamiento del dolor oncológico _____	49
1.2.4.1.- Analgésicos de primer escalón _____	51
1.2.4.2.- Analgésicos de segundo escalón _____	51
1.2.4.3.- Analgésicos de tercer escalón _____	51
Morfina _____	52
<i>Perfil de seguridad de la morfina</i> _____	53
Fentanilo _____	55
Metadona _____	55
Oxicodona _____	56
Buprenorfina _____	56
Tapentadol _____	57
Hidromorfona _____	57
1.2.4.4.- Coadyuvantes _____	57
<b>1.3.- VARIABILIDAD DE RESPUESTA AL DOLOR Y DE TOLERANCIA A ANALGÉSICOS OPIOIDES</b> _____	<b>58</b>
1.3.1.- Variabilidad genética _____	58
1.3.1.1- Polimorfismos genéticos _____	59
1.3.1.2- Variantes génicas posiblemente asociadas con la respuesta al dolor y/o tolerancia a la morfina _____	59
Interleucinas _____	59
Receptor de capsaicina _____	60
Sistema opioide _____	60
Sistema catecolaminérgico _____	61
Sistema serotoninérgico _____	62
Sistema aminoacidérgico _____	62
Factores de transcripción _____	63
Sintasa de óxido nítrico _____	63
Proteína de la $\beta$ -arrestina2 _____	63
Genes implicados en el metabolismo de fármacos y estudios de farmacogenética _____	64
1.3.1.3. Polimorfismos en genes de especial interés _____	65
Gen <i>OPRM1</i> _____	65
Gen <i>ARRB2</i> _____	66
Gen <i>STAT6</i> _____	66
Gen <i>COMT</i> _____	66
1.3.2.- Variabilidad subjetiva _____	67
<b>2.- Hipótesis</b> _____	<b>71</b>

<b>3.- Objetivos</b>	<b>75</b>
<b>3.1.- OBJETIVO PRINCIPAL</b>	<b>75</b>
<b>3.2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS</b>	<b>75</b>
<b>4.- Metodología</b>	<b>79</b>
<b>4.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>79</b>
<b>4.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</b>	<b>80</b>
<b>4.3.- CENTROS PARTICIPANTES</b>	<b>81</b>
<b>4.4.- SELECCIÓN DE CASOS Y CONTROLES</b>	<b>81</b>
<b>4.5.- ANÁLISIS DE MUESTRAS PARA ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS SELECCIONADOS</b>	<b>82</b>
4.5.1.- Obtención de los leucocitos de la sangre total	82
4.5.2.- Extracción de ADN genómico	83
4.5.3.- Análisis de los polimorfismos genéticos	84
4.5.3.1.- Secuenciación automática del ADN	84
4.5.3.2.- Discriminación alélica	88
<b>4.6.- VALORACIÓN DE RESPUESTA</b>	<b>91</b>
<b>4.7.- RECOGIDA DE DATOS</b>	<b>92</b>
4.7.1.- Tipos de variables	92
<b>4.8.- TIEMPO DE SEGUIMIENTO</b>	<b>94</b>
<b>4.9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>94</b>
4.9.1.- Análisis descriptivo	95
4.9.2.- Inferencia estadística	95
4.9.3.- Análisis de supervivencia global	95
4.9.4.- Estudio multivariante	95
4.9.5.- Estudio específico de los polimorfismos genéticos	95
4.9.5.1.- Frecuencias alélicas y genotípicas	95
4.9.5.2.- Estudio del equilibrio de <i>Hardy-Weinberg</i>	96
4.9.5.3.- Cálculo del odds ratio	97
<b>5.- Resultados</b>	<b>101</b>
<b>5.1.- DATOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA</b>	<b>101</b>
5.1.1.- Variables sociodemográficas y relativas al estudio	101
5.1.2.- Variables genéticas	103
5.1.3.- Variables relacionadas con la enfermedad oncológica	104
5.1.4.- Variables clínicas relacionadas con el dolor	106
5.1.5.- Variables clínicas relacionadas con la toxicidad del tratamiento con morfina	107
5.1.6.- Variables relacionadas con el tratamiento	109
<b>5.2.- ASOCIACIÓN GENOTIPO – RESPUESTA A LA MORFINA</b>	<b>110</b>
<b>5.3.- ASOCIACIÓN GENOTIPO – TOXICIDAD A LA MORFINA</b>	<b>114</b>

5.4.- ASOCIACIÓN GENOTIPO – RESTO DE VARIABLES _____	116
5.5.- OTRAS ASOCIACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE VARIABLES _____	118
5.6.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE DIFERENTES VARIABLES _____	122
<b>6.- <i>Discusión</i></b> _____	<b>127</b>
6.1.- DISCUSIÓN _____	127
6.1.1- Discusión sobre la población de estudio _____	128
6.1.2- Discusión de los objetivos del estudio _____	131
6.2.- FORTALEZAS _____	140
6.3.- DEBILIDADES _____	141
<b>7.- <i>Conclusiones</i></b> _____	<b>145</b>
<b>8.- <i>Líneas de investigación futuras</i></b> _____	<b>149</b>
<b>9.- <i>Bibliografía</i></b> _____	<b>153</b>
<b><i>Anexos</i></b> _____	<b>171</b>
Anexo 1.- ECS-CP _____	171
Anexo 2.- ESCALAS DE CLASIFICACIÓN DEL DOLOR ONCOLÓGICO _____	173
Anexo 3.- CUESTIONARIOS DE CLASIFICACIÓN DEL DOLOR ONCOLÓGICO _____	175
Anexo 4.- BECA FIS. CONTEXTO DE LA TESIS _____	177
Anexo 5.- FINANCIACIÓN _____	179

## ***RESUMEN***

---



## Resumen

**Introducción:** En una proporción muy elevada (> 60%), los pacientes oncológicos presentan dolor a lo largo de toda su evolución, aumentando esta proporción en fases más avanzadas de la enfermedad. El dolor es un síntoma que provoca un deterioro evidente en la calidad de vida del paciente, y es por ello que se requieren de fármacos para llegar a un buen control clínico, y mejorar así su evolución. La recomendación actual de la mayoría de guías clínicas es iniciar tratamiento con un opioide en el caso de presencia de dolor oncológico moderado o intenso. La morfina es el opioide mayoritariamente seleccionado por su elevada eficacia en el tratamiento analgésico de estos pacientes, pero aún así, se ha comprobado una elevada variabilidad de respuesta y tolerancia entre individuos. Recientemente se ha podido atribuir esta variabilidad a mecanismos genéticos, ya que existen polimorfismos (SNPs) en diferentes genes que están relacionados de forma directa o indirecta con el dolor y con su tratamiento. En este estudio se han seleccionado cuatro de ellos en los genes *OPRM1*, *ARRB2*, *STAT6* y *COMT*, para investigar y analizar su relación con esta variabilidad de respuesta y tolerancia a la morfina.

**Metodología:** El periodo de reclutamiento de pacientes fue entre julio 2009 y febrero 2014 en el Instituto Catalán de Oncología de Badalona. Se estudiaron muestras de 100 controles sanos para la caracterización de la población de estudio. Los pacientes fueron incluidos de forma prospectiva en el estudio, tras la firma del consentimiento informado, y todos ellos presentaban dolor oncológico con intensidad de moderada a intensa (puntuación escala visual analógica [EVA]  $\geq 6$ ). Recibieron una valoración oncológica en la que se realizó una historia clínica, exploración física y valoración de la intensidad del dolor mediante la escala EVA, y posteriormente una extracción sanguínea para el análisis del ADN genómico y de los SNPs A118G en el gen *OPRM1*, C8622T en el gen *ARRB2*, C9065T en el gen *STAT6* y G472A en el gen *COMT*, mediante la técnica de discriminación alélica. Los análisis genéticos se realizaron en el Instituto Germans Trias i Pujol de Badalona. A estos pacientes se les inició tratamiento con morfina, y se valoró la respuesta (reducción de 30% o 2 puntos EVA) y la toxicidad a ella a las 72h. Tras recoger todas las variables objeto de estudio se realizó el análisis estadístico mediante los tests de Chi-cuadrado y Fisher.

**Resultados:** De los 62 pacientes incluidos 4 de ellos fueron fallos de selección y 1 de ellos no evaluable. La población de estudio se encontraba en equilibrio de Hardy-Weinberg. De ellos, el 73,7% (42) respondieron y el 82,5% (47) presentaron efectos secundarios. De los que presentaron efectos secundarios, en el 95,7% (45) de los pacientes éstos fueron leves y 4,3% (2) fueron leves y graves. Ningún paciente presentó únicamente efectos secundarios graves. Los genotipos AA (72,2%) o GA (93,8%) del SNP A118G en el gen *OPRM1* se asociaron con mejor respuesta ( $p = 0,005$ ) y también con un dolor EVA post-morfina menos intenso, ya que únicamente un 36,2% y un 12,5%

respectivamente presentaron dolor intenso ( $EVA \geq 6$ ) con una  $p = 0,018$ . Los genotipos TC + CC (60,6%), del SNP C8622T en el gen *ARRB2*, valorados de forma agrupada, se asociaron con dolor leve post-morfina ( $EVA \leq 4$ ) con una  $p = 0,044$ . No se observaron resultados significativos tras analizar la relación entre los SNPs estudiados y la presencia o ausencia de efectos secundarios, pero tras analizar los efectos secundarios por separado, se observó una asociación entre presentar náuseas y vómitos intratables (toxicidad grave) y el genotipo GG para el SNP A118G del gen *OPRM1* ( $p = 0,005$ ) y entre la somnolencia o confusión (toxicidad grave) y el genotipo GG para el SNP C9065T del gen *STAT6* ( $p = 0,044$ ). También se asoció el estreñimiento (toxicidad leve) con los genotipos GA o GG (valorados de forma agrupada) del SNP G472A del gen *COMT* ( $p = 0,048$ ). No hubieron otras asociaciones significativas en relación con la respuesta y la toxicidad a la morfina.

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que existe una base genética de la variabilidad interpersonal de respuesta y tolerancia a la morfina. Los genotipos AA y GA para el SNP A118G en el gen *OPRM1* y los genotipos CC y TC para el SNP C8622T en el gen *ARRB2* predicen buena respuesta a la morfina. El estreñimiento se asoció con los genotipos GA y GG para el SNP G472A en el gen *COMT*. Este trabajo puede servir de base para futuros estudios de validación en cohortes más grandes y establecer las bases de un tratamiento analgésico personalizado.

## ***SUMMARY***

---



## Summary

**Introduction:** Pain is a very common symptom in patients suffering cancer. It affects more than 60% of individuals with cancer, and this proportion increases in advanced stages of the disease. Pharmacologic approach is needed to control cancer pain and reduce its impact in patients' quality of life. Currently, the majority of clinical guidelines recommend starting treatment with an opioid when cancer pain is moderate or severe. Morphine is the most selected opioid, due to its high efficacy in the analgesic treatment of these patients. However, a high variability of both response and tolerance between individuals has been reported. This variability has been recently attributed to genetic mechanisms, since there are polymorphisms (SNPs) in different genes that are directly or indirectly related to pain and its treatment response. In this study, we have been selected *OPRM1*, *ARRB2*, *STAT6* and *COMT* genes, to investigate if different SNPs could explain the variable response and tolerance to morphine.

**Methodology:** After signing the informed consent, patients were prospectively included in the study from July 2009 to February 2014 at the Catalan Institute of Oncology in Badalona. Samples of 100 healthy controls were studied for the characterization of the study population. All the patients presented moderate to severe cancer related pain evaluated with a visual analogue scale score [VAS]  $\geq 6$ . Details on prior medical history, oncology history, physical examination and pain intensity assessment using the VAS scale were recorded. Subsequently a blood extraction was performed in order to analyze the following SNPs in genomic DNA: A118G SNPs in the *OPRM1* gene, C8622T in the *ARRB2* gene, C9065T in the *STAT6* gene and G472A in the *COMT* gene. SNPs were analyzed using the allelic discrimination method. The genetic analysis was carried out at the Germans Trias i Pujol Institute in Badalona. All the patients received analgesia with morphine. The pain response (assessed by reduction of 30% or 2 VAS points) and the toxicity at 72h of morphine initiation were assessed. Statistical comparisons were performed using the Chi-square and Fisher tests.

**Results:** 62 patients were included, 4 of them were screening failures and 1 of them was considered not evaluable. The study population was in Hardy-Weinberg equilibrium. Forty-two patients (73.7%) presented a decrease in pain values. Forty-seven (82%) presented morphine-related adverse events. These adverse events were graded as mild in 42 patients (95.7%) while severe in 2 of them (4.3%). No serious adverse events (without mild events) were recorded.

The AA (72.2%) or GA (93.8%) genotypes of SNP A118G in the *OPRM1* gene were both associated with a better response ( $p = 0.005$ ) and less severe post-morphine VAS pain, since only 36.2% and

12.5%, respectively, had severe pain ( $VAS \geq 6$ ) with a  $p = 0.018$ . The TC + CC (60.6%) genotypes of the SNP C8622T in the *ARRB2* gene (grouped) were associated with mild post-morphine pain ( $VAS \leq 4$ ) with a  $p = 0.044$ . No significant association was observed between the SNPs profile and the presence or absence of side effects. However, after analyzing side effects separately, an association between intractable nausea and vomiting (severe toxicity) and the GG genotype for SNP A118G of the *OPRM1* gene ( $p = 0.005$ ) and between somnolence or confusion (severe toxicity) and the GG genotype for SNP C9065T of the *STAT6* gene ( $p = 0.044$ ) emerged. Constipation (mild toxicity) was also associated with the GA or GG genotypes (grouped) of SNP G472A of the *COMT* gene ( $p = 0.048$ ). There were no other significant associations in relation to morphine response and toxicity.

**Conclusions:** Our results suggest that there is a genetic background for both the interpersonal response and tolerance variability to morphine. The AA or GA genotypes for the SNP A118G in the *OPRM1* gene and the CC or TC genotypes for the SNP C8622T in the *ARRB2* gene predict better response to morphine. Constipation was associated with the GA and GG genotypes for the G472A SNP in the *COMT* gene. The results of the current research pave the way for future validation studies in larger cohorts and could be proposed for a personalized approach in the treatment of cancer pain.

## ***1.- INTRODUCCIÓN***

---

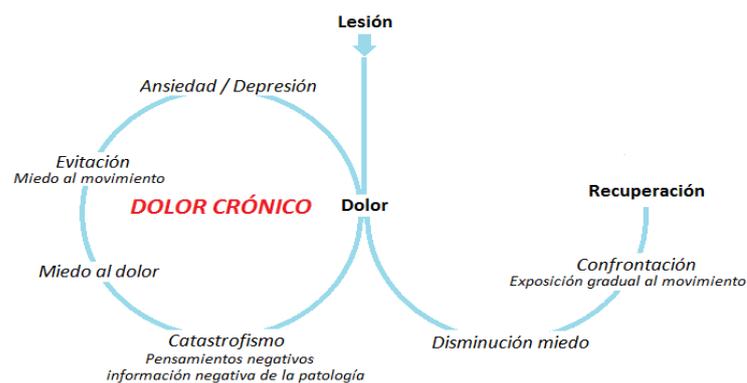


# 1.- Introducción

## 1.1.- EL DOLOR

### 1.1.1.- Definición del dolor

El dolor, definido por la *International Association for the Study of Pain* (IASP), es una sensación desagradable, sensorial y emocional, asociada a una lesión tisular real, potencial o que se describe como ocasionada por esa lesión; por ello, muchas personas refieren dolor en ausencia de daño tisular u otra causa conocida, y esta experiencia debe ser considerada también como dolor ya que no puede distinguirse de la producida por un daño tisular real. Por esta razón, el dolor debe ser considerado una experiencia altamente subjetiva que se completa con experiencias físicas, psicológicas y sociales del individuo, por lo que es importante conocer que la percepción del dolor tiene un componente individual y subjetivo (1). El dolor (descrito como una señal biológicamente relevante) crea una respuesta adaptativa a una amenaza corporal (estímulo nocivo) y provoca una acción protectora que incluye acciones como mayor excitación, atención selectiva (priorización de la atención a las fuentes de dolor), abstinencia instantánea (retiro del estímulo doloroso), expresión facial, evitación y comportamientos en búsqueda de seguridad (2). Esta acción protectora reduce la amenaza corporal de forma alta y fácilmente adaptable, pero cuando el dolor persiste más allá del tiempo de curación (dolor crónico), puede, paradójicamente aumentar el sufrimiento y la discapacidad (figura 1) (2–4).

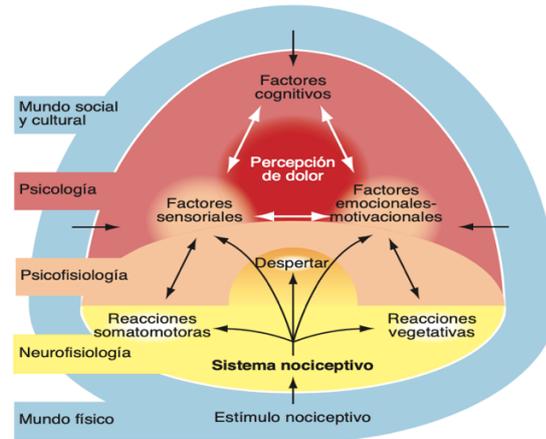


**Figura 1.** Modelo Miedo-Evitación: describe la cascada de eventos después del dolor amenazante (extraída de (4))

#### 1.1.1.1- Sensación nociceptiva y percepción de dolor

El dolor (sobretudo el crónico), se puede describir como una experiencia pluridimensional y es distinguido por 3 componentes (figura 2).

El **componente sensorio-discriminativo** corresponde a mecanismos neurofisiológicos de la nocicepción. Este factor informa al individuo sobre la intensidad, extensión, localización, duración y calidad (presión, calor, frío, descarga eléctrica...) del estímulo (5).



**Figura 2.** Componentes o factores de la percepción dolorosa (extraída de (5))

El **componente afectivo-motivacional** expresa la connotación desagradable relacionada con la percepción del dolor, motivando reacciones de defensa o fuga, comportando reflejos somatomotores y reacciones neurovegetativas. La representación mental del dolor (estados mentales aversivos causados por emociones) posee un valor negativo capaz de transformar los circuitos neuronales (5,6).

El **componente cognitivo** engloba todos los procesos mentales que acompañan a la percepción mediante el conjunto de procesamientos sensoriales y afectivos que impregnan el medio sociocultural.

## **1.1.2.- Fisiología del dolor**

### **1.1.2.1.- Sistema Nervioso Periférico: Nociceptores**

Los receptores específicos del dolor están ubicados en los terminales de fibras aferentes y tienen la característica esencial de tener capacidad de diferenciar entre estímulos inocuos y nocivos. En la mayor parte de los órganos y sistemas del cuerpo existen un grupo especial de receptores sensoriales que se les conoce como **nociceptores** (abreviación del término nocirreceptor). Estos nociceptores se encuentran situados especialmente en tres niveles: a nivel cutáneo, muscular-articular y visceral (7).

Histológicamente son terminaciones periféricas de las neuronas de primer orden (bipolares), que no sólo tienen una función receptora, sino que también son capaces de liberar sustancias por activación antidrómica (como la sustancia P y glutamato). Debido a la cercanía de estas terminaciones a pequeños vasos sanguíneos y mastocitos, se origina vasodilatación y extravasación plasmática (puede originar edema), degranulación de mastocitos, producción y liberación de mediadores inflamatorios (7,8).

## Nociceptores cutáneos

Existen dos tipos fundamentales de nociceptores cutáneos (9–11):

- Nociceptores A-delta (A $\delta$ ): Son las terminaciones sensoriales de fibras mielínicas de pequeño diámetro, con velocidades de conducción rápidas (entre 5 y 30 metros/segundo). Responden a estímulos térmicos y sobretodo mecánicos.
- Nociceptores C (polimodales): Son los más numerosos. Son las terminaciones nerviosas de fibras amielínicas con velocidades de conducción lentas (< 1,5 metros/segundo). Responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos; y es por esta capacidad de respuesta a gran variedad de estímulos nocivos que se les denomina “nociceptores polimodales”.

## Nociceptores musculares y articulares

Se encuentran nociceptores A $\delta$  (responden a iones potasio, bradicinina, serotonina y contracciones musculares sostenidas) y nociceptores C (responden a la presión, calor e isquemia muscular) (5,7).

## Nociceptores viscerales

Son los menos conocidos. Se ha documentado su existencia en el corazón, pulmones, tracto respiratorio, testículos, sistema biliar, uréter y útero. Otras vísceras, especialmente las del tracto gastrointestinal están inervadas por receptores sensoriales no específicos. Los nociceptores viscerales responden a estímulos a intensidades por encima del rango nocivo, mientras que los receptores sensoriales no específicos responden tanto a estímulos nocivos como a intensidades de estímulo inocuas (7). La mayor parte de ellos son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas.

### 1.1.2.2.- Sistema Nervioso Central: Vías aferentes específicas (vías centrales)

#### Aferencias nociceptivas al SNC (neurona de primer orden)

Las fibras aferentes primarias (figura 3) que inervan los nociceptores periféricos tienen sus cuerpos celulares (soma) en los ganglios raquídeos, alcanzando sus axones centrípetos la médula espinal (ME) a través de las raíces posteriores hasta llegar a la sustancia gris del asta posterior, donde se realiza la conexión con las neuronas de segundo orden, que son las neuronas medulares (5,11–13).

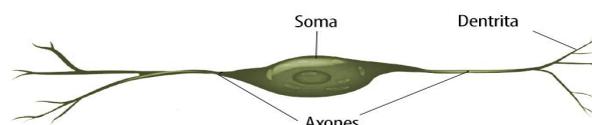
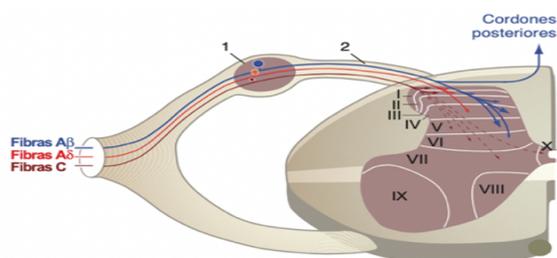


Figura 3. Imagen de una neurona bipolar de primer orden

El asta posterior de la médula es un lugar estratégico para la modulación de los impulsos aferentes. La sustancia gris gelatinosa del asta posterior es rica en receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que facilitan y prolongan la transmisión de mensajes nociceptivos a través de la liberación de aminoácidos excitadores (como el glutamato), neuropéptidos (como la sustancia P o el CGRP) y otros neurotransmisores (como aspartato, VIP, somatostatina, neurotensina y bombesina). También se han descrito sustancias inhibitoras de los circuitos nociceptivos (GABA [ácido gamma aminobutírico], glicina y encefalina, entre otras) como veremos en apartado 1.2.3. (9).

Los extremos proximales de la primera neurona tienen una distribución anatómica definida en función de la localización del nociceptor (cutánea, visceral o músculo-articular) y del tipo de fibra (A $\delta$  o C) que vehiculiza el estímulo. Se describe por el **esquema laminar de Rexed** que explica la organización laminar de la sustancia gris de la médula (figura 4) (14).



**Figura 4.** Esquema laminar de Rexed (extraída de (5))

### Neuronas nociceptivas de la médula espinal y vías ascendentes (neurona de segundo orden)

Se han descrito tres grupos de neuronas nociceptivas valorando las características de sus aferencias cutáneas:

- De clase I: neuronas activadas exclusivamente por fibras aferentes de bajo umbral. Son las denominadas “mecanorreceptoras”.
- De clase II: neuronas activadas por estímulos aferentes de bajo umbral (no nociceptivos), así como por aferencias nociceptivas; por este motivo se les denomina “multirreceptoras o de amplio rango dinámico (ARD)”.
- De clase III: neuronas activadas exclusivamente por aferencias nociceptivas; también denominadas “nocirreceptoras”.

La mayor parte de esta información nociceptiva se transmite por vías cruzadas ascendentes, situadas en la región anterolateral de la médula espinal, aunque existen fibras que ascienden ipsilateralmente. Los fascículos anatómicamente mejor definidos son el espino-talámico, espino-reticular y espino-mesencefálico (5,12–14).

## Mecanismos tálamo-corticales (neurona de tercer orden)

Desde la médula espinal, las neuronas medulares transportan la señal ascendiendo, principalmente por la vía espino-talámica, hasta el tálamo contralateral y a la corteza cerebral permitiendo la percepción consciente del dolor. Además de estos, existen otros circuitos neuronales que intervienen en la modulación del dolor y que están implicados en sus factores afectivos y emocionales que poseen receptores sensibles a los opioides endógenos (encefalinas, endorfinas) y exógenos (1,9,10). El “fenómeno del dolor referido” es aquel producido por el contacto entre una neurona medular y numerosas aferentes que provoca que el cerebro pueda localizar erróneamente la fuente del dolor (9).

### 1.1.2.3.- Vías descendentes inhibitorias. Modulación endógena del dolor.

La transmisión excitatoria en su camino cortical, va recibiendo la modulación de los “sistemas inhibitorios” formados por transmisores y receptores capaces de disminuir la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal. Los sistemas inhibitorios mejor conocidos son cuatro: el opioide, el  $\alpha$ -adrenérgico, el colinérgico y el gabaérgico. Éstos se activan por el estímulo doloroso y actúan sinérgicamente con el sistema excitatorio, ya que la transmisión nociceptiva es el resultado del balance entre sistemas excitatorios e inhibitorios, confluyendo especialmente en la ME.

El sistema de modulación endógena del dolor (modulación inhibitoria) está formado por neuronas intermedias dentro de la capa superficial de la ME y tractos neurales descendentes; los cuales inhiben la señal del dolor (12). Pueden estar situados a nivel periférico, espinal y supraespinal. Las vías descendentes inhibitorias, formadas por estructuras ricas en receptores opioides, se localizan en la sustancia gris periacueductal (suelo del IV ventrículo), núcleo cerúleo y subcerúleo, núcleo del rafe magno y núcleos adyacentes a la formación reticular bulbar. Su estimulación produce analgesia (9,13).

## Receptores opioides

Existen 3 tipos, los  $\mu$  (mu),  $\delta$  (delta) y  $\kappa$  (kappa), que se encuentran a nivel del sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso periférico y otros tejidos (tabla 1) (15). Se localizan a nivel pre y post-sináptico. Son receptores de membrana acoplados a proteínas G, que interactúan además, con canales iónicos, especialmente de calcio y potasio.

GENÉTICA DE LOS RECEPTORES OPIOIDES				
Receptores de membrana acoplados a proteínas G caracterizados por una estructura consistente en un dominio N-terminal, siete dominios transmembrana y un dominio C-terminal intracelular. Diferente capacidad de unión al ligando. Estimulados por opioides endógenos y exógenos.	<b>Gen OPRM1</b> Localización: 6q24-q25 4 exones y 3 intrones.	<b>Gen OPRK1</b> Localización: 8q11.2 4 exones y 3 intrones.	<b>Gen OPRD1</b> Localización: 1p36.1 3 exones y 2 intrones.	
	<b>Receptor opioide mu</b> Proteína: 400 aa. Agonistas endógenos: $\beta$ -endorfina y encefalinas. Localización: neuroeje y SNP.	<b>Receptor opioide kappa</b> Proteína: 380 aa. Agonistas endógenos: dinorfinas. Localización: núcleo accumbens, córtex cerebral y hipotálamo.	<b>Receptor opioide delta</b> Proteína: 372 aa. Agonistas endógenos: encefalinas. Localización: bulbo olfatorio, núcleo accumbens y neocórtex.	

**Tabla 1.** Genética de los diferentes receptores opioides (extraída de (16))

Tanto los opioides endógenos como los exógenos se unen de forma específica y reversible a estos receptores, presentando la mayoría de ellos mayor afinidad por el receptor  $\mu$ . Esta unión desencadena una respuesta posterior en función del receptor diana (tabla 2). De forma genérica, la consecuencia del acoplamiento de opioides al receptor se traduce en una clara inhibición de la actividad bioeléctrica de la neurona y, secundariamente, una reducción en la capacidad de liberar el neurotransmisor (17,18).

RECEPTOR	EFECTOS
$\mu 1$	Analgesia supraespinal y espinal, catalepsia, hipotermia, prolactina
$\mu 2$	Depresión respiratoria, bradicardia, motilidad gastrointestinal, retención urinaria
$\mu 1 - \mu 2$	Euforia, dependencia, miosis
$\delta$	Analgesia espinal, depresión respiratoria, dependencia, hipotensión, hipertermia
$\kappa$	Analgesia espinal, sedación, miosis

**Tabla 2.** Efecto producido por la unión del opioide al receptor, en función del receptor estimulado.

Cuando los receptores opioides, localizados en los terminales presinápticos, son activados por un agonista opioide (endógeno o exógeno), se produce una inhibición de la actividad de la adenilciclase con una disminución del AMPc. De forma secundaria se inhibe el voltaje dependiente de los canales de calcio y la subunidad  $\beta\gamma$  de la proteína G provoca la apertura de los canales de potasio. Todo este mecanismo, especialmente la inhibición de la entrada de calcio en los terminales presinápticos y la salida de potasio, da lugar a una hiperpolarización que disminuye la excitabilidad celular dando lugar a una atenuación de la transmisión neuronal, bloqueándose la liberación de neurotransmisores, por lo que éstos no llegan a la neurona post-sináptica y no se transmite la señal/estímulo del dolor. De esta forma se inhibe la sensación de dolor y se provoca la analgesia (12,15,18).

### Sustancias implicadas

Las sustancias implicadas en esta regulación supraespinal son:

- Péptidos opioides (opioides endógenos): La sustancia gris periacueductal contiene receptores opioides (sobretudo  $\mu$ ) y las tres familias de péptidos opioides (encefalinas, dinorfinas y beta-endorfinas), por lo que la estimulación eléctrica o la inyección de opioides en la sustancia gris periacueductal produce una intensa analgesia (17).
- Serotonina: Aunque en general las influencias serotoninérgicas son inhibitoras, dependiendo del tipo de estímulo y del área considerada, pueden observarse respuestas excitadoras. A nivel supraespinal este efecto inhibitorio se produce por activación de receptores 5-HT<sub>2</sub>.
- Noradrenalina: Habitualmente presenta un efecto excitatorio, aunque algunos de sus receptores tienen función inhibitoria.

- **GABA:** Este neurotransmisor tiene una acción inhibitoria mediada por una hiperpolarización de membrana al activarse receptores postsinápticos GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub>, y al disminuir la liberación de neurotransmisores al activarse receptores presinápticos GABA<sub>B</sub>, jugando un papel crucial en la prevención de la actividad excitadora del glutamato.

### Neurotransmisores y sistemas neuromoduladores

En los tejidos lesionados o inflamados, la presencia de mediadores químicos (bradicinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos, acetilcolina o la serotonina, entre otros) que se segregan de forma secundaria modulan la transmisión de la señal dolorosa, provocando, que los nociceptores aumenten su sensibilidad, de manera que estímulos de muy poca intensidad (como puede ser un leve roce) sean suficientes para generar una señal dolorosa. Las enzimas implicadas en la síntesis de estas sustancias también desempeñan un papel indirecto en la regulación de la sensación dolorosa (1). A este fenómeno se le conoce como “sensibilización” y se produce tanto a nivel somático como visceral. De hecho, en las vísceras existe un gran número de neuronas aferentes, que en ausencia de lesión o inflamación no responden a estímulos mecánicos o térmicos (se denominan nociceptores silenciosos) y se vuelven sensibles a estos estímulos en presencia de los mediadores químicos citados previamente. Esto explica el fenómeno de que las estructuras profundas sean relativamente insensibles en condiciones normales y se conviertan en una fuente de intenso dolor cuando se encuentran inflamadas (10).

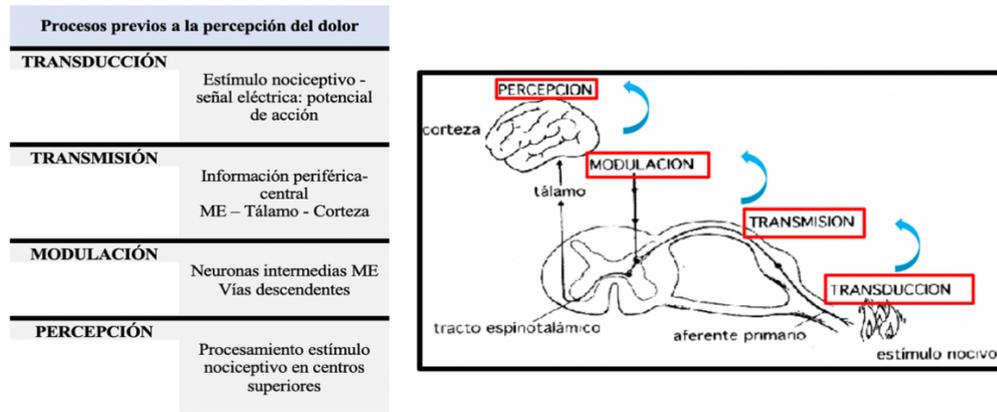
La activación e inactivación de los nociceptores a nivel periférico también es consecuencia de los flujos iónicos a través de sus membranas implicando cambios en la conductancia al sodio, potasio y calcio (5). Los canales del sodio desempeñan un papel importante en la percepción del dolor neuropático, ya que estos canales se sobreexpresan cuando se dañan las fibras de conducción del dolor. Su bloqueo disminuirá la conducción de estímulos dolorosos y disminuirán los fenómenos de sensibilización central (SC) (ver apartado 1.2.4). Un ejemplo de ello es la lidocaína tópica, que actúa estabilizando a las membranas neuronales de las fibras A $\delta$  y C bloqueando los canales del sodio (19).

#### 1.1.2.4.- Plasticidad neuronal o cerebral

Como ya hemos comentado previamente y a modo de resumen, los procesos que se desencadenan a partir de un estímulo nociceptivo hasta llegar a la percepción del dolor son la transducción, transmisión, modulación y percepción (figura 5) (20).

La plasticidad neuronal consiste en la capacidad de las neuronas para cambiar su función, su estructura o su perfil químico. Puede ocurrir en cualquier fase del proceso del dolor (tanto en neuronas de primer, segundo o tercer orden), y se pueden distinguir tres fases distintas de plasticidad: activación, modulación y modificación, que no son más que distintas fases de un proceso continuo de reacciones

neuronales, que se traducen en cambios como la autosensibilización, SC o sensibilización periférica (SP), e incluso, dolor patológico persistente (21,22).



**Figura 5.** Procesos desencadenados por el estímulo nociceptivo hasta llegar a la percepción del dolor (modificada de (20))

La SC está generada por fenómenos moleculares y suele ocurrir en respuesta a la inflamación y a la lesión neural (22). Es un proceso en el cual existe un incremento de la excitabilidad neuronal, siendo responsable de muchos de los cambios temporales, espaciales y de umbral en la sensibilidad al dolor en situaciones de dolor clínico agudo y crónico, y se manifiesta como hipersensibilidad al dolor (en particular alodinia táctil dinámica, hiperalgesia por presión y post-sensaciones) (22–24). Resulta de una serie de alteraciones funcionales y anatómicas en el SNC, algunas de ellas potencialmente irreversibles, las cuales pueden ser responsables, al menos en parte, de la persistencia del dolor tras la resolución de la lesión tisular desencadenante (23,25).

El dolor está fuertemente modulado por el cerebro y los estados cognitivos influyen intensamente en la percepción del dolor. Varios ejemplos de ello son los siguientes:

- En los niños, el beso de su madre es mucho más eficaz para aliviar el dolor de una lesión aguda que el uso de cualquier analgésico.
- Situaciones en las que los altos niveles de estrés enmascaran la percepción clásica del dolor, a pesar de presentar una lesión importante. Por ejemplo, los atletas lesionados que solo experimentan dolor una vez finalizada la competición o los soldados lesionados que no experimentan dolor ya que para ellos tiene el significado positivo de que finalizan la batalla.
- “Dolor secundario al miembro fantasma”. Se observó que un paciente con dolor fantasma durante más de 10 años fue entrenado para usar un espejo con el que podía inducir la ilusión de mover el brazo fantasma. Al observar su miembro intacto en el espejo y su movimiento, el sujeto percibió inmediatamente que el miembro fantasma estaba, y de hecho, en movimiento. La aplicación repetida de este ejercicio resultó en la desaparición del dolor asociado.

Los circuitos de aprendizaje del cerebro son una parte crítica de la experiencia del dolor, y son una explicación o evidencia de plasticidad cerebral (21,26–28).

## **1.2.- EL DOLOR ONCOLÓGICO**

### **1.2.1.- Concepto de dolor oncológico**

El dolor oncológico (DO) es aquel que presenta la población diagnosticada de algún tipo de tumor maligno, y que de forma secundaria a ello, se origina dicho dolor.

El DO engloba distintas condiciones de dolor, caracterizadas por diferentes etiologías, características y mecanismos patológicos. Se trata de un dolor que no solo es el que está producido directamente por la enfermedad tumoral, sino que puede estar causado por otros factores. Su etiología, es decir, los factores causantes, se pueden clasificar en tres tipos (29–31):

- Causado directa o indirectamente por la propia enfermedad oncológica (75% de los casos).
- Causado por el tratamiento oncológico recibido (15% de los casos).
- Causado por algún otro trastorno concurrente, no relacionado con la enfermedad oncológica (10% de los casos).

En los enfermos oncológicos el dolor es uno de los síntomas más invalidantes. Afecta aproximadamente al 66% de los pacientes con cáncer (30,32). Suele estar presente en un 30% de los pacientes en el momento del diagnóstico, en un 50-70% de los pacientes que se encuentran en curso de tratamiento oncológico y en un 70-90% de los pacientes en las fases finales de la enfermedad (31).

La información sobre la enfermedad tumoral, los tratamientos realizados para ella, el estado actual de la enfermedad y localización tumoral es necesaria para caracterización correctamente el dolor, ya que todo ello va a condicionar el tratamiento analgésico posterior. Es muy habitual en los pacientes oncológicos, especialmente cuando el dolor está relacionado con una enfermedad metastásica, presenten más de una zona dolorosa y otros síntomas acompañantes relacionados con otros factores, ya que, como el dolor en general, el DO es una experiencia compleja donde es posible definir aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales (19).

Cabe destacar que la población oncológica puede presentar dolor secundario a síndromes dolorosos ya reconocidos (33). El hecho de poder reconocer un síndrome doloroso puede ayudar a identificar la etiología, el pronóstico y a orientar las intervenciones terapéuticas. La identificación de un síndrome

doloroso por cáncer se basa en gran medida en la experiencia clínica del médico, aunque en los últimos años se han descrito algunos de estos síndromes más frecuentes o comunes, como son (30):

- Dolores óseos por afectación tumoral: síndromes vertebrales u otros síndromes por infiltración ósea, dolor por fractura patológica, dolor por metástasis en la base del cráneo, dolor generalizado por infiltración de la médula ósea.
- Dolores viscerales por afectación tumoral: dolor mediastínico esofágico, dolor en hombro secundario a infiltración diafragmática, dolor abdominal con o sin obstrucción intestinal por carcinomatosis peritoneal, dolor perineal por infiltración rectal, dolor suprapúbico por infiltración vesical, dolor epigástrico secundario a afectación pancreática, gástrica o de cualquier otro órgano abdominal alto.
- Dolores por afectación de tejidos blandos: dolor de mucosas orales secundario a infiltración tumoral cutánea y subcutánea, dolor en tórax por infiltración tumoral muscular o de la fascia, dolor torácico por infiltración o afectación pleural.
- Dolores por afectación nerviosa (neurológica): síndromes periféricos (secundario a masa paraespinal, masa torácica, masa retroperitoneal, polineuropatía periférica por quimioterapia, como el oxaliplatino), compresión medular, radiculopatía por metástasis leptomeníngea, plexopatías (cervical, braquial, lumbosacro, sacro) o cefalea por hipertensión intracraneal (34,35).

### **1.2.2.- Clasificación y descripción de los diferentes tipos de dolor oncológico**

Dada la importancia en la clasificación del dolor a la hora de proporcionar una evaluación individual y una estrategia de tratamiento adaptada, se han realizado diferentes investigaciones, a lo largo de los años, que han intentado encontrar un enfoque integral (29,36,37). Sin embargo, todavía no existe un sistema de clasificación estandarizado y se utilizan diferentes esquemas tanto en investigación como en la clínica (30,38), que se describen a continuación.

#### **1.2.2.1.- Duración del dolor**

El dolor puede clasificarse como agudo o crónico en función de su duración. El agudo es aquel que tiene una duración entre 3 y 6 meses. Y el crónico es aquel que tiene una duración mayor (> 6 meses). La *American Nurses Association* (ANA) reconoce la duración como "patrón temporal" y la subdivide en 3 categorías: aguda, crónica y episódica, siendo esta última una situación de dolor recurrente que se puede presentar incluso a largo plazo (39).

#### **Dolor agudo**

El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación del sistema nociceptivo. Es autolimitado desapareciendo habitualmente con la lesión que lo originó, así que, la resolución de este dolor está

relacionada con la curación o resolución del tejido dañado. Tiene una función de protección biológica al actuar como una señal de alarma del tejido lesionado. Los síntomas psicológicos asociados son escasos y habitualmente limitados a una ansiedad leve. Si no es posible controlar y resolver el dolor agudo, puede existir la cronificación del dolor. Por ello, la atención adecuada, precoz y oportuna para el manejo del dolor es esencial para obtener buenos resultados a largo plazo.

### Dolor crónico

El dolor crónico, sin embargo, no posee una función protectora, y más que un síntoma de una enfermedad, es en sí mismo una enfermedad. No es un proceso autolimitado, pudiendo persistir por tiempo prolongado después de la lesión inicial, incluso en ausencia lesión periférica. El dolor crónico se define como un dolor continuo o intermitente persistente, que puede ser refractario a múltiples tratamientos y comúnmente está asociado a diferentes procesos, incluyendo condiciones genéticas y psicológicas (como la ansiedad crónica, miedo, depresión, insomnio, alteración de las relaciones sociales...). Pueden producirse, además, cambios fisiológicos que provoquen una SC y/o SP. En muchos casos, los factores desencadenantes son muy difíciles de identificar (figura 6 y tabla 3) (39). La IASP reconoce diferentes condiciones asociadas con el dolor crónico, las más frecuentes son: DO, artritis, cefalea, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o dolor por alteraciones neuropáticas.

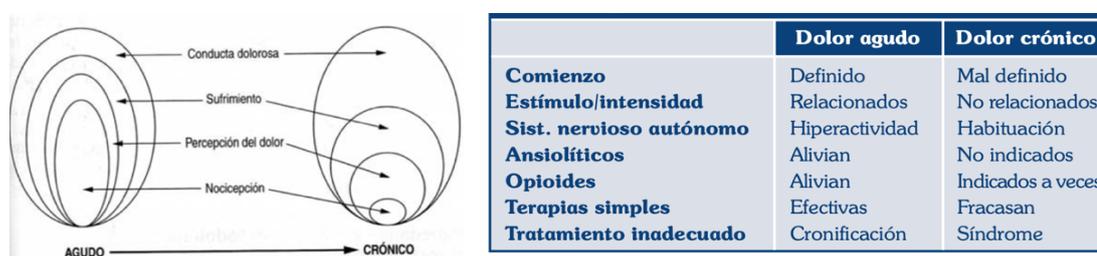


Figura 6 y Tabla 3. Características y/o aspectos diferenciales entre el dolor agudo y el dolor crónico (extraída de (40))

El dolor crónico puede afectar significativamente la calidad de vida, y en este mismo contexto se han descrito diferentes situaciones que pueden producir un potencial impacto negativo en el paciente, como son: insomnio, movilidad reducida, aumento de debilidad, ansiedad, depresión, problemas para establecer relaciones interpersonales, adicción a analgésicos, disminución de la función inmunológica, problemas de atención al trabajo, dificultad para mantener un empleo o dificultades financieras (7,39).

#### 1.2.2.2.- Curso del dolor

Según el curso o evolución, el dolor puede ser continuo (basal) o irruptivo. El dolor continuo o basal es aquel que está persistente a lo largo del día (mínimo  $\geq 12$ h/día), y puede tener ascensos o descensos en su intensidad, pero no desaparece. En cambio, el dolor irruptivo (DI) es aquel que aparece como una exacerbación transitoria del dolor en pacientes con dolor continuo o basal bien controlado, entendiéndose como controlado cuando no hay dolor o es leve durante  $\geq 12$ h (figura 7) (41,42).

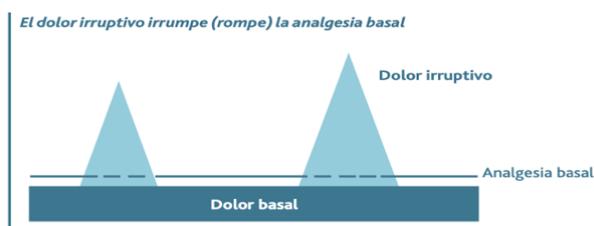


Figura 7. Gráfica del dolor irruptivo y del dolor basal (extraída de (41))

### Dolor irruptivo

El DI se describió por primera vez en 1990 (por Portenoy y Hagen) como un incremento transitorio del dolor en un paciente con cáncer que tiene el dolor basal estable tratado con opioides (42–44). Esta definición fue modificada posteriormente, ya que no quedaba clara para población no oncológica. A lo largo de los años han existido muchas alternativas, pero la más aceptada a nivel internacional (compartida por la Asociación Europea de Cuidados Paliativos), lo define como: “exacerbación transitoria de dolor de modo espontáneo o relacionado con un desencadenante predecible o no, a pesar de tener un dolor de base relativamente estable y adecuadamente controlado” (45–48). En este concepto no están incluidos los episodios de dolor que aparecen durante la titulación de una analgesia opioide o cuando hay un dolor basal inadecuadamente controlado.

En pacientes oncológicos, la prevalencia del DI es muy amplia (23-93%), aunque tras realizar múltiples estudios al respecto parece que se puede establecer en un 66% (42). Suele ser una consecuencia directa de la neoplasia en un 70-80% de todos los casos, o secundario al tratamiento oncológico en un 10-20%. El 10% restante es secundario a otras causas (49). Este dolor está asociado con una variedad de complicaciones físicas, psicológicas y sociales que provocan un empeoramiento en la calidad de vida del paciente (47,48,50).

Se caracteriza por ser impredecible en más del 50% de los episodios, con un inicio rápido (de promedio unos 3 minutos), intenso ( $\geq 7$  en una escala de 0-10) y de corta duración (media de 30 minutos) (42,43,51). La rapidez de instauración del DI, y su duración también pueden ser diferentes en función del tipo de dolor basal. Si el dolor de base es un dolor neuropático, los episodios de dolor irruptivo tienen una menor duración (91% de estos episodios duran menos de 30 minutos). Este tipo de dolor suele ser en un 55% de los casos nociceptivo, en un 15% neuropático y en un 30% mixto (ver apartado 1.2.2.4) (42). El DI puede ser clasificado como (42,45):

- Dolor incidental: Dolor que aparece relacionado con alguna acción, ya sea voluntaria (deambulación), involuntaria (tos) o procedimental (cura de una úlcera). En el primer caso también se ha denominado dolor incidental volitivo y en el segundo, dolor incidental no

volitivo. Suelen ser episodios intermitentes de dolor moderado a intenso, habitualmente de inicio brusco o rápido y frecuentemente con un desencadenante conocido.

- Dolor espontáneo: Dolor que aparece de forma totalmente espontánea, sin poderse identificar un factor desencadenante o precipitante claro.

De cara a su diagnóstico, es esencial diferenciarlo del dolor basal, y valorar el algoritmo de Davies (figura 8) (45,46,52), que inicialmente fue creado para el diagnóstico del DI oncológico (DIO), pero que también se puede utilizar para el diagnóstico del DI no oncológico (DINO).

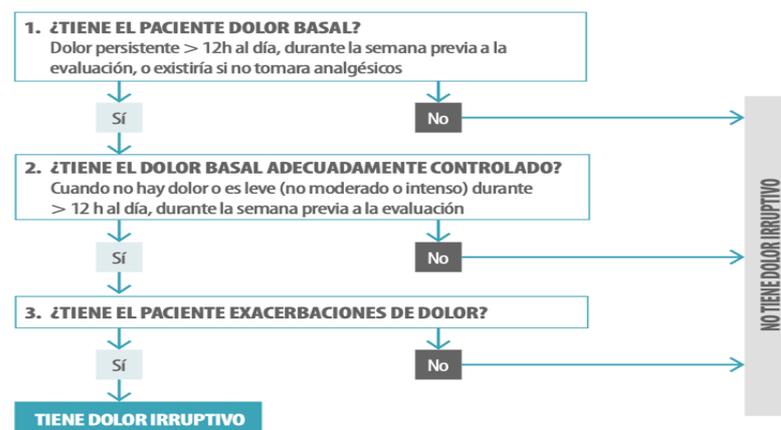


Figura 8. Algoritmo de Davies (extraída de (19))

### 1.2.2.3.- Intensidad del dolor

Según su intensidad, valorada habitualmente mediante la Escala Visual Analógica (EVA) o la Escala Verbal Numérica (EVN) se puede clasificar en (ver apartado 1.2.3.1) (10,30):

- Leve: el dolor no interfiere en la capacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria (ABVD). Valoración EVA: 1-3
- Moderado: el dolor ocasiona alguna dificultad para realizar las ABVD. Valoración EVA: 4-6
- Intenso: el dolor llega a interferir en el descanso. Valoración EVA: 7-10

### 1.2.2.4.- Mecanismo neurobiológico y fisiopatológico del dolor

Desde la perspectiva neurobiológica y fisiopatológica el dolor está clasificado en 3 tipos que requieren realizar una gran distinción: dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, y dolor patológico (24).

#### Dolor nociceptivo

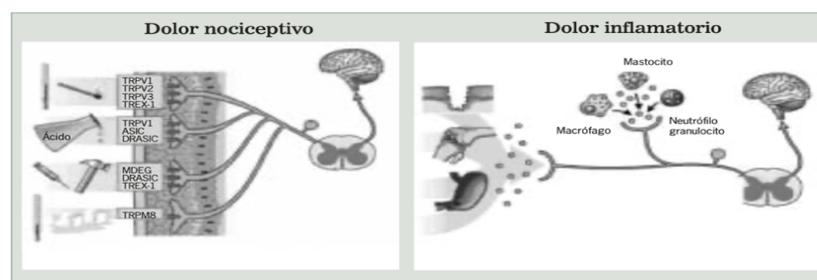
El dolor nociceptivo es el más frecuente en los pacientes oncológicos con dolor (30). Se activa cuando sentimos estímulos nocivos, aparece en todos los individuos y se produce por un daño somático o visceral. Es el dolor que se siente al tocar algo caliente, frío o afilado, por ejemplo. Se trata de un dolor

protector ya que desencadena un sistema de protección fisiológica de alerta temprana, esencial para detectar y minimizar daños. La falta de este dolor, puede llevar a automutilaciones, fracturas óseas, deformidades articulares, quemaduras, amputaciones y muerte prematura, ya que se pierde ese importante papel protector. La falta de este dolor se puede presentar de forma congénita, por diferentes procesos patológicos (como en la neuropatía sensorial) o por el uso de analgésicos (como con los antagonistas del receptor de potencial transitorio vaniloide 1 [TRPV1], que secundariamente a no detectar el calor como efecto adverso del tratamiento, pueden no diferenciar estímulos calientes). Por lo tanto, el dolor nociceptivo es un dolor esencial para mantener la integridad corporal (24). Se caracteriza por ser un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada, y que no suele acompañarse de reacciones vegetativas (náuseas, vómitos, diaforesis...).

El dolor nociceptivo, a su vez, se puede clasificar en somático (superficial o profundo) y visceral (33):

- El dolor nociceptivo somático se produce por estimulación de los nociceptores de la piel, hueso o partes blandas (por metástasis óseas, incisiones quirúrgicas y lesiones músculo-esqueléticas). Clínicamente se manifiesta como un dolor sordo continuo y bien localizado.
- El dolor nociceptivo visceral presenta una activación de los nociceptores por infiltración, compresión, distensión, tracción o isquemia de las vísceras sólidas, así como espasmo de la musculatura lisa de la víscera hueca. Clínicamente se manifiesta como un dolor profundo, opresivo y mal localizado (se extiende más allá del órgano lesionado), denominado “dolor referido”. Puede irradiarse a zonas distantes de la lesión primaria donde puede existir hiperestimulación cutánea (como dolor escapular y de hombro derecho en lesiones biliares). Si es agudo se acompaña de clínica vegetativa (náuseas, vómitos, sudoración, taquicardia...).

## Dolor inflamatorio



**Figura 9.** Representación esquemática de la diferencia entre el dolor nociceptivo y el inflamatorio (extraída de (9))

El dolor inflamatorio está causado por la activación del sistema inmunitario secundario a una lesión tisular o infección (figura 9). Se trata de un dolor adaptativo (requiere ser reducido en pacientes con inflamación continua, como con la artritis reumatoide) y protector (aumenta la sensibilidad sensorial

después de un daño tisular inevitable y ayuda en la curación de la parte corporal lesionada) (24). Es decir, es un dolor que reduce el riesgo de daños y promueve la recuperación (por ejemplo, una herida quirúrgica tras una cirugía)

### Dolor patológico

El dolor patológico está causado por el funcionamiento anormal del sistema nervioso, que puede estar producido por un daño directo al sistema nervioso (dolor neuropático) o sin daño ni inflamación (dolor disfuncional), como sería el dolor causado por la fibromialgia o el síndrome del intestino irritable. El dolor patológico es maladaptativo y requiere la actuación externa para reducirlo.

#### *Dolor neuropático*

Se observa en el 19% de los pacientes oncológicos con dolor (30). Es una manifestación sensitiva de un trastorno fisiopatológico de las fibras nerviosas, que provoca una actividad anormal en las vías de transmisión sensorial (53). Este dolor es una manifestación de la plasticidad neuronal inadaptada, que implica SC o SP en el sistema nociceptivo, lo que provoca una enfermedad neural (54). Se estima que un 25-35% de las personas con lumbalgias crónicas padecen un componente de dolor neuropático.

Es importante diferenciar el dolor nociceptivo del dolor neuropático (tabla 4). En el dolor nociceptivo existe activación de nociceptores, mientras que en el dolor neuropático existe lesión del SNC o periférico. El dolor nociceptivo puede ser agudo o crónico y en cambio el dolor neuropático suele ser un dolor crónico persistente con un componente emocional importante asociado.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DOLOR NEUROPÁTICO	DOLOR NOCICEPTIVO
<b>Causa</b>	Daño al sistema nervioso, usualmente acompañado de cambios mal adaptativos del SN	Daño a tejido actual o potencial
<b>Descriptor</b>	Lancinante, urente, punzante	Agudo, palpitante, presión
<b>Déficit sensorial</b>	Frecuente: adormecimiento, parestias	Infrecuente: si está, no tiene distribución metamérica
<b>Déficit motor</b>	Puede haber déficit si hay nervios afectados. Disonías y espasticidad si hay lesiones del snc o periféricas (síndrome dolor regional complejo)	Puede haber debilidad por dolor
<b>Hipersensibilidad</b>	Dolor a menudo evocado por estímulos no dolorosos (alodinia) o respuesta exagerada a estímulos	Poco común, salvo en territorio vecino a la lesión
<b>Carácter</b>	Es frecuente la irradiación distal	Irradiación es poco común y en general proximal a lesión
<b>Paroxismos</b>	Exacerbaciones frecuentes e impredecibles	Poco comunes, asociados a actividad
<b>Signos autonómicos</b>	Cambios de color, temperatura, edema, diaforesis, en 30-50% de pacientes	Poco común

**Tabla 4.** Características de la sintomatología del dolor neuropático y nociceptivo (extraída de (55) y adaptada de (35))

Puede estar causado por lesiones o enfermedades del SNC (10% de los casos) o del periférico (90% de los casos) (56,57). Las neuropatías tóxicas y metabólicas (neuropatía diabética, VIH o herpes zóster), pueden producir daño en el sistema nervioso periférico produciendo dolores intensos (igual que si el daño ocurre en el SNC). Estos fenómenos se deben a que las neuronas lesionadas se vuelven sensibles a los estímulos e incluso se activan espontáneamente, generando impulsos dolorosos (10).

Fisiopatológicamente presenta características típicas del dolor crónico y está asociado con características de sensibilización (40,53). Cerca del 20% del dolor crónico es neuropático (55). Una de sus características más típicas, patognomónica, es la existencia de alodinia, es decir, de la aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos (como que el roce de las sábanas produzca dolor sobre una zona con neuralgia post-herpética). Los síntomas del dolor neuropático han sido descritos como dolor al tacto, quemazón, sensación de punción con alfileres en esa zona, aplastamiento continuo o bandas de dolor quemante (53,58).

Para detectarlo es frecuente explorar si el paciente presenta las siguientes características (40,53,54,58,59): alodinia (dolor por estímulos normalmente no dolorosos), hiperalgesia (respuesta dolorosa aumentada), hiperestesia (sensibilidad aumentada), hipoalgesia (sensibilidad disminuida a estímulos dolorosos), hipoestesia (sensibilidad disminuida), disestesia (sensación desagradable y espontánea), parestesia (sensación anormal espontánea y no desagradable), anestesia dolorosa (dolor en zona anestesiada), neuralgia (dolor en área inervada por uno o más nervios), hiperpatía (umbral doloroso aumentado por estímulo repetitivo), radiculalgia (dolor a lo largo de la distribución de una o más raíces sensitivas), punto "trigger" (área hipersensible, situada en músculo o tejido conectivo).

## Otros tipos de dolor

### *Dolor mixto*

Se observa en el 39% de los pacientes oncológicos con dolor (30), y es comprende elementos nociceptivos y neuropáticos. Esta situación sucede en muchas ocasiones en el dolor crónico, por ejemplo, en la lumbalgia crónica y en el DO por metástasis óseas e infiltración nerviosa (40).

### *Dolor psicógeno*

Causado por los procesos mentales de la persona que lo sufre y no por causas fisiológicas inmediatas. El dolor como somatización pura (dolor psicógeno puro) es poco frecuente en los enfermos oncológicos y su incidencia está frecuentemente sobreestimada. Sin embargo, con frecuencia, el dolor crónico tiene un componente psicológico secundario que tiene como resultado una presentación mixta (por ejemplo, dolor psicósomático).

En el contexto del enfermo crónico o terminal con dolor, la influencia negativa de factores como el miedo, la angustia, el aislamiento, conflictos familiares, espirituales, sociales o económicos, conforman un complejo síndrome doloroso de difícil manejo denominado dolor psicosocial o "dolor total" (figura 10), denominado por Cecily Saunders, y que precisa de una actuación terapéutica multidisciplinar (tratamiento farmacológico del dolor y otros síntomas junto con medidas de apoyo emocional, psicológico y/o espiritual) (9,60,61).

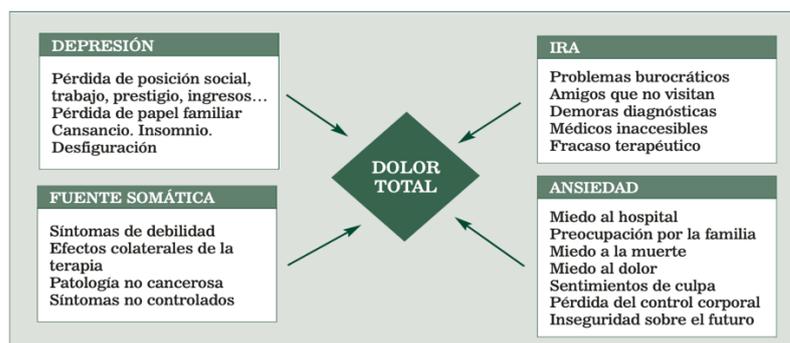


Figura 10. Concepto de dolor total (extraída de (9))

### *Dolor idiopático*

Existen síndromes o enfermedades que presentan como sintomatología un dolor que no es fácilmente clasificable, dado que el mecanismo o las vías del dolor causantes no son bien conocidas. Algunos ejemplos de dolor con etiología desconocida incluyen la fibromialgia y las cefaleas primarias (39).

En diferentes estudios se ha incluido en este tipo de dolor el *dolor psicógeno o somatoforme*, pero en la actualidad falta mucho estudio e investigación al respecto. Sí se ha podido confirmar que en múltiples ocasiones el dolor idiopático comparte sintomatología típica del dolor psicógeno, como es la depresión, la ansiedad, el insomnio, la fatiga o la apatía (62).

#### 1.2.2.5.- Clasificación del dolor según su pronóstico

El 75% de los pacientes refieren dos o más tipos de dolor diferentes, y el 25% de ellos cuatro o más tipos de dolor, ya que se originan, en la mayoría de los casos, por la acción de diferentes causas. Según su intensidad, el 20% de los pacientes refieren un dolor intenso, siendo moderado en el 30% y de intensidad leve en el 24%. La afectación tumoral más dolorosa es a nivel óseo (85%), seguida de la afectación de cervix, cabeza y cuello, estómago, aparato genitourinario, páncreas y pulmón, siendo menos frecuente en los linfomas y leucemias (5%) (9).

Se han identificado factores que afectan negativamente su buen control. El *Edmonton Staging System (ESS)* clasifica el dolor oncológico en Estadio I (buen pronóstico) y Estadio II (mal pronóstico) (63). La existencia de un solo factor de mal pronóstico ya clasifica al paciente en el ESS II (tabla 5).

El factor que determina un mayor riesgo de mal control del dolor es la existencia de historia previa de enolismo y/o adicción a drogas. El 50% de los pacientes en ESS II tienen 2 o más factores de mal pronóstico (19).

Estadio I	Estadio II
Dolor visceral, óseo o de partes blandas	Dolor neuropático, mixto o de causa desconocida
Dolor no incidental	Dolor incidental
No existencia de distress emocional	Existencia de distress emocional
Escala lenta de opioides	Incremento rápido de la dosis de opioides
No antecedentes de enolismo y/o adicción a drogas	Antecedentes de enolismo y/o adicción a drogas
Buen control del dolor en el 93% pacientes	Buen control del dolor en 55% pacientes

**Tabla 5.** Clasificación del dolor según su pronóstico (valoración realizada por ESS, adaptada de (63))

Recientemente se ha revisado la clasificación del ESS, y si bien los factores pronósticos no han variado sí se ha propuesto un nuevo sistema de estadiaje del DO: la *Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP)* y actualmente está reconocida como una de las mejores herramientas para la clasificación del dolor oncológico (ver anexo 1) (30)

En los últimos años se ha desarrollado la Cancer Pain Prognostic Scale (CPPS) para predecir la probabilidad de alivio del dolor en pacientes oncológicos con dolor de moderado a severo (30,64). Se trata de una fórmula predictiva que incluye la peor severidad del dolor, el bienestar emocional, dosis diaria de opioides y las características del dolor. Los resultados de esta escala podrán variar entre 0 y 17. Cuanto mayor sea el resultado, mayor probabilidad de alivio del dolor presentará ese paciente.

### **1.2.3.- Valoración del dolor oncológico**

Habitualmente el dolor oncológico suele estar infraestimado, ya que el paciente tiende a no comunicar con claridad que sufre dolor y en muchas ocasiones a minimizar su intensidad, al pensar que ello puede significar el fracaso terapéutico y la progresión de su enfermedad; puede también hacerlo por evitar la prescripción de fármacos más potentes (y supuestamente con mayores efectos secundarios); o también por no querer distraer al médico de lo que es el tratamiento oncológico específico. Algunos estudios han demostrado que estos temores son más frecuentes en los grupos de pacientes de mayor edad y con menor nivel cultural y económico, y que se correlacionan con una mayor intensidad del dolor. Hay que tener en cuenta que el dolor no es solamente una sensación primaria, es sobre todo un estado emocional, lo cual dificulta su medida. Una información clara y directa al paciente sobre estos temas es, por tanto, un requisito indispensable para evaluar correctamente el dolor (9).

Evaluar correctamente el dolor significa medir su intensidad, conocer su patogenia, determinar la relación entre el dolor y su enfermedad causal, establecer su influencia en la calidad de vida del paciente y realizar una aproximación unidimensional o multidimensional. Debe realizarse una correcta

historia médica, exploración física y psicológica del paciente; siendo el objetivo final de esta valoración la aplicación de un tratamiento ajustado e individualizado en cada paciente (9,30,65).

En la valoración del dolor, se deberían considerar seis dimensiones (9,31,65–67):

- Fisiológica: Localización, irradiación, duración, etiología, tipo de dolor, tratamientos previos realizados y tipo de respuesta obtenida a ellos.
- Sensorial: Intensidad, cualidad y patrón doloroso.
- Afectiva: Influencia en estado de ánimo, sensación de bienestar, ansiedad o depresión
- Cognitiva: Significado del dolor para el paciente, relación con la neoplasia, estrategias de afrontamiento.
- Conductual: Impacto del dolor sobre el comportamiento y conducta (actividad física, sueño...)
- Socio-cultural: Factores étnicos, familiares, laborales, sociales y espirituales.

Por todo lo comentado previamente, existe un concepto importante en la valoración del dolor y éste es que el dolor debe de ser evaluado y tratado según lo que el paciente refiere y no según lo que el equipo médico pueda argumentar (ya que en la valoración del dolor intervienen conceptos, impresiones y percepciones subjetivas por parte del paciente).

#### 1.2.3.1.- Escalas y cuestionarios

Las escalas establecen una valoración unidimensional mientras que los cuestionarios realizan una valoración multidimensional. La ventaja de las escalas es la rapidez, ya que en menos de 30 segundos podemos conocer cuánto dolor presenta el paciente. Existen **escalas** de valoración de (ver anexo 2):

- La intensidad: Como la EVA o la EVN. Existe una tercera escala prácticamente no utilizada en la actualidad, por ser más compleja para el paciente; es la escala verbal simple (EVS), y una cuarta escala, utilizada habitualmente por pediatría por su facilidad de uso, que es la escala facial del dolor (EFD) (31,66,68)
  - EVA: Es una línea de 10 cm de longitud, uno de los extremos (valor cero) equivale a no tener dolor y el otro (valor 10) al peor dolor imaginable. El paciente marcará el punto en el que se encuentra su dolor. El dolor es leve de 0 a 3, moderado de 4 a 6 e intenso de 7 a 10, aunque existen autores que incluyen el dolor EVA = 6 como intenso.
  - EVN: En la que cero significa que el paciente no tiene dolor y diez el peor dolor imaginable. De este modo, el paciente asignará un valor determinado a su dolor.
  - EVS: se debe seleccionar directamente si el paciente no tiene dolor, o éste es leve, moderado o intenso.

- EFD: Es la escala de caras de Wong-Baker. Utiliza dibujos faciales, evitando así la confusión entre el malestar, el componente afectivo y el desagrado del dolor. Ha sido reducida a seis caras, empieza en un punto 0, que es equivalente a nada de dolor, y finaliza en el 10, que equivale al máximo dolor posible.
- El componente afectivo: La más utilizada es la subescala afectiva del cuestionario de McGill. Sin embargo también se han descrito escalas visuales y verbales similares a las de intensidad, que consisten en listas de adjetivos que describen los diversos niveles de sufrimiento o incomodidad asociados al dolor (desde mínimo hasta intolerable).
- La localización: El instrumento más frecuentemente usado es un dibujo del cuerpo humano, en el que el paciente debe sombrear las áreas afectadas por el dolor. Se ha demostrado que el área total sombreada se relaciona más con la incapacidad funcional y la limitación de la actividad vital que con la intensidad o con el componente afectivo del dolor. La utilización clínica es sencilla y ha sido recomendada para su uso rutinario.

Los **cuestionarios**, a su vez, permiten un enfoque multidimensional que añade precisión a la información del dolor e incrementan la sensibilidad diagnóstica. Entre los cuestionarios más utilizados se encuentran el *Brief Pain Inventory* (69), la *Memorial Pain Assessment Card* (70) y el *Mc Gill Pain Questionnaire* (71) (ver anexo 3).

De estos tres cuestionarios, el más rápido (menos de un minuto) es la *Memorial Pain Assessment Card*, método desarrollado en el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, que mide la intensidad del dolor, su cualidad, el grado de alivio obtenido y la repercusión sobre el humor proporcionando una valoración multidimensional del dolor y del grado de sufrimiento psicológico del paciente oncológico. Los otros dos cuestionarios son mucho más amplios ya que exploran otros campos (como relaciones sociales, actividad funcional, grado de interferencia del dolor, factores modificadores del dolor, localización del dolor...), por lo que no son prácticos de usar de forma rutinaria (66). Para valorar el dolor neuropático o el componente neuropático de un dolor mixto, es más útil otro tipo de cuestionario como el LANSS, que se utiliza sobretodo en el DO (54,72). Este cuestionario consiste en dos secciones: una es un cuestionario general sobre el dolor, y la otra es una exploración neurológica sensorial para estudiar especialmente la alodinia (72).

El empleo de escalas y cuestionarios supone una ventaja de mayor sistematización y menores sesgos por lo que es de elección en estudios epidemiológicos, en ensayos clínicos, en estudios experimentales y en estudios de control de calidad. Pero en la práctica clínica diaria son de utilidad controvertida, ya que algunos de ellos precisan de un tiempo excesivo y son de limitada aplicabilidad en pacientes con deterioro cognitivo o bajo performance status (PS). Es por ello que la mayoría de autores recomiendan la entrevista clínica habitual complementada con alguna escala sencilla de intensidad del dolor (9),

confirmándose que ésta práctica sería suficiente para explorar de forma correcta el dolor en el día a día (ya que se podrían evaluar estos tres niveles (9): la intensidad, las características más importantes del dolor [localización, patrón temporal, cualidad del dolor, respuesta al tratamiento previo] y la valoración del impacto del dolor sobre la vida del paciente).

Con respecto a las escalas de uso clínico habitual, aunque en ciertos contextos más especializados se puede usar algún instrumento multidimensional (como el *Memorial Pain Assessment Card*), lo más práctico es el uso de la EVA o de las escalas categóricas numéricas (verbales o no), que proporcionan puntos de corte para el dolor leve, moderado o grave. Una puntuación de 5-6 (dolor moderado) indica que existe una limitación física relevante y que generalmente será necesario un opioide; y las puntuaciones de 7 o superiores (dolor intenso o grave) traducen una alteración importante del estado general, una repercusión afectiva y conductual relevante y la necesidad de fármacos de tercer escalón probablemente combinados con otros fármacos adyuvantes.

#### **1.2.4.- Tratamiento del dolor oncológico**

Las directrices para el tratamiento del DO fueron desarrolladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1986 (73), pero en la actualidad, se ha confirmado que el tratamiento del dolor oncológico sigue siendo, a menudo, subóptimo (60,74–77). Una revisión sistemática reciente reveló que un tercio de los pacientes no reciben analgesia proporcional a la intensidad del dolor (75).

Dado que el DO no es una entidad homogénea, la evaluación correcta del dolor es fundamental para obtener un manejo satisfactorio (30,78,79), y en función de esta valoración se iniciará un tratamiento analgésico de menor o mayor potencia en base a la escalera de dolor de la OMS (figura 11 y tabla 6). (80). Existe un estudio randomizado multicéntrico que demostró que en pacientes con DO de moderado a severo, la morfina (opioide potente) a dosis bajas reduce la intensidad del dolor de forma significativa comparándola con opioides débiles, con una buena tolerancia y una respuesta más temprana (81). Estos mismos datos los apoyan otros autores, informando que muchos pacientes tienen un beneficio clínico muy escaso de recibir opioides débiles para DO de leve a moderado, y es por ello que recomiendan (recomendación avalada de forma débil por la comunidad científica) iniciar opioides fuertes a dosis bajas en el segundo escalón de la OMS (82).

La vía de administración de los analgésicos ha de ser la que mejor se adapte a las necesidades del paciente, aunque siempre que sea posible es preferible la vía oral, por ser la más cómoda y fisiológica, además de presentar buena relación riesgo/beneficio y habitualmente buena biodisponibilidad del fármaco. Pero existen casos en que esta vía no es posible, como es el caso de los pacientes con disfagia, y es por ello que estos casos requieren de otras opciones.

La morfina es tanto un opioide como un opiáceo. Es importante diferenciar estos dos conceptos (15):

- **Opioide:** Se trata de un fármaco natural, semisintético o sintético capaz de interactuar con los receptores opioides.
- **Opiáceo:** Es cualquier derivado del opio. No todos los opiáceos tienen propiedades analgésicas.

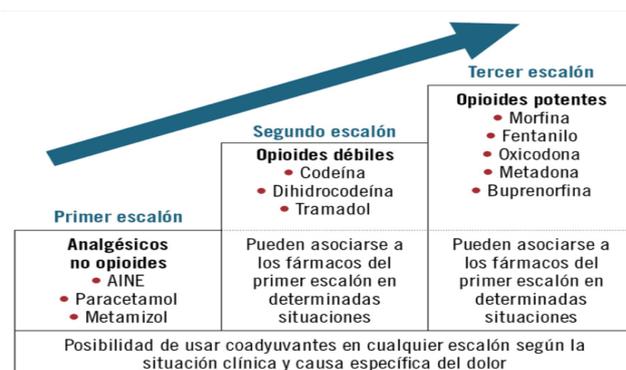


Figura 11. Escalera analgésica de la OMS.

1.º escalón	2.º escalón	3.º escalón	4.º escalón
Antiepiléptico +/- antidepresivo	Antiepiléptico +/- antidepresivo +/- opiáceos débiles (tramadol)	Antiepiléptico +/- antidepresivo +/- opiáceos fuertes (morfina)	Técnicas analgésicas
AINE en casos de dolor mixto	AINE en casos de dolor mixto	AINE en casos de dolor mixto	AINE en casos de dolor mixto

Tabla 6. Escalera analgésica para el dolor neuropático

Tanto los opioides débiles como los potentes se unen a los receptores opioides de forma específica. En función de su afinidad por estos receptores, se clasifican en (15,17,83):

- **Agonistas puros:** Elevada afinidad por receptores opioides mostrando gran eficacia (actividad intrínseca). Forman parte de este grupo los opioides débiles, la morfina, la heroína, la meperidina, la metadona, el fentanilo, la oxidodona o la hidromorfona.
- **Agonistas parciales:** Menor actividad sobre los receptores. En presencia de un agonista puro actúan como antagonistas. Forma parte de este grupo la buprenorfina.
- **Agonistas – Antagonistas:** Efecto analgésico limitado, por lo que no tienen utilidad en dolor. Pueden provocar síndrome de abstinencia en pacientes en tratamiento con agonistas puros. Forma parte de este grupo la pentazocina.
- **Antagonistas puros:** Afinidad por los receptores opioides. No tienen actividad intrínseca. Interfieren la acción de un agonista, por lo que se suelen utilizar en casos de intoxicación o sobredosis. Forman parte de este grupo la naloxona y la naltrexona.

En función de la intención del tratamiento opioide, se puede seleccionar un tipo de fármaco u otro:

- Opioides de liberación controlada: Habitualmente son de vía oral o transdérmica, y suelen tener una duración de 8-12h.
- Opioides de liberación normal o rápida: Habitualmente son vía oral y suelen tener una duración de 4-6 horas (inicio de analgesia a los 30-40 minutos).
- Opioides de acción inmediata: Habitualmente se presentan vía transmucosa y suelen tener una duración de 1-2 horas (inicio de analgesia a los 3-15 minutos).

#### 1.2.4.1.- Analgésicos de primer escalón

Los analgésicos de primer escalón componen el tratamiento convencional y son analgésicos no opioides (paracetamol, AAS, AINEs y metamizol).

#### 1.2.4.2.- Analgésicos de segundo escalón

Los analgésicos de este grupo lo componen los opioides débiles. Son la codeína, la dihidrocodeína, el dextropropoxifeno y el tramadol. Dado que no son objeto de esta tesis, no se explicarán detalladamente, pero si cabe decir que son similares a los opioides potentes en cuanto a mecanismo de acción (también son agonistas) y en cuando a su perfil de seguridad (ver apartado 1.2.4.3).

#### 1.2.4.3.- Analgésicos de tercer escalón

En este grupo analgésico se encuentran los fármacos de mayor potencia analgésica, los opioides fuertes. Están dirigidos a pacientes con dolor de moderado a intenso o que no han respondido a analgésicos de escalones anteriores. Carecen de techo terapéutico, por lo que la dosis límite es la que el paciente pueda tolerar en función de la toxicidad que pueda presentar.

OPIOIDES	RECEPTORES OPIOIDES		
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
<b>Morfina</b>	++++	+	+
<b>Oxicodona</b>	+++		++
<b>Hidromorfona</b>	++++		
<b>Metadona*</b>	+++	++	++
<b>Meperidina</b>	++		
<b>Fentanilo</b>	++++	+	+
<b>Buprenorfina**</b>	Agonista parcial		--
<b>Tapentadol***</b>	++		

\*La metadona también tiene efecto antagonista sobre los receptores NMDA.

\*\*La buprenorfina tiene efecto antagonista sobre los receptores opioides  $\kappa$ .

\*\*\*El tapentadol tiene acción dual: agonista sobre el receptor opioide  $\mu$  e inhibición de la recaptación de noradrenalina.

**Tabla 7.** Opioides potentes y receptores en los que actúan (extraída de manual de rotación opioides 2012)

Los más conocidos y utilizados son la morfina y el fentanilo, aunque existen múltiples fármacos disponibles con eficacia similar a dosis equianalgésicas y con similar mecanismo de acción (tabla 7).

Dada la evidencia científica, el fármaco de elección es la morfina (61,84), aunque es posible iniciar tratamiento analgésico con algún otro opioide. Para conseguir un buen control del DO, es necesario:

- Titular la dosis de los fármacos de inicio para conocer la dosis necesaria en cada paciente (80)
- No olvidar tratar también el dolor irruptivo si éste existe y el dolor basal está controlado
- Realizar un seguimiento estricto y cercano de la eficacia y la tolerancia. El perfil de toxicidad es muy similar entre todos los opioides (se detalla a continuación)
- Los efectos adversos requieren ser tratados, ya que causan deterioro de la calidad de vida
- Considerar la rotación de opioides en caso necesario (toxicidad intolerable o no eficacia) (85)

### Morfina

Es el analgésico opioide de elección para el tratamiento del dolor oncológico moderado o intenso según la OMS y la European Association of Palliative Care (80). Está especialmente indicada en dolor intenso que no cede a analgésicos de escalones previos (9,33,61,86,87).

La morfina es un alcaloide fenantreno del opio. Es convertida a sulfato de morfina por neutralización con ácido sulfúrico. Fue el primer opioide en aparecer, por lo que es el fármaco más estudiado y conocido, presentando una amplia experiencia y seguridad en el tratamiento del dolor. Está disponible en varias presentaciones cubriendo la mayoría de vías de administración posibles (oral, rectal, parenteral, subcutánea e intraespinal) (88). Además presenta amplia duración de acción y disponibilidad (89). Pero a pesar de todos los beneficios de la morfina, de un 10 a 30% de los pacientes no responden a ella o no la toleran, y reciben otros opioides fuertes de forma alternativa, con los que también se observan resultados variables e impredecibles (38,90).

Es un agonista opioide utilizado especialmente como anestesia, analgesia, tratamiento del dolor asociado a la isquemia miocárdica y para la disnea asociada al fracaso ventricular izquierdo agudo y edema pulmonar, entre otros. Es el opioide mayoritariamente utilizado en el tratamiento analgésico en pacientes oncológicos por su elevada eficacia en este tipo de dolor, pero existe una elevada variabilidad de respuesta entre individuos. Parece que dos tercios de la variabilidad interindividual en respuesta a la morfina se debe a la variación genética (91).

Su mecanismo de acción de tampoco es conocido completamente, pero si se conoce que es un potente agonista de los receptores opioides  $\mu$  (92). Es hidrosoluble y aproximadamente un tercio de ella está ligada a proteínas en circulación, es decir, no permanece en tejidos. Atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y placentaria (93).

La dosis inicial de la morfina de liberación controlada vía oral (la más utilizada) suele ser entre 5-10 mg cada 12 horas (88). Su biodisponibilidad a la vía oral varía ampliamente entre los pacientes (puede

ser del 15-64%). En cuanto a su farmacocinética cabe comentar que se detecta en una concentración plasmática muy baja a las 24h de su administración y tiene una vida media de 2-3h (similar con cualquier vía de administración) (88). La morfina de acción rápida tiene una duración de 3-4 horas y la de acción retardada de unas 12 horas (89).

Administrada vía oral presenta el fenómeno de primer paso hepático, presentando metabolización hepática especialmente (90%). Es metabolizada primariamente por conjugación con el ácido glucurónico en el hígado, mediante la enzima UGT2B7. De esta forma se consiguen las formas conjugadas, la morfina-3-glucuronido (M3G) y la morfina-6-glucuronido (M6G). El 5-10% de la morfina que es metabolizada se transforma en M6G, que es el metabolito activo que produce la analgesia, de hecho, es 200 veces más potente que la morfina. El otro 90% corresponde a la M3G y normorfina, que son el resto de metabolitos en los que se transforma la morfina. La M3G es mayoritaria en sangre, pero no tiene efecto analgésico alguno, llegando a ser hiperalgésica o neuroexcitatoria si sus concentraciones se encuentran en exceso (88,93).

Dado que la eliminación de dichos metabolitos es vía renal especialmente (90%), y solo un 7-10% se excreta mediante la materia fecal, en pacientes con insuficiencia o fallo renal se puede acumular, y provocar aumento de los efectos adversos (93). La vida media de eliminación de la M6G es de 114 minutos y de 173 minutos para la M3G.

#### Perfil de seguridad de la morfina

Igual que para la eficacia, también existe una amplia variabilidad interindividual respecto a la tolerancia (toxicidad), que puede ser debida a factores genéticos, edad, comorbilidad e interacciones con otros medicamentos. Todos los opioides tienen un perfil de toxicidad similar, y es por ello que únicamente se explicarán en este apartado. Los efectos secundarios pueden clasificarse en leves, moderados o graves. Los más frecuentes son: eventos gastrointestinales (náuseas 21%, vómitos 10%, estreñimiento 15%) (94), del sistema nervioso (mareos 14%, confusión 14%) o dermatológicos (prurito 13%). Las personas de edad avanzada son más proclives a presentar náuseas, mareos y estreñimiento (hasta en un 30%). Otros menos frecuentes incluyen: sedación, dependencia, depresión respiratoria, adicción (95) y alteraciones hormonales.

Las toxicidades iniciales suelen ser de grado leve y las más habituales son las siguientes (9,15,17,33):

- Toxicidad gastrointestinal: Es la más frecuente. Suele presentarse en forma de:
  - o Náuseas y vómitos: Es la toxicidad gastrointestinal más frecuente (30-50%), pero generalmente se crea rápida tolerancia. Se producen por la estimulación de la zona quimiorreceptora en el centro del vómito, a nivel cerebral. Si los vómitos son postprandiales están indicados los antieméticos procinéticos periféricos, como la

metoclopramida; y si ocurren con el movimiento es mejor la cinarizina. Si los tratamientos anteriores no han sido efectivos, pueden ser útiles antieméticos centrales como el haloperidol, corticoides o los antagonistas de la serotonina como el ondansetrón. Es necesario descartar la existencia de impactación fecal.

- Estreñimiento: Se observa en un 15% de los casos. Se deben a la acción directa sobre los receptores opioides a nivel de la pared intestinal, aumentando el tono muscular gastrointestinal, disminución del peristaltismo y del vaciamiento gástrico (96). De forma inicial es mejor utilizar laxantes de acción osmótica (polietilenglicol, lactilol, lactulosa) y si persiste son útiles los laxantes estimulantes (bisacodilo) (97).
- Neurotoxicidad: Se presenta en forma de somnolencia, confusión, mareos o irritabilidad. Suele ocurrir más habitualmente en pacientes mayores de 70 años (que además suelen tomar otros fármacos que pueden potenciar estos efectos) y suele desaparecer a los pocos días (rápida tolerancia). Si es leve y persiste con dolor está controlado, se debe ir reduciendo las dosis del opioide, añadir un psicoestimulante o finalmente valorar rotar el fármaco opioide. Pueden ocurrir otros síntomas ocasionales, como trastornos cognitivos, cefalea, mioclonías, alucinaciones o delirios (especialmente, con dosis elevadas, en tratamientos crónicos o cuando se asocia a otros fármacos anticolinérgicos); esta toxicidad suele ser más grave (95). El tratamiento requiere aumentar la hidratación y la rotación de opioide.
- Otras toxicidades frecuentes: Por el efecto colinérgico que presenta la morfina, suele producir xerostomía, inhibición de la tos o sudoración, entre otros. Suelen presentarse en grado leve y no requieren de tratamiento, pero si se presentan en mayor grado y no son tolerables, son útiles los corticoides o los anticolinérgicos.

Dichas toxicidades en grado moderado o severo son mucho menos frecuentes, pero se puede observar:

- Toxicidad gastrointestinal grave:
  - Náuseas o vómitos severos, incoercibles: No responden a tratamiento pautado. Requieren de tratamiento iv y habitualmente de ingreso hospitalario.
  - Estreñimiento pertinaz: No responde a tratamiento previo pautado. Se puede valorar el tratamiento con bromuro de metilnaltrexona subcutánea o naloxegol (antagonistas opioides), ya que de esta forma se inhibe la acción de la morfina a nivel intestinal.
- Neurotoxicidad grave: Se puede desarrollar fallo cognitivo, tendencia a la somnolencia importante con depresión respiratoria, alucinaciones, convulsiones o mioclonías graves intratables. La depresión respiratoria potencialmente es el efecto secundario más grave. Para revertir esta toxicidad puede ser útil administrar un antagonista opioide como la naloxona

especialmente en la depresión respiratoria, los psicoestimulantes y neurolépticos en el fallo cognitivo y el clonazepam en las mioclonías.

Otras toxicidades menos frecuentes que se pueden evidenciar tanto de grado leve a severo son (15,17):

- Toxicidad dermatológica: El más frecuente es el prurito, secundario a la capacidad de la morfina de liberar histamina de los tejidos periféricos (puede ser debido a una estimulación de los receptores opioides centrales), y puede ser aliviado por la naloxona (antagonista opioide), antihistamínicos H1 o rotación de opioide. También puede observarse sudoración.
- Toxicidad renal: El más frecuente suele ser la retención urinaria (que como el íleo paralítico) se produce por un aumento del tono muscular del esfínter vesical junto a una inhibición de la respuesta refleja a la micción. Especialmente se observan en pacientes que también toman otros fármacos anticolinérgicos.
- Toxicidad sobre el aparato reproductor: Disminución de la libido y amenorrea.

El cambio de opioide se planteará si los efectos secundarios son intolerables, no se obtiene el efecto deseado (no eficacia en mejoría del dolor), o cuando exista intolerancia a la vía oral (85,88). Al realizar el cambio de un opioide por otro se debe evaluar regularmente la eficacia y efectos secundarios del nuevo opioide, y utilizar dosis equianalgésicas, en función de eficacia y toxicidad (85).

### **Fentanilo**

Es un opioide sintético derivado de la morfina, agonista puro, que actúa sobretodo sobre los receptores  $\mu$ . Tiene las mismas indicaciones que la morfina como opioide potente. Es lipofílico, por lo que debido a su solubilidad en lípidos permite una penetración más rápida de la BHE (92), y además es 100 veces más potente que la morfina (86,92). En la actualidad se puede administrar por vía transdérmica con liberación controlada (parche), intravenosa o transmucosa/nasal para tratar el dolor irruptivo. Si su aplicación es transdérmica requiere de unas 10-15 horas para alcanzar el nivel de analgesia, y es de especial utilidad cuando no es posible administrar un fármaco vía oral (33). Es metabolizado a nivel hepático y en la mucosa intestinal como norfentanilo mediante la CYP3A4 (88), pero no tiene metabolitos activos, por lo que no requiere de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Presenta menos hipotensión y pérdida de liberación de histamina que la morfina (92).

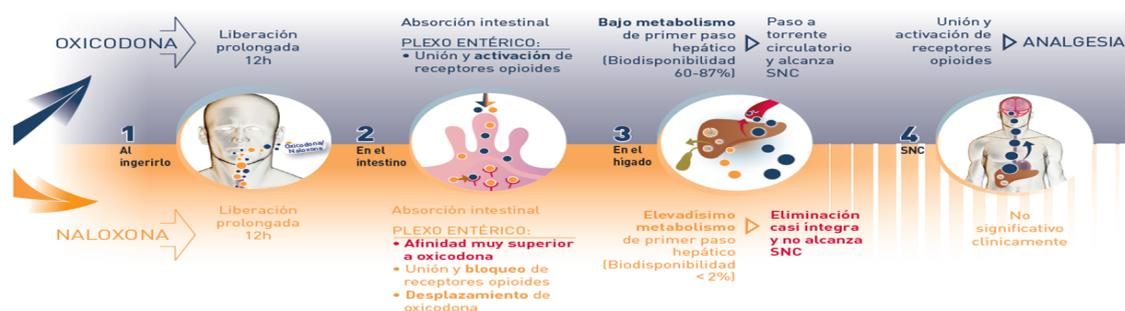
### **Metadona**

Es un fármaco sintético y agonista con afinidad para los receptores  $\mu$  y  $\delta$ , además de un potente antagonista del receptor NMDA (88). Como mecanismo de acción también es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, por lo que es útil en el tratamiento del dolor neuropático

(88). Es un fármaco lipofílico, por lo que atraviesa con facilidad la BHE, y se acumula en la grasa (86). Presenta una biodisponibilidad del 70-90%, se metaboliza a nivel hepático (CYP3A4, CYP1A2 y CYP2D6) (88), y tiene un efecto analgésico de 8h. Tiene una vida media larga e impredecible, aunque habitualmente tiene una vida media superior a 15 horas con riesgo de toxicidad por acumulación. Se presenta para administración oral, rectal, subcutánea o parenteral.

## Oxicodona

Es un fármaco derivado sintético de la tebaína, análogo estructural de la codeína (33). Es un agonista puro y presenta afinidad por los tres receptores ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ). La acción analgésica que presenta sobre los receptores  $\kappa$ , hace que sea un fármaco eficaz para el tratamiento del dolor visceral y especialmente del neuropático. La oxicodona es más lipofílica que la morfina pero menos que el fentanilo (88). Tiene una potencia 1,5-2 veces mayor que la morfina y se presenta en comprimidos de liberación retardada y también de liberación inmediata. Estos comprimidos no deben romperse ni triturarse ni masticarse. Tiene una biodisponibilidad a la vía oral muy elevada (50-80%) y se metaboliza a nivel hepático mediante la vía del CYP3A4 a noroxicodona, y mediante la vía CYP2D6 a oximorfona (86,88). Como dato a destacar, la oxicodona obtiene un 87% de respuestas en pacientes con analgesia insuficiente con morfina. Se ha comercializado un compuesto formado por oxicodona y por naloxona, para mejorar de forma concomitante los efectos adversos del opioide agonista. Esta combinación está fundamentada en que la biodisponibilidad de la oxicodona es elevada, mientras que la de la naloxona es muy baja (3%) y además sufre un intenso primer paso hepático, por lo que permite a la naloxona revertir el estreñimiento inducido por la oxicodona sin revertir la analgesia (figura 12) (19,80).



**Figura 12.** Mecanismo de acción del compuesto formado por oxicodona y naloxona

## Buprenorfina

Es un opioide de acción central. Actúa como un agonista parcial potente de los receptores  $\mu$ , agonista parcial débil de los receptores  $\delta$  y antagonista de los receptores  $\kappa$ . Todo ello hace que presente techo terapéutico (86). Se le atribuye un efecto antihiperálgico, relacionado con su acción sobre el receptor  $\kappa$ . Tiene una potencia analgésica entre 25-50 veces mayor que la morfina (88). Su forma de presentación y administración es de liberación controlada, vía transdérmica (parches), pero también

se puede administrar sublingual, subcutánea o parenteral a pesar de que actualmente únicamente se utiliza la vía transdérmica (88). Su intoxicación se revierte con dificultad con naloxona.

### Tapentadol

Es un analgésico de acción central que produce una potente analgesia mediante un mecanismo dual, una acción agonista sobre los receptores opioides  $\mu$  y la inhibición de la recaptación de noradrenalina (NRI). En nuestro país se halla comercializada la formulación retard que permite su administración cada 12 h. Tiene una potencia 2-3 veces menor a la morfina, pero es un opioide efectivo para tratar de forma dual el dolor nociceptivo y el neuropático. Su biodisponibilidad es de un 32%, uniéndose un 20% a las proteínas plasmáticas, es metabolizado en el hígado mediante glucuronización sin metabolitos activos y es excretado el 99% vía renal (86,88). Su semivida de eliminación es de 5-6 horas, por lo tanto, la vida media de eliminación sería menos de 24h (86).

### Hidromorfona

Se trata de un fármaco derivado semisintético de la morfina. Es un agonista puro, especialmente de receptores  $\mu$ , y en menor medida  $\delta$ . Tiene una potencia 5-10 veces mayor a la morfina (92). Puede ser administrada por diferentes vías (oral, parenteral, rectal, subcutánea y epidural). Su administración oral (cada 24h) es muy cómoda. Presenta un sistema de liberación diferente al resto de opioides, utiliza el sistema push-pull (figura 13).

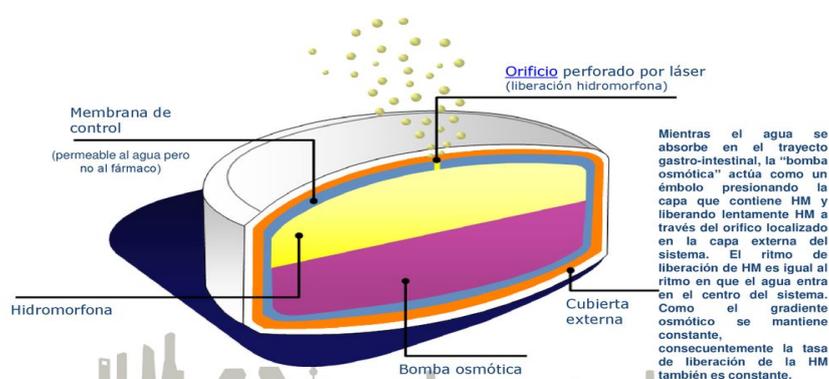


Figura 13. Sistema de liberación de la hidromorfona

Tiene una biodisponibilidad más baja que las anteriores (es del 60% aproximadamente), y se metaboliza también a nivel hepático por el CYP450 (CYP2D6) siendo sus principales metabolitos la M3G, hidrocodona, dihidromorfina y la dihidroisomorfina. Su excreción es renal (86).

#### 1.2.4.4.- Coadyuvantes

Fármacos cuya indicación primaria no es el dolor pero que pueden tener efecto analgésico en determinadas situaciones o ayudar al control de otros síntomas que potencian el dolor (como: ansiedad,

insomnio, depresión, psicosis, neuralgia...) (98). El tratamiento que se puede utilizar como coadyuvante, puede ser variado. Algunos ejemplos son los antidepresivos tricíclicos y no tricíclicos, ansiolíticos, corticoides, neurolépticos, anticonvulsivos, anestésicos, baclofén o bifosfonatos (33).

### **1.3.- VARIABILIDAD DE RESPUESTA AL DOLOR Y DE TOLERANCIA A ANALGÉSICOS OPIOIDES**

#### **1.3.1.- Variabilidad genética**

Estudios realizados en los últimos 50 años han confirmado que existen grandes diferencias individuales en la sensibilidad y tolerancia a la sensación dolorosa, así como en la respuesta, tolerancia y efectos secundarios de los fármacos analgésicos. Actualmente podemos justificar estas variaciones fenotípicas como el reflejo de diferencias a nivel genético (31), que implican diferencias individuales en la modulación de la respuesta a estímulos dolorosos.

La farmacogenética es la rama de la farmacogenómica (disciplina que se ocupa del estudio de las variaciones en el ADN [ácido desoxirribonucleico] y ARN [ácido ribonucleico] para desarrollar nuevas vías de tratamiento) que se ocupa de explicar la variabilidad en la respuesta a los fármacos en relación con variaciones en la secuencia en el ADN de cada individuo (99). Existen dos aproximaciones experimentales para estudiar la implicación del genotipo en la respuesta al estímulo doloroso: los estudios de ligamiento y los estudios de asociación (1,31)

Los **estudios de ligamiento** analizan los patrones de herencia de cada uno de los genes candidatos. Analizan secuencias variables de diferentes regiones del genoma. Para realizar este tipo de estudios se requiere un fenotipo muy definido y la existencia de familias con muchos integrantes, motivo por el que la mayoría de los estudios de ligamiento relacionados con el dolor se han realizado en síndromes con componente doloroso y sobretodo en pacientes con migraña. Hasta el momento, se han asociado mutaciones en el gen *TRKA* con el síndrome de insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA) y en el gen *CACNL1A4* con la migraña hemipléjica familiar (FHM), entre otros (31). Los **estudios de asociación** comparan las frecuencias alélicas de los genes candidatos en poblaciones con diferentes fenotipos, es decir, analizan la posible relación entre variantes génicas presentes en la población (polimorfismos genéticos) y diferentes entidades nosológicas. Estos estudios son posibles debido a la gran variabilidad del genoma humano, tal y como pone de manifiesto el elevado número de variantes genéticas que se han descrito en los últimos años.

Estas variaciones pueden localizarse tanto en regiones no codificantes como codificantes; en el primer caso permiten asociar regiones genómicas con determinados fenotipos y, a partir de esta observación inicial, definir posibles genes candidatos con los que realizar estudios de ligamiento.

#### 1.3.1.1- Polimorfismos genéticos

Un polimorfismo genético es una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población. Aquellos polimorfismos que afectan a la secuencia codificante o reguladora y que producen cambios importantes en la estructura de la proteína o en el mecanismo de regulación de la expresión, pueden traducirse en diferentes fenotipos (color de los ojos o de la piel).

Un polimorfismo puede consistir en la sustitución de una base nitrogenada o puede ser más complicado, por ejemplo, la repetición de una secuencia determinada de ADN, donde un porcentaje de individuos tenga un determinado número de copias de una determinada secuencia. Un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP: *single nucleotide polymorphism*) es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base: adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G) de una secuencia del genoma, aunque se pueden considerar como SNP también cambios de unos pocos nucleótidos y pequeñas inserciones y deleciones (*indels*), siendo entonces más adecuado el término polimorfismo de nucleótido simple.

Los SNPs son las variaciones más frecuentes y representan el 90% de todas las variaciones del genoma humano. Se ha estimado una frecuencia de un SNP por cada 1.250 pares de bases, lo que supone aproximadamente un millón de SNPs que se encuentran en el genoma. Los cambios muy poco frecuentes (<1%) en la secuencia de bases en el ADN no se consideran polimorfismos, sino mutaciones. La baja frecuencia de una variación genética en una población suele indicar que dicha alteración produce un efecto deletéreo en la proteína resultante que, en consecuencia, se selecciona negativamente.

#### 1.3.1.2- Variantes génicas posiblemente asociadas con la respuesta al dolor y/o tolerancia a la morfina

Los genes candidatos a los estudios de asociación genética son los implicados en la síntesis, transporte y función de las proteínas implicadas en las diferentes etapas de la transmisión de la sensación dolorosa (1). A continuación, se describen algunas de las variantes génicas más estudiadas.

### **Interleucinas**

Las interleucinas son proteínas producidas principalmente por células linfomonocitarias que intervienen en la regulación de los procesos inflamatorios, por lo que se han estudiado especialmente en relación con el dolor de tipo inflamatorio.

Las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y las interleucinas IL1 $\beta$ , IL6 e IL8, aumentan la actividad de las vías nociceptivas (100). Además, estas sustancias pueden causar sensibilización indirecta por la liberación de otras citocinas y mediadores de hiperalgesia como el glutamato o la COX2. El gen de la IL6 presenta un polimorfismo en la posición -174G/C que se ha asociado con variaciones en los niveles de dicha citosina (101). Y el SNP -251T>A del gen de la IL8 se ha asociado significativamente con un mayor riesgo de presentar DO en pacientes con cáncer de páncreas (los pacientes con genotipo AA tienen menor riesgo de desarrollar este dolor) (102). Las citocinas antiinflamatorias IL4, IL10 e IL13 son liberadas durante la inflamación y pueden inhibir la liberación de las citocinas proinflamatorias y disminuir la expresión de la COX2. Se han descrito polimorfismos en los genes que codifican estas interleucinas, pero hasta el momento no se ha confirmado su posible asociación con el dolor.

### Receptor de capsaicina

El receptor de la capsaicina está implicado en la transmisión de la sensación dolorosa. Los capsaicinoides y los capsinoides actúan sobre los TRPV1, localizados en las terminaciones de fibras nerviosas mediadoras del dolor. La capsaicina es un agonista de estos receptores y afecta principalmente a las fibras amielínicas de tipo C influyendo en la liberación, la síntesis y el transporte de la sustancia P, ya que la interacción de estas sustancias con el receptor provoca la liberación de la sustancia P aumentando la sensibilidad al calor y la presión originando una sensación dolorosa de quemazón. Sin embargo, la aplicación repetitiva de la capsaicina (de forma tópica, sobre estos receptores a nivel de la piel) induce la disminución de este neuropéptido en la sangre alterando así el mecanismo de percepción del dolor por lo que el receptor comienza un estado refractario llamado desensibilización y se vuelve insensible a él (103–105).

Los SNPs más conocidos de TRPV1 (I585V, P91S, H317H, M315I y T469I) parecen influir sobre la escala de catastrofismo y la reducción en la escala EVA tras el tratamiento con capsaicina, según algunos estudios (106). El polimorfismo T469I, relacionado comúnmente con un aumento en la función del receptor TRPV1, se ha asociado a un menor valor en la escala de catastrofismo y a una mayor reducción en la escala EVA tras el tratamiento con capsaicina al 8% y por tanto una mayor respuesta al tratamiento (106). Durante los últimos años se están realizando más estudios y análisis para confirmar la asociación entre algún polimorfismo de TRPV1 con presentar diferencias en la susceptibilidad al dolor (1,31).

### Sistema opioide

El sistema opioide desempeña un papel central en el control de la sensación dolorosa. El receptor opioide  $\mu$  (MOR,  *$\mu$ -opioid receptor*), es responsable de muchas acciones de los opioides, como la

euforia, analgesia, y dependencia a ellos (107,108), ya que es diana principal de moléculas opioides (109). Este receptor es codificado por el gen *OPRM1*. Han sido identificadas más de 300 variantes genéticas de *OPRM1* (110,111), y se ha observado, por ejemplo, que ratones *knockout* del gen *OPRM1* carecen de analgesia inducida por morfina, incluso en presencia de receptores  $\delta$  y  $\kappa$  intactos (112).

Uno de los SNP del gen *OPRM1* más analizados es el A118G (ver apartado 1.3.1.3). Tiene una frecuencia del 11-17% en la población caucásica. Este cambio se traduce en la sustitución del aminoácido asparragina (Asn) por ácido aspártico o aspartato (Asp) en la posición 40 de la proteína (Asn40Asp). Varios estudios señalan que el receptor MOR con la variante Asp40 presenta una afinidad por las  $\beta$ -endorfinas hasta tres veces mayor, provocando un descenso en la percepción de la intensidad del dolor y menor respuesta cortical al estímulo doloroso (113–118). Otro estudio demostró estos mismos resultados, ya que confirmó de forma estadísticamente significativa que los portadores del genotipo nativo 118-AA *OPRM1* requirieron una dosis de morfina diaria menor que los pacientes no portadores de dicho genotipo (109). Existe un estudio en el que dicha variante se asociaba con una reducción de la expresión del receptor (119). Sin embargo, otros estudios muestran resultados contrarios y que este cambio no tiene consecuencias en distintas líneas celulares (120).

También se han descrito variaciones en la secuencia de los genes que codifican para el receptor opioide kappa (KOR) y delta (DOR) que pueden ser analizadas en estudios de asociación (114):

- KOR: Es codificado por el gen *OPRK1*. El SNP 36G>T en el exón 2, se ha asociado con la tendencia al abuso de sustancias favoreciendo la dependencia a la heroína (115).
- DOR: Es codificado por el gen *OPRD1*. Parece ser que en portadores varones del SNP 80T>G, la intensidad de dolor por calor fue casi de 1 vez menor frente a heterocigotos. En cambio, mujeres homocigotas para el SNP 921T>C presentaron 1.14 veces un dolor más intenso. Dichos resultados no pudieron ser reproducidos por otros investigadores (115).

### Sistema catecolaminérgico

Algunos de los neurotransmisores más relevantes son las tres principales catecolaminas conocidas: la dopamina, la adrenalina y la noradrenalina (117). La dopamina, ha sido la más investigada. Se conocen cinco receptores de dopamina diferentes (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 y DRD5). El estudio de un SNP en la región no codificante del gen *DRD2*, ha mostrado que el alelo DRD2-A1 se asocia con una menor disponibilidad de los receptores de dopamina. Se han encontrado asociaciones entre este SNP y el desarrollo de migraña (121). Parece que otro SNP, el C957T del gen *DRD2*, puede tener efectos diferentes en la neurotransmisión dopaminérgica (122). También se ha estudiado el SNP 1192C>T, que se ha asociado a una tasa más elevada de no respondedores a metadona en los portadores del tipo

salvaje (alelo C) (115). En sujetos con la variante 1174C>T los requerimientos de dosis fueron significativamente mayores (123).

Genes implicados en el metabolismo de las catecolaminas como la monoaminoxidasa (MAO-A y MAO-B), la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la dopamina  $\beta$ -hidroxilasa (DBH) podrían estar asociados también con diferencias en la percepción de la sensación dolorosa (124). La COMT es una enzima codificada por el gen *COMT*. La presencia del genotipo Met/Met (AA) del SNP Val158Met del gen *COMT* (ver apartado 1.3.1.3) se ha asociado con una reducción en la actividad enzimática y un aumento de la intensidad del dolor de 1,15 veces de forma secundaria (objetivado en voluntarios sanos) (61,115,125), suponiendo un mayor requerimiento de dosis de morfina en estos sujetos, a pesar de que otros autores explican lo contrario (125–127) debido al aumento de la densidad de receptores  $\mu$  que experimentan. Se ha descrito una asociación entre este SNP y los niveles de receptores OPRM (128,129) así como con la susceptibilidad a padecer migrañas (129). Otro estudio investigó la relación entre diferentes SNPs de la COMT (rs165722, rs4680, rs4633) y la toxicidad a la morfina, y se confirmó que estos SNPs podían influir en el hecho de presentar náuseas y vómitos de forma secundaria al tratamiento opiáceo (130).

### Sistema serotoninérgico

Existen varios subtipos de receptores, presinápticos y postsinápticos, que interactúan con la serotonina. El análisis de la región promotora del gen que codifica el transportador de la serotonina describió un SNP 5-HTTLPR que da lugar a un alelo largo (L) y otro corto (S). El alelo S codifica para una proteína que es dos veces menos activa. Se ha encontrado asociación entre este polimorfismo y la susceptibilidad a desarrollar migraña (131). El estudio de las variaciones alélicas en estos genes podría aportar mayor información sobre su implicación en la variabilidad de la respuesta al dolor.

### Sistema aminoacidérgico

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC. Actúa a nivel postsináptico sobre los receptores GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> y GABA<sub>C</sub> y la inhibición del estímulo nervioso es posible gracias a los transportadores GABA que se encargan de recaptar, desde las terminales presinápticas, al neurotransmisor. El transportador GABA es el principal regulador de la duración e intensidad de la acción GABAérgica. Se han descrito cuatro transportadores GABA (GAT1, GAT2, GAT3 y GAT4) y se los ha relacionado con el desarrollo de hiperalgesia. Las alteraciones de los receptores GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub> afectan a la sensibilidad al dolor (132,133). El receptor GABA<sub>B</sub> presenta varios polimorfismos, uno de ellos localizado en el exón 7 que afecta a la unión del receptor con el ligando y por lo tanto a la transmisión del impulso nervioso (134).

## Factores de transcripción

El gen *DREAM* codifica un factor de transcripción que regula la expresión del gen de la prodinorfina, por lo que la proteína resultante (Dream) actúa suprimiendo la expresión de la prodinorfina en las neuronas de la médula espinal (31,135). Al controlar de este modo los niveles de activación de los receptores opioides  $\kappa$ , *DREAM* podría estar regulando la transmisión del dolor. Algunos estudios apuntan a que la ausencia de este gen provoca una disminución en las respuestas al dolor (sobre todo neuropático e inflamatorio) en modelos animales (136), por ello, la expresión “no *DREAM*, no pain”.

STAT6 es otro factor de transcripción que puede alterar la expresión del gen del receptor  $\mu$ . Se conoce que el gen *STAT6* es altamente polimórfico y se desarrollaron ensayos para estudiar 24 SNPs que habían sido validados en bases de datos previas. Siete de éstos eran polimórficos en la población caucásica. Para STAT6, hubo un mayor transporte del alelo T variante en -1714 y una diferencia significativa en las frecuencias alélicas en el SNP 9065 C/T en el intrón 16. Es importante validar este hallazgo en un grupo separado de pacientes y considerar estudios funcionales para determinar si estos SNPs, o alguno relacionado con ellos, es importante y puede afectar la respuesta a la morfina (91).

## Sintasa de óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es uno de los neurotransmisores más abundantes en los procesos de regulación del estímulo nociceptivo (137). La estimulación de las neuronas nociceptivas aferentes produce la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y desencadena la producción de NO a nivel de la médula espinal. La enzima encargada de sintetizar el NO es la óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe) y algunos estudios han demostrado que el tratamiento con inhibidores selectivos de la NOSe produce analgesia para el dolor neuropático e inflamatorio (138). En la actualidad son tres los SNP más estudiados (Glu298Asp, intrón-4 y -786T>C) en el gen *NOS3* (gen que codifica para la enzima NOSe), pero han sido asociados de forma inconsistente con enfermedades cardiovasculares (ECV) y no con el dolor (139). Se requieren de más investigaciones sobre la enzima NOS.

## Proteína de la $\beta$ -arrestina2

La  $\beta$ -arrestina 2 es una proteína intracelular codificada en humanos por el gen *ARRB2* que se ha implicado en la regulación de varias funciones celulares básicas, incluida la regulación del ciclo celular, la migración celular y la señalización apoptótica (140). Forma parte de una familia de proteínas (la familia de las arrestinas) que participan en la desensibilización mediada por agonistas de los receptores acoplados a proteínas G, causando un apagamiento específico de la respuesta celular a estímulos como hormonas, neurotransmisores o señales sensoriales (141–143), además de actuar en la señalización celular (144,145). La  $\beta$ -arrestina2, igual que la  $\beta$ -arrestina1, fue identificada al

demostrar su capacidad para inhibir la función de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos en ensayos *in vitro*. El gen *ARRB2* se expresa en múltiples tejidos y órganos, pero especialmente tiene un alto nivel de expresión a nivel cerebral. Se ha demostrado que tiene un papel en la regulación del MOR a nivel del SNC (142).

El SNP más estudiado y conocido es el C8622T, que podría contribuir a la variabilidad interindividual en la deshabituación con metadona y en la respuesta a opioides (parece que pacientes homocigotos TT muestran peor respuesta a los opioides) (146).

### Genes implicados en el metabolismo de fármacos y estudios de farmacogenética

El estudio de los genes que codifican proteínas implicadas en la transmisión de la sensación dolorosa es de gran interés, y junto a los estudios de farmacogenética, probablemente se pueda explicar la variabilidad genética observada y la variabilidad en la respuesta a un fármaco determinado (109).

La metabolización de fármacos suele tener lugar en el hígado y se produce en, al menos, dos etapas (figura 14). En la etapa inicial se altera la estructura química de esa molécula, consistente en reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis y descarboxilación. Al modificar la molécula, el resultado va a ser un metabolito derivado del fármaco. En una segunda etapa, denominada fase de conjugación, el fármaco o el metabolito procedente de la fase anterior se acopla a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre se inactiva el fármaco y se facilita su excreción al transformarse en una molécula soluble. Pero hay que recordar que en ocasiones la conjugación puede activar al fármaco.



**Figura 14.** Procesos metabólicos implicados en la metabolización de fármacos (extraída de (31))

Las variaciones genéticas entre individuos de una misma población han demostrado ser los causantes de una gran variedad de respuestas a fármacos. Una de las variaciones más estudiadas es la del gen que codifica para la enzima citocromo P450 2D6 (isoenzima CYP2D6), debido a que esta isoenzima metaboliza una muy larga lista de fármacos entre los que destacan algunos derivados de la morfina (por ejemplo, es la encargada de convertir la codeína en morfina mediante un proceso de O-

desmetilación) (147). Los SNPs que se presentan en el gen *CYP2D6* tienen como resultado cambios en la metabolización de grupos de fármacos que tienen como vía de metabolización la *CYP2D6* y con ello puede cambiar tanto la efectividad como la frecuencia de reacciones adversas y/o toxicidad (147), aunque, según otro estudio, los genotipos *CYP2D6* parece que no influyen en el control del dolor, en los efectos adversos, como las náuseas y la sedación, o en el riesgo de insuficiencia cognitiva (148).

En el caso de los fármacos opioides, entre un 10-30 % de los pacientes no responden al tratamiento, ya sea por pérdida del efecto analgésico o por la aparición de reacciones adversas (91,127,149,150). Los estudios preclínicos y clínicos sugieren que la eficacia de los opioides está relacionada con la variabilidad genética (151). Se han realizado diferentes estudios al respecto, uno de ellos es una investigación en la que se analizaron SNPs en genes con una supuesta influencia en los mecanismos opioides en 2294 pacientes. Ninguno de los 112 SNPs en los 25 genes candidatos (*OPRM1*, *OPRD1*, *OPRK1*, *ARRB2*, *GNAZ*, *HINT1*, *STAT6*, *ABCBI*, *COMT*, *HRH1*, *ADRA2A*, *MC1R*, *TACR1*, *GCHI*, *DRD2*, *DRD3*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR2A*, *HTR3C*, *HTR3D*, *HTR3E*, *HTR1*, o *CNR1*) mostró asociaciones significativas con la dosis de opioides. De acuerdo con estos hallazgos, el uso de análisis farmacogenéticos para los SNPs evaluados para guiar el tratamiento con opioides sigue sin estar claro (152). Es necesario realizar más estudios sobre genes implicados en el metabolismo de los fármacos empleados en analgesia para poder definir subgrupos de individuos con diferentes respuestas a los fármacos, y así permitir realizar un tratamiento más efectivo.

### 1.3.1.3. Polimorfismos en genes de especial interés

Dados los diversos mecanismos de nocicepción y la naturaleza multigénica del dolor, se requiere avanzar en su análisis con el fin comprender el sustrato genético de los factores biológicos que influyen en la respuesta y tolerancia al tratamiento analgésico con fármacos opioides (115). Con todo lo explicado previamente, es de especial interés remarcar cuatro SNPs, ya que son los cuatro SNPs objeto de estudio del presente trabajo, por su relación, directa o indirecta, con el dolor y su tratamiento (en cuanto a respuesta y toxicidad a la morfina). Se detallan a continuación.

#### **Gen *OPRM1***

*OPRM1* es el gen que codifica para el receptor opioide  $\mu$ , que es un receptor de membrana acoplado a proteína G. A pesar de ser un gen altamente polimórfico, la gran mayoría de trabajos han estudiado un único SNP en el campo del dolor, el **A118G (rs1799971)** que consiste en un cambio del nucleótido A (adenina) por G (guanina) en la posición 118 del exón 1. Este cambio aminoácido está relacionado con una diferencia en la eficacia y toxicidad de los opioides, ya que parece que influye en la afinidad de la unión del metabolito de la morfina hacia el receptor  $\mu$ -opioide provocando una disminución de esta afinidad que, a su vez, parece estar relacionada con una menor respuesta analgésica y un mayor

riesgo de toxicidad secundaria (118,126,152–160). Según datos disponibles en la literatura, si el genotipo presente es AG o GG, ese paciente requerirá de dosis más elevadas de morfina para obtener el efecto analgésico deseado (102,161,162).

### Gen *ARRB2*

El gen *ARRB2* codifica para la proteína  $\beta$ -arrestina 2, proteína intracelular implicada en varios puntos de la regulación del receptor  $\mu$  opioide, como son el control de la fosforilación del receptor y su desensibilización e internalización. El SNP **C8622T (rs1045280)** es el más relacionado con la respuesta a opioides, y está localizado en el exón 11. Presenta un cambio de C>T en la posición 8622 sin provocar un cambio de aminoácido. Los pacientes que presentan el genotipo TT parece que presentan peor respuesta a la morfina, pero si el genotipo contiene una C, parece indicar mayor efectividad de la morfina por lo que no se requieren dosis muy elevadas para presentar un buen control analgésico (91,163,164). Son resultados que requieren de más estudio para ser confirmados, ya que existen otros estudios que muestran resultados contrarios (142–144,158,160,161).

### Gen *STAT6*

El gen *STAT6* codifica para el factor de transcripción STAT6 (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) que está implicado en la regulación de la expresión del gen OPRM1. Forma parte de un grupo de proteínas que actúan principalmente como transductoras de señales y activadoras de la transcripción; además de participar en procesos de proliferación, inmunidad, apoptosis, y diferenciación celular. El gen que codifica para STAT6 es altamente polimórfico, y la mayoría de sus SNPs se encuentran en intrones y regiones no codificantes. El SNP **C9065T (rs841718)** en el intrón 16, es el SNP más relacionado con el dolor, produciendo un descenso en la regulación del gen OPRM1, provocando una peor respuesta analgésica a los opiáceos, lo que sugiere una necesidad de mayor dosis de opioides (91,162,163). Actualmente se describen resultados controvertidos al respecto, ya que también hay investigaciones existentes que informan de lo contrario, aumento en su regulación, provocando aumento en la expresión del receptor  $\mu$  opioide.

### Gen *COMT*

La enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) está codificada por el gen *COMT*. Es una enzima que inactiva la dopamina, adrenalina y noradrenalina en el SNC (126,163), degrada las catecolaminas, y tiene acción moduladora de los neurotransmisores a nivel cerebral. El SNP **Val158Met o G472A (rs4680)** en el exón 4, que induce un cambio de valina (Val) por metionina (Met) en el codón 158, provoca cambios importantes en la actividad de COMT, objetivando que los pacientes portadores del genotipo Met/Met (472AA) tienen una percepción mayor del dolor (61,124–126,165,166), lo que haría

suponer necesidad de mayor dosis de morfina. Este genotipo Met/Met (AA) se asocia a una reducción de 3-4 veces la actividad de la enzima, a una reducción de la degradación de las catecolaminas (115), a un aumento de la intensidad del dolor de 1,15 veces (115), además de a un aumento de la densidad de receptores  $\mu$  (125,162). Otros estudios también informan que los sujetos homocigotos AA presentan aumento de la sensibilidad dolorosa, pero explican que éstos sujetos podrían requerir menores dosis de opioides, dado que asocian un aumento de la densidad de receptores opioides  $\mu$  que podría resultar en una mejora de la eficacia de opioides endógenos y exógenos (125–127). Todos estos datos plantean la hipótesis de que realmente dicho SNP pueda influir en la sensibilidad a la morfina, por lo que a pesar de tener una acción indirecta sobre las vías nociceptivas, puede tener un papel importante en este campo (126,152,154–156,163,167). Respecto a la toxicidad parece que pacientes portadores del alelo G presentan menos síntomas secundarios a los opioides, y los que llevan el alelo A tienen un aumento en la incidencia de náuseas y vómitos (130).

### **1.3.2.- Variabilidad subjetiva**

Además de la variabilidad genética, pueden coexistir otros tipos de variabilidad, como la subjetiva, que aumentan la complejidad en las diferentes respuestas y tolerancia a la morfina. Existe un componente de subjetividad en la percepción del dolor cuyos mecanismos bioquímicos son desconocidos y dificultan la comprensión del dolor. Los pacientes viven y expresan su dolor como síntesis de la modulación producida por las múltiples dimensiones del ser humano (tabla 8) (19).

<b>-D. Fisiológica</b>	localización inicio duración...	<b>-D. Cognitiva</b>	significado autógeno afrentamiento...
<b>-D. Sensorial</b>	intensidad calidad patrón...	<b>-D. Comportamental</b>	comunicación actividad física dormir...
<b>-D. Afectiva</b>	estado de ánimo ansiedad depresión...	<b>-D. Socio-cultural</b>	responsabilidad actitudes creencias...

**Tabla 8.** Dimensiones de la experiencia dolorosa (extraída de (19))

Es importante contemplar que existen factores que modificarán la percepción del dolor (tabla 9) y es conocido que estos elementos pueden ser clave en su manejo. Otras variables como la función cognitiva, el comportamiento adictivo, la edad, el diagnóstico y la progresión del tumor primario están relacionados también con la complejidad de la condición de dolor y pueden cambiar las características del dolor y su respuesta al tratamiento (30). Reconocer los impactos psicológicos del dolor es vital para brindar una atención integral al paciente (168). Según la OMS, es necesario proporcionar un enfoque holístico de la atención, que incluya la consideración de componentes sensoriales, fisiológicos, cognitivos, afectivos, conductuales y espirituales del sujeto (figura 15) (39,67).

Disminuyen el umbral	Aumentan el umbral
malestar	control de otros síntomas
insomnio	sueño
fatiga	reposo
ansiedad	simpatía
miedo	comprensión
enfado	solidaridad
tristeza	distracción
depresión	reducción de la ansiedad
aburrimiento	mejora del estado de ánimo
introversión	analgésicos
aislamiento mental	ansiolíticos
	antidepresivos

**Tabla 9.** Factores que modifican la percepción del dolor (extraída de (19))



**Figura 15.** Modelo biopsicosocial del dolor crónico (extraída de (9))

La ANA reconoce varios subtipos de respuestas psicológicas al estímulo doloroso, incluida la evitación del miedo y la catastrofización. La evitación del miedo ocurre cuando un paciente tiene temores irracionales de que las actividades provoquen más dolor; por lo tanto, se evitan las actividades, lo que aumenta la debilidad. La catastrofización ocurre cuando el paciente piensa en los peores resultados posibles; por lo tanto, limita las actividades y reporta altos niveles de dolor (168).

Se conocen una serie de variables psicológicas que contribuyen a percibir la experiencia del dolor de forma diferente de unos pacientes a otros. Estas variables incluyen la propia personalidad del paciente, el sufrimiento emocional con el que afronta el problema así como el ambiente social que le rodea. Todas estas variables, conllevan situaciones de ansiedad y depresión que con frecuencia se asocian a la clínica del dolor empeorando su control si no son tenidas en cuenta (9).

En la población oncológica con dolor es importante poner en práctica la ética, por lo que cuando un paciente expresa una queja por dolor, tiene una base orgánica, es decir, que existe una lesión física que contribuye a la sensación dolorosa. Ya hemos comentado que el dolor puramente psicógeno en los pacientes oncológicos es raro. Pero el dolor en el enfermo con cáncer adquiere un significado especial. A los temores que suele generar el diagnóstico de cáncer se añade el temor anticipado al dolor, con frecuencia asociado al temor a la muerte (desmoralizante y ansiógeno en sí mismo). Produce cambios profundos en el estado emocional y en el comportamiento de quien lo padece, cambios que aumentan el sufrimiento del paciente y de su familia (9). Por tanto, es lógico observar mayores niveles de depresión y ansiedad en pacientes oncológicos con dolor que en aquellos que no lo padecen (39). A menudo amigos y familiares tienden a distanciarse del paciente al verse enfrentados a su propia impotencia e incapacidad para ayudar al enfermo. A todo ello, se une el aislamiento que ya de por sí genera el dolor. Un paciente oncológico limitado por el dolor tiene inhibido su deseo de relacionarse y su capacidad para realizar determinado tipo de actividades (9). En la actualidad, aproximadamente el 25% de los pacientes con dolor oncológico presentan una depresión grave y su prevalencia alcanza casi el 80% de los pacientes con la enfermedad avanzada (9).

## ***2.- HIPÓTESIS***

---



## 2.- Hipótesis

El dolor oncológico es un importante problema de salud en la población, ya que la mayoría de los pacientes oncológicos van a presentar algún tipo de dolor a lo largo de su enfermedad, y a pesar de recibir tratamiento con morfina, fármaco de elección en este caso, la respuesta a dicho tratamiento es de un 60% aproximadamente. Además de esta variabilidad de respuesta, también se ha observado variabilidad en la tolerancia a ésta. Dado que el dolor impacta en la calidad de vida de nuestros pacientes, es de vital importancia y de gran interés encontrar marcadores de respuesta y/o toxicidad al tratamiento con morfina.

Esta diferencia en la respuesta y en la tolerancia a la morfina que presenta la población general podría ser secundaria, entre otras razones, a una variabilidad genética entre individuos, es decir, a la presencia de diferentes polimorfismos genéticos. Según la evidencia científica disponible los SNPs A118G en el gen *OPRM1*, C8622T en el gen *ARRB2*, C9065T en el gen *STAT6* y G472A en el gen *COMT*, se han relacionado de forma directa o indirecta con el tratamiento con opioides.

Es por todo ello que la hipótesis de esta tesis doctoral es que la diferencia en la respuesta y tolerancia a la morfina que presentan los pacientes oncológicos puede estar condicionada por el genotipo de estos cuatro polimorfismos.



### ***3.- OBJETIVOS***

---



## 3.- Objetivos

### **3.1.- OBJETIVO PRINCIPAL**

1.- Encontrar una base genética a la variabilidad interpaciente de respuesta y toxicidad a la morfina, en los pacientes con dolor oncológico intenso y de esta forma conseguir un tratamiento individualizado, intentando maximizar su eficacia y reducir su toxicidad.

### **3.2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Los objetivos secundarios son los siguientes:

1.- Estudiar la distribución de los distintos genotipos para los SNPs A118G en el gen *OPRM1*, C8622T en el gen *ARRB2*, C9065T en el gen *STAT6* y G472A en el gen *COMT* en la población normal y en una muestra de pacientes oncológicos con dolor susceptible de ser tratado con morfina.

2.- Para los polimorfismos indicados, estudiar la asociación estadística entre los diferentes genotipos y combinaciones de los mismos con la respuesta y con la tolerancia (toxicidad) a la morfina en pacientes con dolor oncológico severo tratados con este opioide.

3.- Estudiar la asociación estadística entre los genotipos de los polimorfismos indicados con otras variables, como son el tipo de dolor, el origen del dolor, el tipo de histología tumoral o la localización tumoral, entre otros.

4.- Demostrar que la selección del tratamiento en base al genotipado de los SNPs en los genes del *OPRM1*, *ARRB2*, *STAT6* y *COMT* es posible, y que además es un proceso rápido y eficaz, siendo beneficioso para los pacientes con dolor oncológico intenso.



## ***4.- METODOLOGIA***

---



## 4.- Metodología

### **4.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio experimental, no controlado y prospectivo, en el que el objetivo principal es encontrar una base genética que pueda explicar la variabilidad de respuesta y tolerancia a la morfina en pacientes oncológicos con dolor intenso. El presente estudio ha cumplido con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los aspectos éticos en la investigación médica en seres humanos, ratificada en la 52a Asamblea General de Edimburgo de 2000 (169) y con las guías de buena práctica clínica de la *International Council of Harmonisation* (ICH) (170).

El período de reclutamiento de pacientes se comprendió entre julio de 2009 y febrero de 2014. Los pacientes candidatos para participar debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (ver apartado 4.2). Tras ser debidamente informados de forma comprensible sobre en qué consistía el estudio y sus procedimientos, se les dejaba tiempo para pensarlo, y aquellos que aceptaron participar de forma voluntaria firmaron el consentimiento informado (CI) entregado por el equipo médico investigador (se les entregó una copia del mismo).

Una vez el paciente aceptaba ser incluido en el ensayo, se valoraba el dolor para poder clasificarlo y tipificarlo lo mejor posible (ver apartado 4.4), y se le realizaba también una extracción sanguínea para el análisis de los SNPs (ver apartado 4.5). El mismo día, tras dicha extracción, se iniciaba el tratamiento con sulfato de morfina (en algunos pacientes ingresados, cloruro de morfina), a dosis de 5-10 mg cada 12 horas (10-20 mg cada 12 horas en el caso de cloruro mórfico) en función de la intensidad del dolor (dosis inicial habitual en pacientes que nunca han recibido opioides mayores previamente) (88).

A las 72 horas desde el inicio de dicho tratamiento, se evaluaba la respuesta (ver apartado 4.6) y posible toxicidad al tratamiento valorando al paciente en la consulta. En el caso de que en esta valoración el paciente presentara fallo al tratamiento, se realizaba un cambio de actitud terapéutica:

- Si no existía eficacia (y no había toxicidad inaceptable) se procedía en primer lugar a aumento de la dosis
- Si el paciente presentaba efectos secundarios intolerables o intoxicación, se procedía a rotación del opioide, a criterio del médico.
- De forma paralela se valoraba la necesidad de uso de fármacos coadyuvantes para mejorar

el control del dolor o de fármacos para controlar los efectos secundarios de la morfina.

- Si el dolor basal estaba controlado, se valoraba también la existencia de DIO, y si éste estaba presente se iniciaba tratamiento con opioides de liberación inmediata.

Posteriormente, el paciente volvía a realizar seguimiento y tratamiento por su equipo médico habitual.

Todo este proceso, queda resumido en la siguiente figura (figura 16).

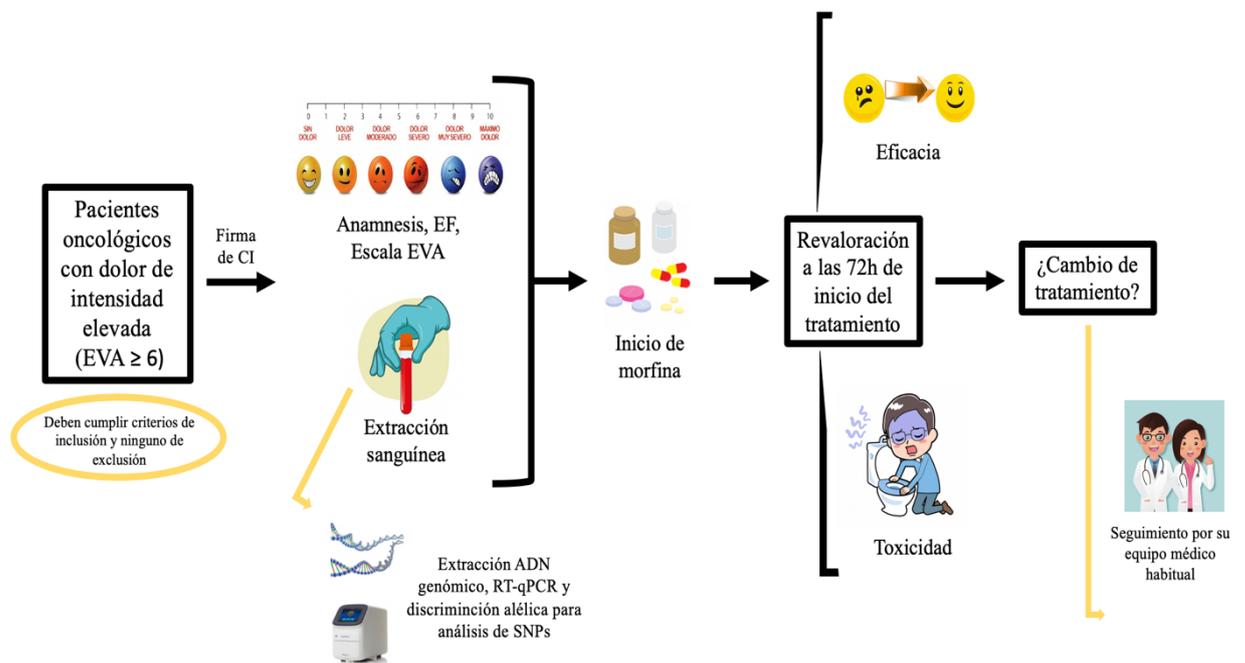


Figura 16. Diseño del estudio

## 4.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los pacientes debían de cumplir los siguientes criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

### Criterios de Inclusión:

- Consentimiento informado
- Edad igual o superior a 18 años
- Diagnóstico histológico de cáncer (histología con evidencia de malignidad)
- Dolor oncológico (a criterio del médico responsable del paciente)
- Elevada intensidad del dolor, dolor severo (escala EVA  $\geq 6$ )

- Ausencia de tratamiento previo con morfina u otro opioide mayor
- Ausencia de efectos secundarios por el uso de un opioide menor al entrar en el estudio
- No estar en situación de agonía o de últimos días

Criterios de Exclusión:

- No cumplir con alguno de los criterios de inclusión.

### **4.3.- CENTROS PARTICIPANTES**

El estudio se llevó a cabo en el ICO de Badalona, centro público y monográfico del cáncer. El ICO se encarga de la enfermedad oncológica de forma integral puesto que reúne dentro de la misma organización la prevención, la asistencia, la formación especializada y la investigación (171). El ICO Badalona trabaja de forma conjunta con el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (172), en Badalona también. Este centro, el HUGTIP, es un centro público, siendo hospital de referencia que presta asistencia sanitaria de alta complejidad para toda la población de su área de influencia (Barcelonés Norte y Maresme) e incluso ciudadanos de otros territorios catalanes en el caso de determinadas patologías para las que el hospital es centro de referencia (172).

El segundo centro involucrado y participante en este estudio es el IGTP, centro de investigación público situado en Badalona y que tiene como objetivo principal incrementar el conocimiento científico para, a continuación, transformarlo en una mejora en salud y en atención médica de los pacientes y de la comunidad. Está asociado al HUGTIP y al ICO Badalona, y está acreditado como centro de excelencia por el ISCIII (173).

### **4.4.- SELECCIÓN DE CASOS Y CONTROLES**

Durante el período de reclutamiento se incluyeron 62 pacientes de forma prospectiva en el ICO de Badalona. Todos ellos eran procedentes del área de influencia y referencia del HUGTIP e ICO Badalona. Los pacientes podían ser derivados directamente por cualquier servicio del HUGTIP o desde otros centros de atención sanitaria (como los centros de atención primaria de la zona) hacia el Servicio de Oncología Médica del ICO Badalona donde se visitaba al paciente y se valoraba por diferentes especialistas en función de la enfermedad tumoral diagnosticada.

Los casos correspondían a pacientes que presentaban una enfermedad tumoral (confirmada histológicamente) que les ocasionaba un dolor oncológico (de tipo nociceptivo somático, nociceptivo visceral, neuropático o mixto) de elevada intensidad (EVA  $\geq$  6), que hasta el momento no estaba controlado con analgésicos del primer o segundo escalón de la OMS.

A todos los pacientes se les realizó en la primera visita, justo después de ser incluidos en el estudio, una exhaustiva anamnesis y exploración física de cara a realizar una excelente valoración del dolor, y de forma indispensable se les entregaba una escala EVA, para una clasificación y estudio completo del tipo de dolor. Y se repetía este mismo proceso a las 72 horas (3 días) de inicio del tratamiento mórfico.

Todos los pacientes consintieron que se les realizara una extracción sanguínea para poder extraer ADN genómico a partir del cual se analizaban, mediante la técnica de discriminación alélica, los polimorfismos objeto de estudio.

Estudiamos además 100 muestras de controles sanos procedentes del banco de sangre y tejidos (BST) ubicado en el HUGTIP para la caracterización genotípica de la población general y compararla con la de nuestros casos. Las muestras de los 100 controles pertenecían a un grupo compuesto de donantes sanos voluntarios que dieron su consentimiento para realizar análisis genéticos y moleculares con fines de investigación.

#### **4.5.- ANÁLISIS DE MUESTRAS PARA ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS SELECCIONADOS**

Se seleccionaron los cuatro SNPs que se encuentran en los genes OPRM1, ARRB2, STAT6 y COMT, ya que, tal y como se explica en la introducción de este trabajo, estaban relacionados de forma directa o indirecta con el dolor.

El análisis de las muestras de los pacientes se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular del Cáncer del IGTP, bajo supervisión de la Dra. Martínez Balibrea.

##### **4.5.1.- Obtención de los leucocitos de la sangre total**

Se obtuvieron muestras de 10 ml de sangre total en tubos que contenían ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) que se centrifugaron a 2800 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de obtener la separación del plasma, la parte celular fue sometida a un proceso de lisis eritrocitaria (NH<sub>4</sub>Cl 155 mM, HEPES 10 mM y EDTA 0,1 mM) durante 30

minutos y posteriormente a una nueva centrifugación y lavado en la misma solución. Después de distintos lavados y centrifugados, se obtuvieron los correspondientes *pellets* de leucocitos (concretamente linfocitos) o sedimentos blanquinosos, los cuales eran congelados a  $-20^{\circ}\text{C}$  para, posteriormente, poder extraer el ADN genómico.

Los pasos del protocolo seguido fueron los siguientes:

- 1- Centrifugar la sangre 10 minutos a 2800 rpm
- 2- Traspasar la parte celular a un tubo de 20 ml
- 3- Añadir 2 volúmenes de solución de lisis de eritrocitos
- 4- Dejar 30 minutos en un agitador a temperatura ambiente
- 5- Centrifugar 10 minutos a 2800 rpm
- 6- Descartar el sobrenadante y añadir 1 ml de solución de lisis
- 7- Repartirlo en 5 tubos de 1,5 ml
- 8- Añadir 1 ml de solución de lisis en cada tubo
- 9- Agitar brevemente
- 10- Centrifugar 5 minutos a 3000 rpm
- 11- Repetir hasta que el sedimento quede blanco
- 12- Congelar a  $-20^{\circ}\text{C}$

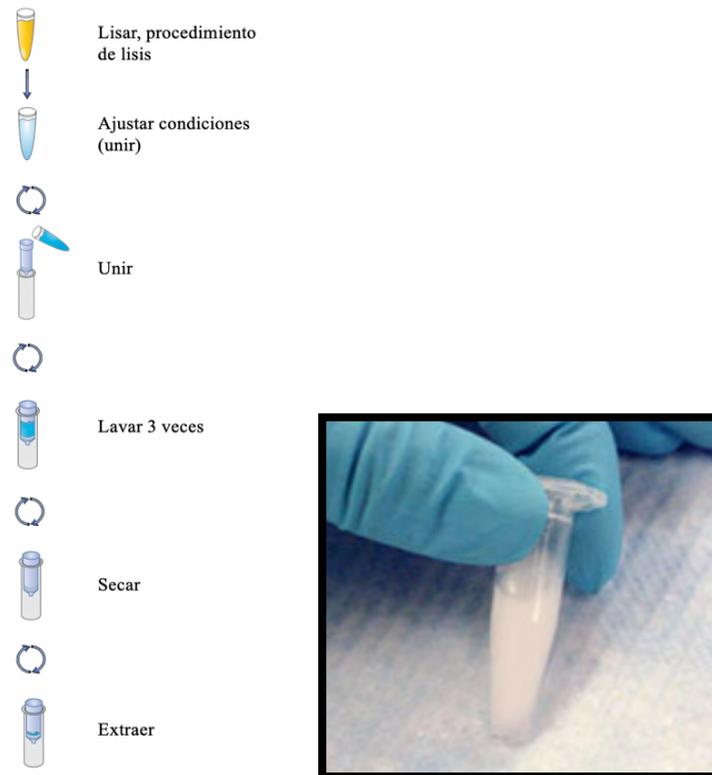
#### **4.5.2.- Extracción de ADN genómico**

La extracción de ADN genómico de los leucocitos se obtuvo mediante la utilización de un kit comercial (E.Z.N.A Blood DNA Mini Kit, OMEGA, Bio-Tek®) que se basa en la retención de los ácidos nucleicos en matrices de sílice (174). Tras este procedimiento se obtuvo una solución acuosa que se congeló hasta su utilización.

Los pasos del protocolo seguido fueron los siguientes (figura 17):

- 1- Resuspender el sedimento de leucocitos congelado en 200  $\mu\text{l}$  de PBS (tampón fosfato salino).
- 2- Añadir 25  $\mu\text{l}$  de proteasa y mezclar.
- 3- Añadir 250  $\mu\text{l}$  del tampón de lisis del kit y agitar durante 15 segundos.
- 4- Incubar la muestra durante 10 minutos a  $65^{\circ}\text{C}$ .
- 5- Añadir 260  $\mu\text{l}$  de etanol al 100% en la muestra y mezclar con el vórtice unos segundos.
- 6- Traspasar la muestra a una columna y centrifugar durante 1 minuto a 8000 rpm.
- 7- Añadir 500  $\mu\text{l}$  de la solución de lavado (AW1) en la columna y centrifugar durante 1 minuto a 8000 rpm.

- 8- Añadir 500  $\mu$ l de la solución de lavado (AW2) en la columna y centrifugar durante 3 minutos a 14000 rpm.
- 9- Disolver el ADN con 100  $\mu$ l de tampón TE (Tris 10 mM, EDTA 1 mM).
- 10- Congelar a  $-20^{\circ}\text{C}$ .



**Figura 17.** Esquema gráfico recomendado y resumido del protocolo de extracción de ADN genómico (extraída de (174))

### **4.5.3.- Análisis de los polimorfismos genéticos**

El análisis de los SNPs en *OPRM1* (exón 1 A118G), *ARRB2* (exón 11 C8622T), *STAT6* (intrón 16 C9065T) y *COMT* (G472A o Val158Met) en casos y controles se llevó a cabo mediante PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) y técnica de discriminación alélica. Previamente, se comprobó que la secuencia amplificada era la correcta mediante secuenciación automática de *Sanger*.

#### **4.5.3.1.- Secuenciación automática del ADN**

El primer procedimiento que se realizó fue la secuenciación automática del ADN mediante un proceso que consistió en los siguientes pasos (figura 18):

- Amplificación de la región de ADN a secuenciar
- Purificación del producto de PCR
- Amplificación del producto de PCR anterior

The screenshot shows a software interface with tabs for Sequence, Params, Rxn Cond, Primers, Map, Recipe, and Results. The 'Sequence' tab is active, displaying a DNA sequence from position 50 to 560. A 'Primer Data' window is open, showing the following information:

Primer Data			
<b>Forward Primer</b>			
TCTCTATCCCAAGAAGCCCA			
Tm =	56°	%GC =	50
Start =	136	Length =	20
<b>Reverse Primer</b>			
AAAAGACAGCCATGGAGTGC			
Tm =	56°	%GC =	50
Start =	386	Length =	20
<b>Amplicon</b>			
Tm =	82°	%GC =	56
Length =	251	Ta =	60°

Figura 18. Diseño de los *primers* de los SNPs estudiados

El primer paso fue la **amplificación de la región del ADN por PCR**. Para su correcta realización, los pasos que se siguieron fueron los siguientes:

1. Mezclar en una mix, por muestra:
  - a. 2,5µl Buffer 10x Ecotaq
  - b. 0,5µl Mgcl2 50mM
  - c. 0,25µl dNTPs 25mM
  - d. 1µl primer forward 10µM
  - e. 1µl primer reverse 10µM
  - f. 1,4µl Ecotaq (Ecogen)
  - g. 1µl del DNA extraído.
2. Añadir el volumen necesario de agua destilada para ajustar a los 25µl de reacción final.
3. Iniciar el programa de amplificación del termociclador, que era el siguiente:
  - a. Incubación inicial: 95°C durante 3 minutos
  - b. Desnaturalización inicial molde: 95°C durante 30 segundos

- c. Unión de los *primers*: 57°C durante 30 segundos (*STAT6*, *ARRB2* y *COMT*); 59°C durante 30 segundos (*OPRM1*)
  - d. Elongación: 72°C durante 2 minutos
4. Repetir los pasos b y c del punto 3 unos 35 ciclos.

Los *primers* que se utilizaron, se pueden observar en la siguiente tabla (tabla 10).

GEN	PRIMER	5' → 3'
OPRM1	Forward	TGCCCCACGAACGC
	Reverse	AAGTTTCCGAAGAGCCCCAC
ARRB2	Forward	CAGGCTGTTAATTTTCTTGAGCA
	Reverse	GGATAGAGCACTGAACCGACG
STAT6	Forward	TCTCTATCCCAAGAAGCCCA
	Reverse	AAAAGACAGCCATGGAGTGC
COMT	Forward	GGCCTACTGTGGCTACTCA
	Reverse	GGTTTTTCAGTGAACGTGGT

Tabla 10. Se observan los *primers* PCR utilizados

Una vez finalizada la amplificación de los genes de interés por PCR, los productos se visualizaron en un gel de agarosa al 2%.

El siguiente paso fue la **purificación enzimática de los productos de PCR** que sirvieron de molde para la reacción de secuenciación. El esquema fue el siguiente:

1. Pipetear en un *eppendorf* 2µl de *ExoSap-It* (Amersham Bioscience) por cada 5µl de producto de PCR a purificar.
2. Introducir las muestras en el termociclador donde se incuban 20 minutos a 37°C, seguido de 15 minutos a 85°C.

Una vez estuvieron purificados los productos de PCR, se procedió a la **reacción de secuenciación**. El protocolo fue el siguiente:

1. A partir de 1,5 µl aproximadamente de producto purificado de PCR para cada una de las muestras, se preparan 2 tubos: uno para la reacción con el *primer forward* y el otro para la reacción con el *primer reverse*.

2. Los *primers* utilizados son los mismos que se utilizaron para la amplificación por PCR del fragmento a secuenciar pero en concentración menor (1 $\mu$ M).
3. En cada tubo se añade, además del *primer* (*forward o reverse*) a una concentración de 1 $\mu$ M, el Big Dye v3.1, su tampón correspondiente (Applied Biosystems) y el agua necesaria para obtener el volumen de 20 $\mu$ l que requiere cada muestra para la reacción.
4. La reacción de secuencia era la siguiente:
  - a. Desnaturalización inicial molde: 95°C durante 5 minutos
  - b. Desnaturalización molde: 96°C durante 10 segundos
  - c. Unión de los *primers*: 50°C durante 5 segundos
  - d. Extensión de la cadena: 60°C durante 5 segundos
  - e. Los puntos b y c se repiten 30 ciclos.
5. Al finalizar se precipitan los productos de la reacción de secuenciación de la siguiente manera:
  - a. A cada muestra se añade:
    - 2 $\mu$ l de acetato sódico 3M
    - 2 $\mu$ l d'EDTA 125mM
    - 50 $\mu$ l de etanol absoluto frío
  - b. Se mantienen las muestras alrededor de 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación se centrifugan de 15 a 20 minutos a 14.000rpm a temperatura ambiente
  - c. Se retira el sobrenadante y se lava el *pellet* con 150 $\mu$ l de etanol al 70% frío.
  - d. Se centrifugan las muestras 5 minutos a 14.000rpm
  - e. Se retira el sobrenadante.
  - f. Una vez las muestras están secas, se añade 15 $\mu$ l de formamida para resuspender el *pellet*.



Figura 19. Secuenciador automático 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems)

El proceso de secuenciación se realizó en un secuenciador automático *3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems)*. La integración de la fluorescencia emitida por los nucleótidos marcados (cada uno con su fluoróforo correspondiente) excitados por el laser del equipo se llevó a cabo con el *software* del secuenciador automático *3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems)* (figura 19).

#### 4.5.3.2.- Discriminación alélica

La técnica de RT-qPCR y de discriminación alélica se llevó a cabo en un sistema detector de secuencia *ABI PRISM 7900HT o 7000 Sequence Detection System (Applied Biosystems)* (figura 20).

El ensayo que se realizó consiste en una reacción de PCR en la que, aparte de los dos *primers*, se incorporan 2 sondas de idéntica secuencia pero que son diferentes allí donde hibridan con la zona polimórfica del gen. Estas sondas tienen ligado a los extremos 5' y 3' respectivamente, un fluorocromo (*reporter*) y una molécula llamada *Quencher* que no deja emitir fluorescencia al *reporter* mientras éste está unido a la sonda. En la tabla 10 se muestran los *primers* y sondas para cada uno de los SNPs analizados. Típicamente los fluorocromos utilizados fueron FAM (emisión a 517 nm) y VIC (emisión a 551 nm).



**Figura 20.** Sistema detector de secuencia *ABI PRISM 7900HT o 7000 Sequence Detection System (Applied Biosystems)*

Durante la reacción, cada sonda hibrida con el alelo correspondiente y cuando la polimerasa sintetiza la cadena y se encuentra con la sonda, utiliza su actividad exonucleasa para deshacerse de ella.

Una vez el *reporter* y el *quencher* se separan, el primero ya puede emitir fluorescencia que es captada

por el aparato. El *software* del equipo clasifica según las fluorescencias cada muestra testada según si es homocigota para el alelo salvaje (color 1), homocigota para el alelo variante (color 2) o heterocigota (color 1 y color 2) (ejemplos para el gen COMT en figuras 21 y 22).

Se prepara una mezcla que contiene unos 50 ng de ADN problema, una sonda *TaqMan Master Mix* compuesta por la *Ampli Taq Gold ADN polimerasa*, tampón (30mM Tris pH 8,05; 100mM KCl), dNTP (400µM cada uno), MgCl<sub>2</sub> (5mM) y estabilizantes (*Applied Biosystems*).

Para los genes estudiados se utilizó un *assay on demand* que incluye un par de *primers* (*forward* y *reverse*) y sondas *Taqman*® cada una de ellas con la capacidad de hibridar con el respectivo alelo. El número de *assay* para cada uno de los genes se especifica en la siguiente tabla (tabla 11). Se reparten 9µl de la mix de discriminación alélica y 1µl de DNA genómico a cada pocillo para cada uno de los genes, en las placas de 384 pozos (*Applied Biosystems*)

GEN	Número de <i>assay</i> (discriminación alélica)
OPRM1	C-8950074-1
ARRB2	C-8718195-20
STAT6	C-7480848-10
COMT	C-25746809-50

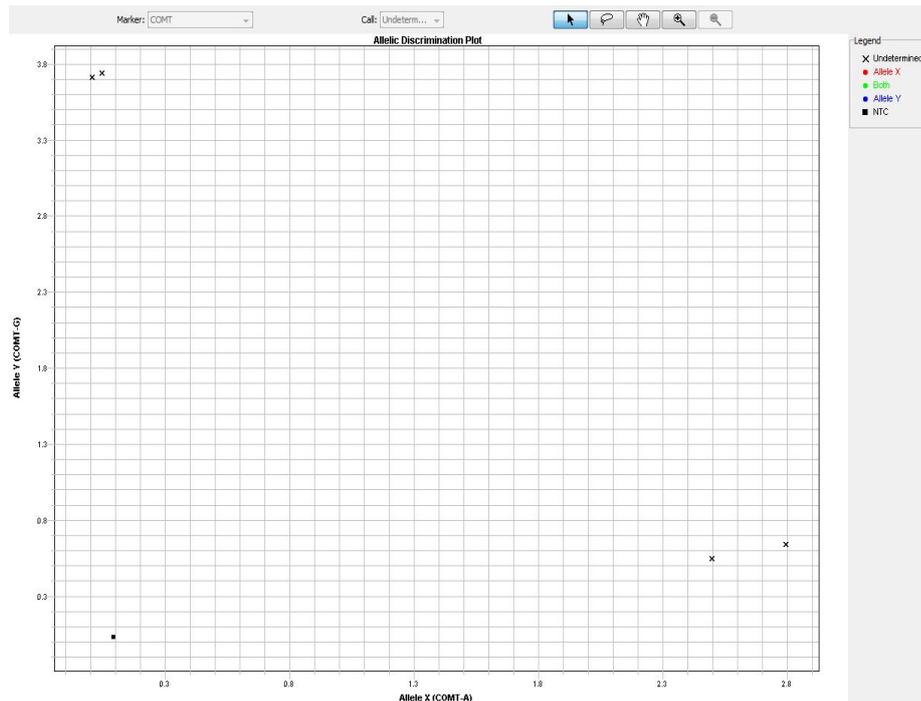
Tabla 11. Número de *assay* por gen estudiado

El *assay* que se utilizó para analizar el SNP C9065T en el gen *STAT6* se referenció con las bases complementarias (C–G; T–A), por lo que así se seguirá referenciando a lo largo de todo este trabajo.

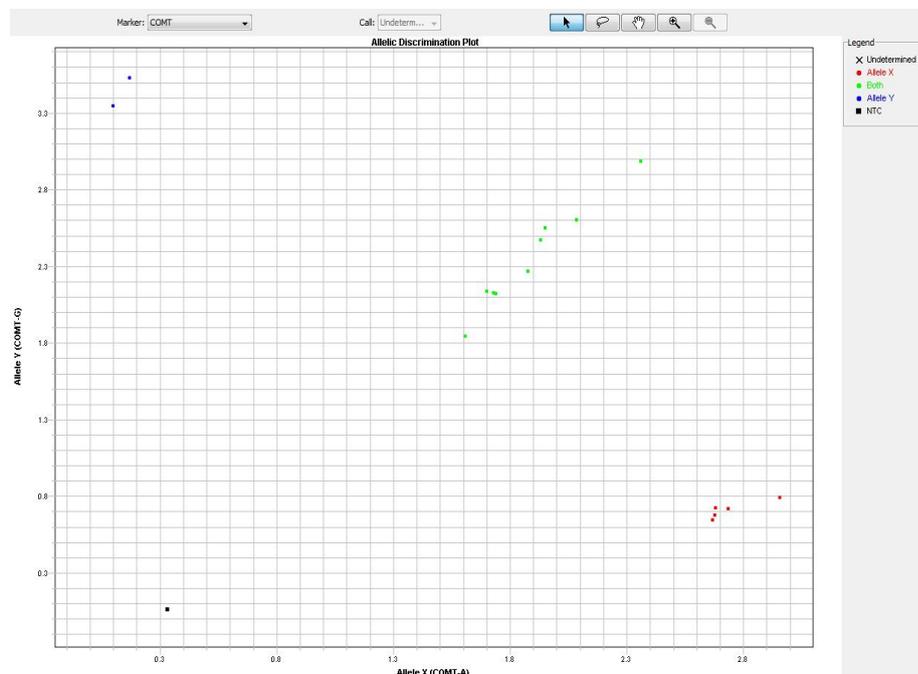
Una vez la placa se introduce en el equipo, se realiza una lectura inicial de fluorescencia y a continuación se procede al proceso de amplificación siguiendo el siguiente esquema:

- a. Incubación inicial: 50°C durante 2 minutos
- b. Desnaturalización inicial molde: 95°C durante 10 minutos
- c. Desnaturalización molde: 96°C durante 15 segundos
- d. Unión de los *primers*: 60°C durante 1 minuto
- e. Los puntos c y d se repitieron durante 40 ciclos.

Finalmente se realiza una lectura final de fluorescencia. El equipo integra ambas fluorescencias para realizar la correcta discriminación de la fluorescencia emitida por cada sonda agrupando los pacientes según su variante genética tal y como se muestra en las figuras siguientes (figuras 21 y 22).



**Figura 21.** Distribución según las fluorescencias de un grupo de pacientes analizado por el procedimiento de discriminación alélica. En esta figura se observan 2 pacientes homocigotos para el alelo salvaje y dos pacientes homocigotos para el alelo variante para el gen *COMT*



**Figura 22.** Distribución según las fluorescencias de un grupo de pacientes analizado por el procedimiento de discriminación alélica. En esta figura se observan pacientes homocigotos (colores rojo y azul) y heterocigotos (color verde) para el gen *COMT*

#### **4.6.- VALORACIÓN DE RESPUESTA**

Tal y como se ha explicado previamente en la introducción de este trabajo, para poder explorar de forma correcta el dolor se han de valorar tres niveles: la intensidad (es la dimensión más importante en la valoración del dolor) (175), las características más importantes del dolor y la valoración del impacto del dolor sobre la vida del paciente (9). Pero no siempre es posible en la práctica clínica diaria, por lo que para ello la mayoría de autores recomiendan la entrevista clínica habitual complementada con alguna escala sencilla de intensidad (9).

En nuestro estudio se realizó una amplia entrevista clínica en la que se valoraba especialmente las características del dolor y la limitación secundaria para el paciente, además de que se estudiaba la intensidad de ese dolor mediante la escala EVA junto a la EFD (figura 23), ya que es una de las escalas más validadas en la actualidad. La EVA, la EVN, la EVS y la EFD están entre las medidas más comúnmente utilizadas para medir la intensidad del dolor en contextos clínicos y de investigación (176–178)



**Figura 23.** Escalas utilizadas en el estudio (EVA y EFD)

Se incluyeron pacientes que presentaban un dolor intenso o severo, que son pacientes que explican un dolor intensidad 7 o superior en la escala EVA. También se decidió incluir pacientes con dolor intensidad 6 en la escala EVA, ya que muchos autores también lo clasifican como un dolor intenso, y eran pacientes que probablemente también se iban a beneficiar de recibir tratamiento con morfina (179,180).

La respuesta al tratamiento con morfina (la eficacia del tratamiento), se definió como la reducción de 2 puntos en la escala EVA, que equivale a una reducción de un 30% en la intensidad del dolor. Estos datos en cuanto a reducción del dolor e impresión global de mejoría del paciente han sido

demostrados en diversos estudios (81,181,182). Se ha confirmado que la relación entre la impresión global de cambio y la reducción de la intensidad del dolor es la misma valorado en diferentes trastornos del dolor (como la osteoartritis, el dolor lumbar, la fibromialgia, el dolor oncológico o la neuropatía periférica). El paciente interpreta este cambio en el dolor como una “importante mejoría” o una “muy importante mejoría”. Es por ello, que una mejora de 2 puntos o una reducción del 30% actualmente se considera como una diferencia clínicamente importante y significativa en la práctica clínica e incluso en el contexto de un ensayo clínico (182)

#### **4.7.- RECOGIDA DE DATOS**

Para poder realizar el presente estudio se recogieron diferentes tipos de variables durante diferentes tiempos a lo largo de todo el período que duró el estudio:

- Presenciales: Fueron variables recogidas directamente durante la anamnesis realizada al paciente en las visitas estandarizadas (primeras 72h desde que el paciente es incluido en el estudio).
- No presenciales: Fueron variables que se recogieron posteriormente revisando las historias clínicas informatizada del paciente.

##### **4.7.1.- Tipos de variables**

- Variables en relación al estudio
  - Criterios de inclusión
  - Fecha de reclutamiento
  - Médico responsable de la inclusión del paciente
- Variables socio-demográficas
  - Edad (fecha de nacimiento)
  - Sexo (hombre, mujer)
  - Estado del paciente a fecha septiembre 2020 (fecha de *exitus* o de última visita)
- Variables genéticas
  - Genotipo de cada paciente para cada uno de los polimorfismos estudiados

- Variables en relación a la enfermedad oncológica
  - Fecha del diagnóstico de la enfermedad oncológica
  - Histología del tumor primario (adenocarcinoma, carcinoma escamoso, carcinoma de célula no pequeña, carcinoma de célula pequeña o *oat cell*, mesotelioma, sarcoma u otros en los que se incluyen: tumor de Merkel, carcinoma neuroendocrino de célula grande, carcinoma ductal infiltrante, carcinoma verrucoso mixto, carcinoma de células claras, tumor fibroso solitario maligno y carcinoma urotelial)
  - Localización del tumor primario (en pulmón, colon-recto, páncreas, pleura, útero, partes blandas u otros en los que se incluyen: mama, glotis, estómago, riñón, ampula de origen biliar y vejiga)
  - Localización de la enfermedad metastásica (a nivel pulmonar, pleural, ósea, ganglionar retroperitoneal, ganglionar en otras localizaciones, hepática, no afectación metastásica, o combinación de localizaciones metastásicas nombradas previamente)
  
- Variables clínicas
  - Tipo del dolor (somático, mixto, visceral o neuropático)
  - Origen del dolor (a nivel de partes blandas, pleura, víscera sólida, víscera hueca, peritoneal, vertebral, pelvis, costal, extremidades o mandibular; todas ellas agrupadas en: enfermedad visceral, enfermedad ósea o combinación de las dos)
  - Intensidad del dolor pre-tratamiento (escala EVA 0-10)
  - Intensidad del dolor post-tratamiento (escala EVA 0-10)
  - Valoración de respuesta (si respuesta / no respuesta, además de registrar el cambio de puntuación en la escala EVA)
  - Presencia de efectos secundarios globales (si presencia de efectos secundarios / no presencia de efectos secundarios)
  - Presencia de efectos secundarios leves (sequedad, estreñimiento, náuseas y vómitos)
  - Presencia de efectos secundarios graves (náuseas y vómitos intratables, somnolencia)
  - Tipo o gravedad de los efectos secundarios (agrupados como: no efectos secundarios, efectos secundarios leves, efectos secundarios graves o efectos secundarios leves y graves)
  
- Variables en relación al tratamiento
  - Tratamiento analgésico previo (agrupados en: tratamiento convencional [AINEs, paracetamol, metamizol], corticoesteroides, antiespasmódicos [buscapina],

gabapentinoides [pregabalina, gabapetina], opioides débiles [tramadol, codeína] o combinación de tratamientos previos).

- Tipo de morfina iniciada (cloruro mórfico o sulfato de morfina)
- Dosis de inicio de morfina (10 o 20 mg cada 12h de cloruro mórfico, 5 o 10 mg cada 12h de sulfato de morfina)
- Tratamiento de rescate pautado, para el tratamiento del dolor irruptivo (si / no)
- Necesidad de tratamiento coadyuvante (si / no)
- Tipo de tratamiento coadyuvante pautado (agrupados en: tratamiento convencional [AINEs, paracetamol, metamizol], corticoesteroides, antiespasmódicos [buscapina], gabapentinoides [pregabalina, gabapetina] o combinación de tratamientos previos.).
- Cambio de tratamiento tras valoración de eficacia y toxicidad de la morfina (si / no)

#### **4.8.- TIEMPO DE SEGUIMIENTO**

En este estudio ha habido dos tiempos de seguimiento bien diferenciados, ya que el propio estudio consta de dos partes. Estos dos tiempos de seguimiento son los siguientes:

- Primera parte o parte activa (inicial): Este tiempo consta de las primeras 72 horas desde que se inicia el tratamiento con morfina al paciente. En este tiempo de seguimiento se valora y se recogen las variables de respuesta y toxicidad a la morfina iniciada.
- Segunda parte o parte pasiva (tardía): Tras la primera parte, se realizó un seguimiento de los pacientes durante 6 años desde la inclusión del último paciente en el estudio mediante la historia clínica informatizada. La fecha de cierre del estudio es septiembre de 2020.

#### **4.9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La mayoría de las variables recogidas fueron variables categóricas, a excepción de algunas variables cuantitativas, como la edad al diagnóstico, edad a la inclusión o el resultado de la escala EVA, que tras ser agrupadas por rangos, se trataron y analizaron como variables categóricas.

Los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico *SPSS Statistics (Statistical Package for Social Sciences)* versión 18.0 para Windows (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.).

El nivel de significación  $\alpha$  se estableció en el 5%, es decir, el nivel de significación se estableció en un valor  $p \leq 0,05$ .

#### **4.9.1.- Análisis descriptivo**

Para el análisis descriptivo se incluyeron todas las variables cualitativas, que recogían las características clínicas y moleculares del total de los pacientes. Para cada una de las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas.

Para las variables cuantitativas se calcularon los estadísticos de tendencia central y dispersión, expresados mediante la media, mediana y la desviación típica.

#### **4.9.2.- Inferencia estadística**

La asociación entre variables cualitativas se estudió mediante la creación de tablas de contingencia que posteriormente se sometieron al *test* de hipótesis de *Chi-Cuadrado* ( $\chi^2$ ) con la corrección de *Yates* o prueba exacta de *Fisher* (si las frecuencias esperadas fueron menores a 5 en alguna celda, de forma que la tabla de contingencia obtenida era de 2x2).

#### **4.9.3.- Análisis de supervivencia global**

La supervivencia global (SG) fue definida como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte. De los pacientes que no disponíamos información sobre su estado clínico, y por lo tanto, no teníamos información sobre si el paciente había sido *exitus* o continuaba vivo, fueron censurados con fecha del último contacto o visita registrada en su historia clínica informatizada.

Las curvas de SG se trazaron mediante el método de *Kaplan-Meier* y se compararon las curvas con el *test* de log-rango.

#### **4.9.4.- Estudio multivariante**

Los análisis multivariantes se realizaron con el modelo de regresión múltiple de *Cox* con la finalidad de aislar grupos de variables o co-variables, y además para realizar los análisis de SG.

Las variables incluidas en el análisis multivariante fueron aquellas estadísticamente significativas en el univariante.

#### **4.9.5.- Estudio específico de los polimorfismos genéticos**

##### **4.9.5.1.- Frecuencias alélicas y genotípicas**

El primer paso que se realizó fue calcular las frecuencias de los diferentes alelos (frecuencia alélica) y la de los diferentes genotipos (frecuencia genotípica) para cada uno de los genes.

La frecuencia genotípica se calcula según la ecuación:

$$f = \frac{n}{N}$$

Donde  $n$  es el número de individuos con un genotipo determinado y  $N$  el número total de individuos de la muestra.

La frecuencia alélica se calcula según:

$$p = \frac{AA + \frac{Aa}{2}}{N} \quad q = \frac{aa + \frac{Aa}{2}}{N}$$

Donde  $p$  es la frecuencia del alelo  $A$  y  $q$  la del alelo  $a$ .  $AA$  es el número de individuos homocigotos para el alelo  $A$ ,  $Aa$  el número de individuos heterocigotos y  $aa$  el de homocigotos para el alelo  $a$ .

#### 4.9.5.2.- Estudio del equilibrio de Hardy-Weinberg

Cuando en una población que tiene censo infinito (es decir, es muy grande) hay ausencia de mutación, selección y migración y, además, los individuos se aparean al azar (panmícticamente), se dice que esta población se encuentra en equilibrio de *Hardy-Weinberg*.

Por este principio podemos determinar qué frecuencias genotípicas debemos esperar en una población dada en función de las frecuencias alélicas según:

$$AA = p^2 \quad Aa = 2 \cdot p \cdot q \quad aa = q^2$$

Para comprobar que la población elegida sigue este equilibrio, se comparan las frecuencias observadas con las esperadas en la población control como representación de la población general mediante una tabla de contingencia y el *test de la  $\chi^2$* . La no condición de equilibrio puede indicar una mala genotipificación en la muestra o la no independencia de los individuos (por ejemplo, consanguinidad) o que se haya seleccionado un alelo en concreto. Si en la muestra de pacientes no se sigue el equilibrio, puede significar que alguno de los alelos está asociado con la enfermedad. La asociación de los diferentes alelos con la enfermedad o con la respuesta al tratamiento se calculan utilizando el *odds ratio* u oportunidad relativa.

#### 4.9.5.3.- Cálculo del odds ratio

El *odds ratio* se define como la probabilidad de que un individuo presente un fenotipo determinado siendo portador de un alelo concreto, comparada con la probabilidad de que esto suceda si no es portador del alelo. El *odds ratio* se calcula según:

$$OR = \frac{n_1 \cdot n_4}{n_2 \cdot n_3}$$

Donde  $n_1$  es el número de individuos que presentan el fenotipo y son portadores del alelo;  $n_2$  es el número de individuos no presentadores del fenotipo y portadores del alelo;  $n_3$  y  $n_4$  son respectivamente, los individuos que presentan y no presentan el fenotipo y que no son portadores del alelo.

Cuando el *odds ratio* vale 1 significa que no existe ninguna asociación del alelo con el fenotipo estudiado (enfermedad, resistencia al tratamiento).

En todos los casos el nivel de significación fue igual o menor del 5% ( $p \leq 0,05$ ).



## ***5.- RESULTADOS***

---



## 5.- Resultados

### 5.1.- DATOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA

De los 62 pacientes incluidos, no fue posible obtener resultados analíticos de dos de ellos, ya que sus respectivas muestras no llegaron al laboratorio de Biología Molecular, por lo que se tuvieron que retirar de nuestra base de datos y se trataron de dos fallos de selección (“*screening failure*”). Otros dos pacientes también fueron excluidos de los análisis ya que, a pesar de estar bien incluidos en el ensayo por cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, eran los dos únicos pacientes que presentaban un dolor de causa diferente a la gran mayoría, ya que uno de ellos presentaba dolor post-quirúrgico tras resección tumoral y se encontraba sin evidencia de enfermedad, y el otro presentaba un dolor por neurotoxicidad periférica (parestesias en manos y pies) secundario a tratamiento con oxaliplatino (agente quimioterápico que se le administró como tratamiento adyuvante), también sin evidencia de enfermedad, por lo que, dado que no eran representativos de la población al ser únicamente dos casos aislados, se decidió que fueran retirados de los análisis.

Se obtuvo una muestra final de 58 pacientes sobre la que se realizaron todos los análisis posteriores.

#### 5.1.1.- Variables sociodemográficas y relativas al estudio

De los 58 pacientes finales, 34,5% (n = 20) fueron mujeres y el 65,5% restante (n = 38) hombres (figura 24)

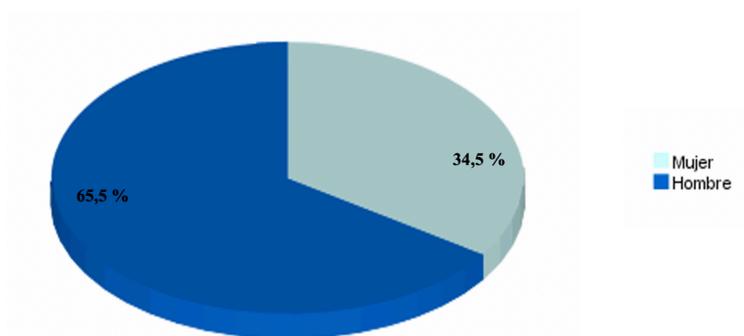
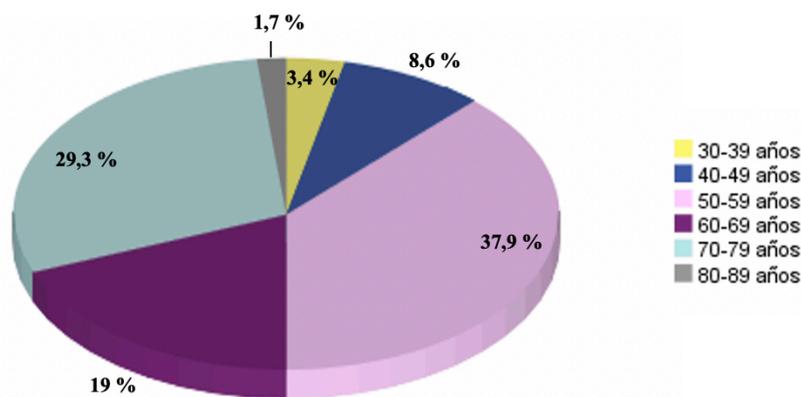


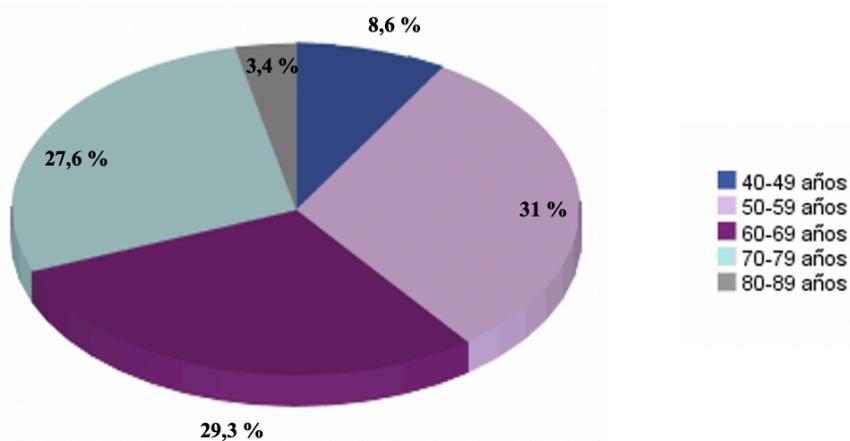
Figura 24. Distribución de la muestra por sexo

La mediana de edad al diagnóstico de los pacientes analizados fue de 62 años (rango 38-81). Se analizó la frecuencia de la edad al diagnóstico en diferentes franjas, observando que la mayoría de los pacientes incluidos pertenecían a la de los 50-59 años (37.9%), siendo la segunda más frecuente la de 70-79 años (29.3%) (figura 25).



**Figura 25.** Distribución de la muestra por la edad al diagnóstico de la enfermedad tumoral

Respecto a la edad que presentaban en el momento de la inclusión en el estudio, la mediana fue de 63 años (rango 40-87). También se analizó la frecuencia de la edad a la inclusión en función de diferentes franjas, observando que la mayoría se encontraban también en la de los 50-59 años (31%) (figura 26).

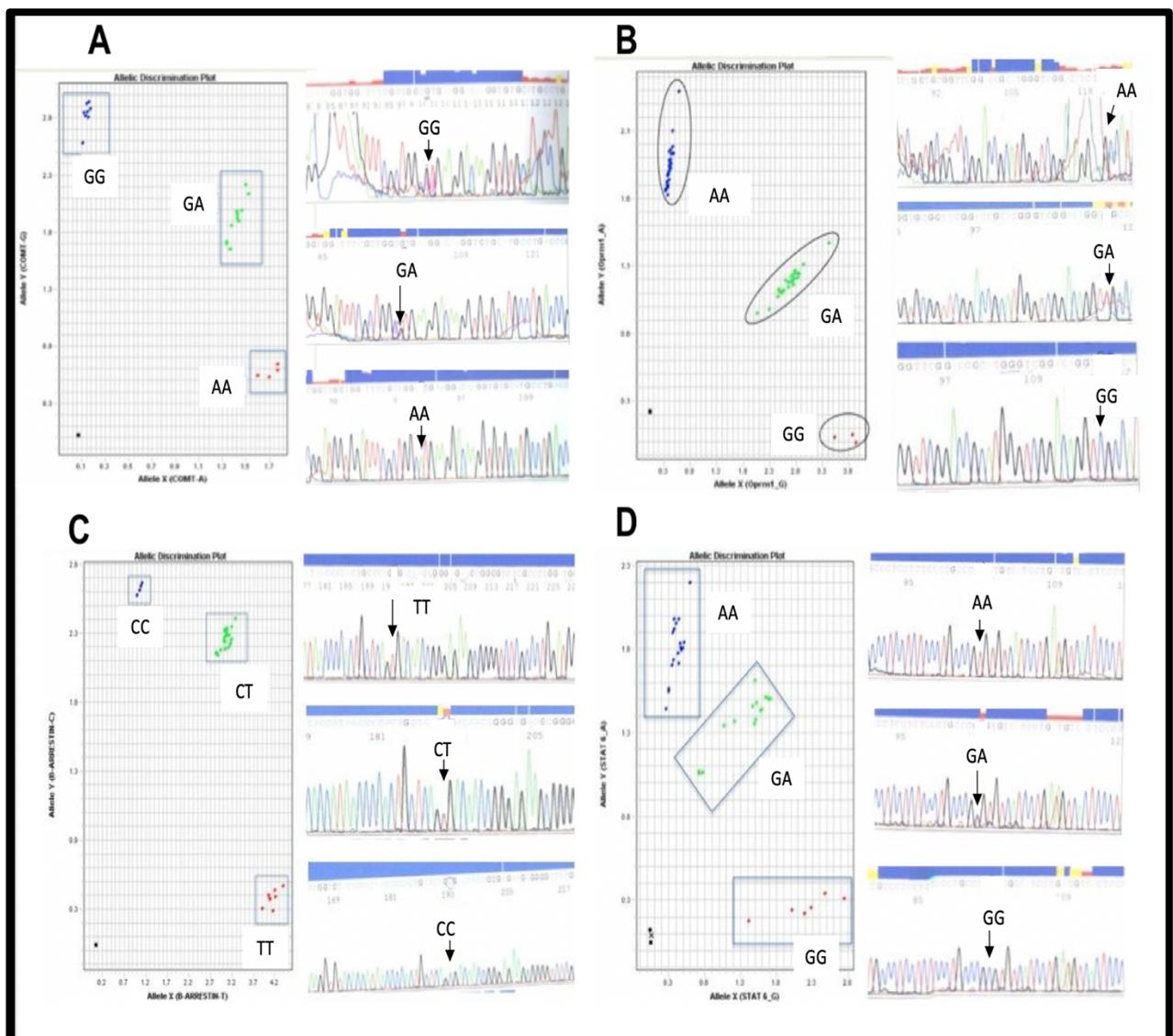


**Figura 26.** Distribución de la muestra por la edad a la inclusión en el estudio

En septiembre de 2020 se realizó el análisis de los datos tras 6 años de seguimiento a partir del último paciente incluido (año 2014). En esa fecha se observó que el 79,3% (n = 46) de los pacientes habían sido *exitus* mientras que en el 20,7% (n = 12) su estado era desconocido. De estos 12 pacientes, el que presentó la última visita registrada informáticamente por alguno de sus médicos fue en el año 2013, y la mayoría de ellos se habían quedado en seguimiento por el equipo de PADES de su zona (visitas que se realizan a domicilio) por encontrarse todos ellos, en situación final de enfermedad. No se dispuso de la fecha de *exitus* de estos 12 pacientes, pero tampoco se pudo confirmar que se encontraran vivos; por lo que fueron clasificados como “estado desconocido”.

### 5.1.2.- Variables genéticas

El análisis de los SNPs en *OPRM1* (exón 1 A118G), *ARRB2* (exón 11 C8622T), *STAT6* (intrón 16 C9065T) y *COMT* (exón 4 G472A) en casos y controles se llevó a cabo mediante PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) y técnica de discriminación alélica. En la siguiente figura se observa un ejemplo de la visualización de resultados por discriminación alélica y también los electroferogramas de las secuencias correspondientes a las regiones del ADN donde se encuentra cada uno de los SNPs y como se observa el cambio de base (figura 27).



**Figura 27.** Imágenes obtenidas de la secuenciación del ADN y la distribución alélica de cada uno de los SNPs estudiados: A) COMT, B) OPRM1, C) ARRB2 y D) STAT6

Se analizó la distribución de los genotipos en todos los SNPs estudiados y se comprobó que no había diferencias significativas entre las frecuencias alélicas de casos y controles. Estos resultados demuestran que nuestra población de estudio se encontraba en equilibrio de *Hardy-Weinberg*.

En la siguiente tabla se muestran las frecuencias alélicas y genotípicas correspondientes a los SNPs en los genes *OPRM1*, *ARRB2*, *STAT6* y *COMT* (tabla 12). Los *p* valores corresponden a la comparación de las frecuencias genotípicas entre los grupos casos y control.

Gen	Frecuencias genotípicas			Frecuencias alélicas		<i>p</i> valor
	wt/wt (%)	wt/var (%)	var/var (%)	wt	var	
<b>OPRM1</b>	<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>	<b>A</b>	<b>G</b>	
Casos	0,638 (63,8)	0,276 (27,6)	0,086 (8,6)	0,8	0,2	0,1
Control	0,75 (75)	0,22 (22)	0,03 (3)	0,86	0,14	
<b>ARRB2</b>	<b>TT</b>	<b>TC</b>	<b>CC</b>	<b>T</b>	<b>C</b>	
Casos	0,328 (32,8)	0,482 (48,2)	0,019 (19)	0,57	0,43	0,09
Control	0,48 (48)	0,39 (39)	0,13 (13)	0,67	0,33	
<b>STAT6</b>	<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>	<b>A</b>	<b>G</b>	
Casos	0,328 (32,8)	0,517 (51,7)	0,155 (15,5)	0,57	0,43	0,2
Control	0,44 (44)	0,39 (39)	0,17 (17)	0,64	0,36	
<b>COMT</b>	<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>	<b>A</b>	<b>G</b>	
Casos	0,224 (22,4)	0,50 (50)	0,276 (27,6)	0,47	0,53	0,3
Control	0,3 (30)	0,4 (40)	0,3 (30)	0,51	0,49	

**Tabla 12:** Frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos en los genes *OPRM1*, *ARRB2*, *STAT6* y *COMT* en casos y controles.

### **5.1.3.- Variables relacionadas con la enfermedad oncológica**

Se recogieron tres variables relacionadas con la enfermedad oncológica de los pacientes incluidos (tabla 13).

Respecto a la histología del tumor primario, se observó que el 51,7% de los pacientes incluidos, presentaban un adenocarcinoma (ADK), seguidos por el carcinoma escamoso (CE) en un 13,8% de los pacientes. Además, se confirmó que el 53,4% presentaban el tumor primario a nivel del pulmón, siendo la segunda localización más frecuente el colon y recto (12,1%).

Variables sobre la enfermedad oncológica		n	%
<b>Histología del tumor primario</b>			
	Adenocarcinoma	30	51,7
	Carcinoma escamoso	8	13,8
	Carcinoma célula no pequeña	5	8,6
	Carcinoma célula pequeña (oat cell)	3	5,2
	Mesotelioma	3	5,2
	Sarcoma	2	3,4
	Otro*	7	12,1
<b>Localización del tumor primario</b>			
	Pulmón	31	53,4
	Colon-Recto	7	12,1
	Páncreas	6	10,3
	Pleura	4	6,9
	Útero	2	3,4
	Partes blandas	2	3,4
	Otro **	6	10,3
<b>Localización de la enfermedad metastásica</b>			
	Pulmonar	4	6,9
	Pleural	4	6,9
	Ósea	6	10,3
	Ganglionar retroperitoneal	2	3,4
	Ganglionar otras localizaciones	2	3,4
	Hepática	3	5,2
	No metástasis***	2	3,4
	Combinación de localizaciones	35	60,3

\***Engloba:** tumor de Merkel (1), carcinoma neuroendocrino de célula grande (1), carcinoma ductal infiltrante (1), carcinoma verrucoso mixto (1), carcinoma de células claras (1), tumor fibroso solitario maligno (1), carcinoma urotelial (1)

\*\***Engloba:** mama (1), glotis (1), estómago (1), riñón (1), ampula origen biliar (1), vejiga (1)

\*\*\***Engloba** a dos pacientes que presentaban dolor secundario al tumor primario (uno de ellos no tenía metástasis, y el otro tenía las metástasis resecaadas)

Tabla 13. Variables relacionadas con la enfermedad tumoral

Se valoró la enfermedad metastásica que presentaban los pacientes incluidos (probablemente era la enfermedad que podía ocasionar el dolor) y se observó que dos pacientes no presentaban afectación metastásica pero sí tenían dolor que estaba relacionado con su tumor primario irresecaable (se trataban de un tumor primario pulmonar, y otro de origen pancreático). De los pacientes que sí presentaban metástasis, la gran mayoría (60,3%) presentaba enfermedad metastásica en diferentes localizaciones (“combinación de localizaciones”). Tras valorar los pacientes que tenían metástasis únicamente en una región u órgano, el más frecuente fue a nivel óseo, en un 10,3% de los casos, coincidiendo con que suele ser una localización habitualmente muy dolorosa.

#### **5.1.4.- Variables clínicas relacionadas con el dolor**

Se valoró el dolor que presentaba el paciente según si se trataba de un dolor somático (únicamente somático), visceral (únicamente visceral), neuropático (únicamente neuropático) o mixto, donde “mixto” se refiere al dolor que presenta tanto un componente nociceptivo (somático o visceral) como un componente neuropático. Se observó que la gran mayoría de los pacientes incluidos presentaban un dolor de tipo mixto (51,7%), y ninguno de ellos presentaba un dolor únicamente neuropático.

Se confirmó que el 56,9% de los pacientes presentaba un dolor secundario a enfermedad o afectación visceral y un 32,8% el origen era óseo exclusivamente. Únicamente un 10,3% presentaba un doble origen (visceral y óseo).

Tras valorar la intensidad del dolor, se comprobó que la mayoría de pacientes (34,5%), presentaba una puntuación EVA de 8 (dolor muy intenso), y si agrupábamos a los pacientes por dolor intenso versus dolor muy intenso, a pesar de ser grupos bastante igualados, el grupo de dolor muy intenso era levemente mayor (48,3% versus 51,7% respectivamente).

Tras evaluar la respuesta al tratamiento con morfina, hubo un paciente que no pudo ser valorado y no se incluyó en el análisis posterior ya que, cuando fue incluido en el estudio se encontraba ingresado en la planta de oncología médica por intolerancia a la vía oral y pérdida de peso, y durante los días siguientes al inicio del tratamiento con morfina presentó importante deterioro clínico de rápida instauración secundario a progresión de la enfermedad, que no permitió obtener la valoración de respuesta. Presentó una evolución desfavorable y fue *exitus* a las pocas semanas por esta misma causa.

Respecto a la valoración de respuesta, el 73,7% de los pacientes presentaron respuesta al tratamiento con morfina, considerando la respuesta como una reducción del dolor en 2 puntos o más, siendo equivalente a una reducción del 30% de éste, como mínimo. Valorando únicamente la puntuación EVA tras las 72h del inicio de la morfina, se confirmó que únicamente un 8,9% continuaba presentando un dolor muy intenso (EVA 8-10), y que la gran mayoría (50,8%), presentaban un dolor leve (EVA 0-4).

La tabla siguiente resume todas estas características comentadas (tabla 14).

Variables relacionadas con el dolor y su respuesta al tratamiento		n	%
<b>Tipo de dolor</b>			
	Somático	17	29,3
	Visceral	11	19
	Neuropático	0	0
	Mixto	30	51,7
<b>Origen del dolor</b>			
	Enfermedad visceral	33	56,9
	Enfermedad ósea	19	32,8
	Combinación	6	10,3
<b>Intensidad del dolor (EVA) pre-tratamiento</b>			
	EVA 6	12	20,7
	EVA 7	16	27,6
	EVA 8	20	34,5
	EVA 9	0	0
	EVA 10	10	17,2
<b>EVA agrupado</b>			
	Intenso (EVA 6-7)	28	48,3
	Muy intenso (EVA 8-10)	30	51,7
<b>Intensidad del dolor (EVA) post-tratamiento*</b>			
	EVA 0	3	5,3
	EVA 1	4	7
	EVA 2	6	10,5
	EVA 3	7	12,2
	EVA 4	9	15,8
	EVA 5	8	14
	EVA 6	11	19,3
	EVA 7	4	7
	EVA 8	1	1,8
	EVA 9	3	5,3
	EVA 10	1	1,8
<b>Valoración de respuesta*</b>			
	Si	42	73,7
	No	15	26,3
<b>Respuesta EVA agrupada</b>			
	Reducción de 0-1 punto (NR)	12	21,1
	Reducción de 2 puntos (R)	7	12,3
	Reducción de > 2 puntos (R)	35	61,4
	Aumento (NR)	3	5,3

\*La n=57 ya que hubo un paciente que no se incluyó en el análisis (valorado como “missing”) ya que fue no valorable (fue *exitus* durante las siguientes 72h a iniciar el tratamiento con morfina).

Tabla 14. Variables relacionadas con el dolor en la población estudiada

### **5.1.5.- Variables clínicas relacionadas con la toxicidad del tratamiento con morfina**

Para poder valorar la toxicidad presentada por los pacientes, se recogió la variable dicotómica de si habían presentado efectos secundarios o no los habían presentado, y además la variable del tipo de efecto secundario y si se trataba de un efecto secundario leve o grave (tabla 15).

De la misma forma que con la valoración de respuesta, en el caso del análisis realizado para la valoración de la toxicidad a la morfina también se realizó sobre una muestra de 57 pacientes, ya que el paciente que fue *exitus* las semanas siguientes a la inclusión en nuestro estudio, tampoco fue valorable por su deterioro clínico posterior.

El 82,5% de los pacientes (n = 47) presentaron efectos secundarios (leves y/o graves), pero la mayoría de los pacientes que presentaron algún efecto secundario, éstos fueron de carácter leve (95,7%). Ningún paciente presentó únicamente un efecto secundario grave, pero sí se contabilizaron dos pacientes que presentaron efectos secundarios leves y graves a la vez (4,3% del total de los 47 pacientes que habían presentado efectos secundarios). Casi el 20% de los pacientes (17,5%), no presentó ningún efecto secundario.

<b>Variables relacionadas con la toxicidad al tratamiento</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Presencia de efectos secundarios</b>		
Sí	47	82,5
No	10	17,5
<b>Tipo de efectos secundarios</b>		
Leves	45	79
Graves	0	0
Leves + Graves	2	3,5
No efectos secundarios	10	17,5
<b>Gravedad de efectos secundarios en la población los presentaron</b>		
Leves	45	95,7
Graves	0	0
Leves + Graves	2	4,3

**Tabla 15.** Variables relacionadas con la toxicidad al tratamiento

Dentro del grupo de efectos secundarios leves fueron incluidos el estreñimiento, la sequedad (oral y cutánea) y las náuseas y vómitos. La somnolencia (neurotoxicidad importante) y las náuseas y vómitos intratables (que no respondían al tratamiento médico), fueron clasificados como efectos secundarios graves. Los efectos secundarios graves que presentaron los dos pacientes que los describieron fueron somnolencia en uno de ellos, y náuseas y vómitos intratables en el otro paciente. La frecuencia de cada uno de ellos (leves y graves) se resume en la siguiente tabla, en la cual se confirma que el efecto secundario más frecuente fue el estreñimiento en un 68,4% de los casos, seguido de la sequedad en un 40,4% de los casos (tabla 16).

Variables relacionadas con la toxicidad al tratamiento		n	%
<b>Estreñimiento</b>	Sí	39	68,4
	No	18	31,6
<b>Sequedad</b>	Sí	23	40,4
	No	34	59,6
<b>Náuseas y vómitos</b>	Sí	12	21,1
	No	45	78,9
<b>Somnolencia (neurotoxicidad)</b>	Sí	1	1,8
	No	56	98,2
<b>Náuseas y vómitos intratables</b>	Sí	1	1,8
	No	56	98,2

Tabla 16. Frecuencia de cada efecto secundario evaluado

### **5.1.6.- Variables relacionadas con el tratamiento**

Se valoraron también otras variables relacionadas con el tratamiento previo que tenía pautado el paciente, con el tratamiento pautado dentro del estudio y con el tratamiento posterior o coadyuvante (tabla 17).

Respecto al tratamiento previo, el 51,7% estaban recibiendo tratamiento convencional, que incluye paracetamol, AINEs y metamizol, que son los fármacos utilizados habitualmente en el primer escalón de analgesia de la OMS. Un 10,3% se encontraban recibiendo tratamiento con opioides débiles únicamente, pero hay que tener en cuenta que un 36,2% estaba recibiendo tratamiento combinado (opioide débiles junto a tratamiento convencional), por lo que se encontraban en el segundo escalón de la OMS un 46,5%, en total.

Una vez los pacientes fueron incluidos, 3 de ellos se encontraban ingresados en la planta de Oncología Médica, por lo que se inició tratamiento con morfina intravenosa (iv) y el resto (94,8%, n = 55) recibieron tratamiento con sulfato de morfina vía oral (vo), casi la mitad de ellos (46,6%) en dosis de 5mg/12h, y la otra mitad 10mg/12h (48,3%), que son dosis habituales de inicio

Tras valorar la respuesta a la morfina, el 38,6% requirió de un aumento de la dosis de la misma y un 58,6% de ellos necesitaron además otros fármacos analgésicos como coadyuvantes (la mayoría de ellos con tratamiento convencional). Una vez el dolor estuvo controlado, ya en seguimiento por sus

médicos habituales y fuera del periodo activo del estudio (tras las primeras 72h post-inicio de la morfina), se observó que el 100% fue diagnosticado de DIO y requirieron tratamiento de rescate, la mayoría de ellos con morfina (89,7%) y solo en un 10,3% su médico decidió utilizar otro tipo de opioide (en el 100% de ellos, se utilizó fentanilo).

Variables relacionadas con el tratamiento		n	%
<b>Tratamiento analgésico previo</b>			
	Tratamiento convencional	30	51,7
	Corticoesteroides	0	0
	Antiespasmódicos	1	1,7
	Gabapentinoides	0	0
	Opioides débiles	6	10,3
	Combinación	21	36,2
<b>Tipo de morfina iniciada</b>			
	Cloruro de morfina	3	5,2
	Sulfato de morfina	55	94,8
<b>Dosis de inicio de morfina</b>			
	Cloruro mórfico 10 mg/12h	1	1,7
	Cloruro mórfico 20mg/12h	2	3,4
	Sulfato de morfina 5 mg/12h	27	46,6
	Sulfato de morfina 10 mg/12h	28	48,3
<b>Tratamiento de rescate pautado</b>			
	Morfina	52	89,7
	Fentanilo	6	10,3
<b>Necesidad de tratamiento coadyuvante</b>			
	Sí	34	58,6
	No	24	41,4
<b>Tipo de tratamiento coadyuvante</b>			
	Tratamiento convencional	27	79,5
	Corticoesteroides	1	2,9
	Antiespasmódicos	1	2,9
	Gabapentinoides	0	0
	Combinación	5	14,7
<b>Cambio de tratamiento tras valoración</b>			
	Sí	22	38,6
	No	35	61,4

Tabla 17. Variables relacionadas con el tratamiento analgésico de los pacientes

## **5.2.- ASOCIACIÓN GENOTIPO – RESPUESTA A LA MORFINA**

Tras realizar la valoración de la respuesta en los pacientes incluidos, se estudió la relación entre dicha respuesta y la presencia de cada genotipo mediante el *test de  $\chi^2$* . La valoración de respuesta se agrupó como una variable dicotómica (SI respuesta / NO respuesta). Aquellos pacientes que no habían reducido la puntuación EVA en  $\geq 2$  puntos fueron clasificados como no respondedores (NR).

Gen Genotipo	Valoración de Respuesta		Total n (%)	p valor*
	SI n (%)	NO n (%)		
<b>OPRM1</b>				
AA	26 (72,2)	10 (27,8)	36 (100)	<b>0,005</b>
GG	1 (20)	4 (80)	5 (100)	
GA	15 (93,8)	1 (6,3%)	16 (100)	
<b>ARRB2</b>				
TT	11 (57,9)	8 (42,1)	19 (100)	0,160
CC	9 (81,8)	2 (18,2)	11 (100)	
TC	22 (81,5)	5 (18,5)	27 (100)	
<b>STAT6</b>				
AA	14 (73,7)	5 (26,3)	19 (100)	0,995
GG	6 (75)	2 (25)	8 (100)	
GA	22 (73,3)	8 (26,7)	30 (100)	
<b>COMT</b>				
AA	9 (75)	3 (25)	12 (100)	0,868
GG	11 (68,8)	5 (31,3)	16 (100)	
GA	22 (75,9)	7 (24,1)	29 (100)	

\*Test chi-cuadrado

**Tabla 18.** Frecuencia de respondedores y no respondedores en función del gen y genotipo presente

Para el SNP en el gen *OPRM1* se observaron diferencias, ya que aquellos pacientes que presentaban los genotipos AA o GA mostraban mayor porcentaje de respuestas que los que presentaban el genotipo GG (72,2% y 93,8% respectivamente versus 20%), con resultados estadísticamente significativos (tabla 18). Respecto a los SNPs en los genes *ARRB2*, *STAT6* y *COMT*, no se objetivaron resultados estadísticamente significativos.

Se agruparon los genotipos en dos grupos (heterocigoto + homocigoto 1 vs homocigoto 2, y heterocigoto + homocigoto 2 vs homocigoto 1) y se realizaron los mismos análisis, de cara a obtener más información y poder valorar si algún resultado podía estar más relacionado con la presencia de un alelo en concreto.

Analizando el SNP en el gen *OPRM1*, se observó que la agrupación de los genotipos AA + GA, confirmaba los resultados anteriores sugiriendo la relación entre la presencia del alelo A y una mayor respuesta a la morfina también de forma estadísticamente significativa (en cambio, la agrupación de GG + GA no mostraba ningún resultado significativo) (tabla 19).

Gen Genotipo	Valoración de Respuesta		Total n (%)	p valor*
	SI n (%)	NO n (%)		
<b>OPRM1 agrupación 1</b>				
AA + GA	41 (78,8)	11 (21,2)	52 (100)	<b>0,014</b>
GG	1 (20)	4 (80)	5 (100)	
<b>OPRM1 agrupación 2</b>				
AA	26 (72,2)	10 (27,8)	36 (100)	0,499
GG + GA	16 (76,2)	5 (23,8)	21 (100)	

\*Test exacto de Fisher

**Tabla 19.** Frecuencia de respondedores y no respondedores en función de los genotipos (agrupados) del SNP del gen de *OPRM1*

También se observó una posible asociación con resultados cercanos a la significación estadística ( $p = 0,057$ ) entre los pacientes que presentaban los genotipos TC o CC del gen *ARRB2* (agrupación TC + CC) y la respuesta a la morfina (tabla 20).

Gen Genotipo	Valoración de Respuesta		Total n (%)	p valor*
	SI n (%)	NO n (%)		
<b>ARRB2</b>				
TT	11 (57,9)	8 (42,1)	19 (100)	0,057
CC + TC	31 (81,6)	7 (18,4)	38 (100)	

\*Test exacto de Fisher

**Tabla 20.** Frecuencia de respondedores y no respondedores en función de la agrupación genotípica CC+TC vs TT del gen *ARRB2*

Además, para obtener más información respecto a la respuesta que se podía encontrar tras el inicio del tratamiento con morfina, se recogió la variable de “puntuación EVA post-tratamiento con morfina”, y se analizó con los diferentes genotipos.

Respecto al SNP en el gen *OPRM1* se observó que los pacientes que presentaban los genotipos AA o GA son los que referían menos dolor moderado – intenso (referido como EVA  $\geq 6$ ), mostrando una frecuencia del 36,2% y 12,5% respectivamente (siendo de un 19,5% y un 0% respectivamente, para un dolor intenso, referido como EVA  $\geq 7$ ). Llama la atención que todos los pacientes que presentaban el genotipo GG para este mismo SNP, continuaron con dolor intenso (el 100% EVA  $\geq 6$ , siendo un 40% de ellos EVA  $\geq 7$ ) tal y como resume la tabla inferior (tabla 21).

EVA post-tratamiento	Genotipos del Gen OPRM1			p valor*
	AA n (%)	GG n (%)	GA n (%)	
0	2 (5,6)	0 (0)	1 (6,2)	0,018
1	1 (2,7)	0 (0)	3 (18,8)	
2	4 (11,1)	0 (0)	2 (12,5)	
3	3 (8,3)	0 (0)	4 (25)	
4	7 (19,4)	0 (0)	2 (12,5)	
5	6 (16,7)	0 (0)	2 (12,5)	
6	6 (16,7)	3 (60)	2 (12,5)	
7	3 (8,3)	1 (20)	0 (0)	
8	1 (2,7)	0 (0)	0 (0)	
9	2 (5,8)	1 (20)	0 (0)	
10	1 (2,7)	0 (0)	0 (0)	
<b>Total n (%)</b>	<b>36 (100)</b>	<b>5 (100)</b>	<b>16 (100)</b>	

\*Test chi-cuadrado

Tabla 21. Frecuencia genotípica para el gen *OPRM1* en función de la EVA post-tratamiento.

Valorando esta misma variable para el SNP en el gen *ARRB2*, también se confirmó con resultados significativos ( $p = 0,044$ ), que la mayoría de los pacientes con los genotipos TC o CC (analizados de forma agrupada CC + TC) tenían dolor leve, ya que el 60,6% presentaban una puntuación EVA  $\leq 4$ , y en cambio, solo un 31,7% de los pacientes con el genotipo TT, presentaban un dolor leve (EVA  $\leq 4$ ) (tabla 22)

EVA Post-tratamiento	Genotipos del Gen ARRB2		p valor*
	TT n (%)	CC + TC n (%)	
0	1 (5,2)	2 (5,3)	0,044
1	0 (0)	4 (10,5)	
2	1 (5,2)	5 (13,2)	
3	3 (15,8)	4 (10,5)	
4	1 (5,2)	8 (21,1)	
5	5 (26,4)	3 (7,9)	
6	5 (26,4)	6 (15,8)	
7	0 (0)	4 (10,5)	
8	0 (0)	1 (2,6)	
9	3 (15,8)	0 (0)	
10	0 (0)	1 (2,6)	
<b>Total n (%)</b>	<b>19 (100)</b>	<b>38 (100)</b>	

\*Test chi-cuadrado

Tabla 22. Frecuencia genotípica para el gen *ARRB2* en función de la EVA post-tratamiento.

Tras realizar el mismo análisis con los genotipos agrupados para los genes *STAT6* y *COMT* no se observaron resultados estadísticamente significativos.

### 5.3.- ASOCIACIÓN GENOTIPO – TOXICIDAD A LA MORFINA

Respecto a la valoración de la toxicidad, primero se realizó un análisis con la variable dicotómica de si existían efectos secundarios o no existía ninguno, en función de cada gen y de cada genotipo.

El hecho de presentar un determinado genotipo no estaba relacionado con el hecho de mostrar o no mostrar toxicidad a la morfina, ya que ningún resultado de este análisis con los SNPs estudiados fue significativo. Estos datos quedan resumidos en la tabla inferior (tabla 23).

Gen Genotipo	Toxicidad (presencia de efectos secundarios)		Total n (%)	p valor*
	SI n (%)	NO n (%)		
<b>OPRM1</b>				
AA	30 (83,3)	6 (16,7)	36 (100)	0,972
GG	4 (80)	1 (20)	5 (100)	
GA	13 (81,2)	3 (18,8)	16 (100)	
<b>ARRB2</b>				
TT	16 (84,2)	3 (15,8)	19 (100)	0,970
CC	9 (81,8)	2 (18,2)	11 (100)	
TC	22 (81,5)	5 (18,5)	27 (100)	
<b>STAT6</b>				
AA	16 (84,2)	3 (15,8)	19 (100)	0,834
GG	6 (75)	2 (25)	8 (100)	
GA	25 (83,3)	5 (16,7)	30 (100)	
<b>COMT</b>				
AA	11 (91,7)	1 (8,3)	12 (100)	0,126
GG	15 (93,8)	1 (6,2)	16 (100)	
GA	21 (72,4)	8 (27,6)	29 (100)	

\*Test chi-cuadrado

**Tabla 23.** Presencia de efectos secundarios en función del genotipo presente

Se decidió valorar la gravedad de estos efectos secundarios, por lo que esta variable se agrupó en efectos secundarios “leves”, “graves”, y “leves y graves”. Tras analizar la posible relación que podía existir entre estos tres grupos y cada SNP, se confirmó que no existía una relación clara entre la gravedad de los efectos secundarios y ninguno de los genotipos posibles, ya que no surgió ningún resultado significativo.

Los efectos secundarios leves que se recogieron como variables fueron el estreñimiento, la sequedad y las náuseas y/o vómitos. Y los dos efectos secundarios graves que se controlaron como variables en nuestros pacientes, fueron las náuseas y los vómitos que no respondían a tratamiento médico (intratables) y la somnolencia como signo de neurotoxicidad grave.

Al realizar el análisis correspondiente para estudiar la posible relación entre cada SNP y cada uno de los efectos secundarios estudiados por separado (tabla 24), no de forma agrupada, se obtuvo la

información de que cuando tenían náuseas y vómitos intratables, los pacientes presentaban el genotipo GG para el gen *OPRM1*, con resultados estadísticamente significativos ( $p = 0,005$ ). Esta toxicidad únicamente se observó en un paciente de los 57 estudiados. Además, para este mismo gen, se observó que los pacientes que referían sequedad presentaban mayoritariamente los genotipos AA o GA, con resultados cercanos a la significación estadística ( $p = 0,088$ ).

Efecto Secundario	Genotipos del Gen <i>OPRM1</i>			Total n (%)	p valor
	AA n (%)	GG n (%)	GA n (%)		
Sequedad					
Sí	12 (52,2)	1 (4,3)	10 (43,5)	23 (100)	0,088*
No	24 (70,6)	4 (11,8)	6 (17,6)	34 (100)	
Náuseas y vómitos intratables					
Sí	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	<b>0,005*</b>
No	36 (64,3)	4 (7,1)	16 (28,6)	56 (100)	
	Genotipos del Gen <i>STAT6</i>				
	AA n (%)	GG n (%)	GA n (%)		
Náuseas y vómitos					
Sí	3 (25)	4 (33,3)	5 (41,7)	12 (100)	0,096*
No	16 (35,6)	4 (8,9)	25 (55,5)	45 (100)	
Somnolencia (neurotoxicidad)					
Sí	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	<b>0,044*</b>
No	19 (33,9)	7 (12,5)	30 (53,6)	56 (100)	
	AA + GA n (%)		GG n (%)		
Náuseas y vómitos					
Sí	8 (66,7)		4 (33,3)	12 (100)	<b>0,052**</b>
No	41 (91,1)		4 (8,9)	45 (100)	
	Genotipos del Gen <i>COMT</i>				
	AA n (%)	GG n (%)	GA n (%)		
Náuseas y vómitos					
Sí	5 (41,7)	4 (33,3)	3 (25)	12 (100)	0,074*
No	7 (15,6)	12 (26,7)	26 (57,7)	45 (100)	
	AA n (%)		GA + GG n (%)		
Estreñimiento					
Sí	11 (28,2)		28 (71,8)	39 (100)	<b>0,048**</b>
No	1 (5,6)		17 (94,4)	18 (100)	
Náuseas y vómitos					
Sí	5 (41,7)		7 (58,3)	12 (100)	0,063**
No	7 (15,6)		38 (84,4)	45 (100)	

\*Test chi-cuadrado    \*\*Test exacto de Fisher

**Tabla 24.** Frecuencias de diferentes efectos secundarios en función de los genotipos de los SNPs en los genes *OPRM1*, *STAT6* y *COMT*.

Respecto al gen *ARRB2*, no se observó ninguna relación significativa en función de cada tipo de efecto secundario.

Realizando el análisis correspondiente para el gen *STAT6*, el 100% de los pacientes que presentaban somnolencia como toxicidad neurológica grave, mostraban el genotipo GG, con resultados significativos ( $p = 0,044$ ), a pesar de observar esta toxicidad únicamente en un paciente. Cuando se realizó el análisis con los genotipos agrupados, se observó que los pacientes que presentaron náuseas y vómitos (toxicidad leve), el 66,7% presentaban los genotipos AA o GA (agrupación AA + GA) con resultados muy cercanos a la significación estadística ( $p = 0,052$ ). Sobre el resto de análisis realizados, no se observaron más resultados relevantes (tabla 24).

Y respecto al último gen estudiado, el gen *COMT*, se confirmó que los pacientes que presentaban estreñimiento, el 71,8% mostraban los genotipos GA o GG (analizado de forma agrupada GA + GG), con resultados estadísticamente significativos ( $p = 0,048$ ). No se observaron otros resultados significativos, aunque sí algunos cercanos a la significación estadística, como fue el caso de las náuseas y los vómitos (toxicidad leve) (tabla 24).

#### **5.4.- ASOCIACIÓN GENOTIPO – RESTO DE VARIABLES**

Dadas las variables y la información recogida de la población de estudio, se decidió analizar si existía alguna asociación entre presentar un determinado genotipo y alguna otra variable relacionada con la enfermedad oncológica, con el dolor del paciente o con el tratamiento recibido.

Gen Genotipo	Localización del tumor primario							Total n (%)	p valor**
	Pulmón	Colon-Recto	Páncreas	Pleura	Útero	Partes blandas	Otros*		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
<b>OPRM1</b>									
AA	20 (54,1)	5 (13,5)	4 (10,8)	3 (8,1)	0 (0)	1 (2,7)	4 (10,8)	37 (100)	<b>0,003</b>
GG	1 (20)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	5 (100)	
GA	10 (62,4)	0 (0)	2 (12,5)	1 (6,3)	0 (0)	1 (6,3)	2 (12,5)	16 (100)	

\*Engloba: mama (1), glotis (1), estómago (1), riñón (1), ampula origen biliar (1), vejiga (1)

\*\*Test chi-cuadrado

**Tabla 25.** Asociación significativa entre la localización del tumor primario y los genotipos de OPRM1

Observamos que la localización del tumor primario sí presentaba una asociación significativa con genotipos concretos, ya que confirmamos que respecto al gen *OPRM1*, el 54,1% de los pacientes que presentaban el genotipo AA y el 62,5% de los que presentaban el genotipo GA, tenían un tumor primario de origen pulmonar. Sin embargo, de los pacientes que presentaban el genotipo GG el 40% tenían una neoplasia de origen colorrectal y otro 40% de origen uterina. Todas ellas fueron asociaciones estadísticamente significativas ( $p = 0,003$ ) (tabla 25). Se realizó el mismo análisis con los genotipos agrupados, y se corroboró este resultado, ya que la asociación entre el origen pulmonar del tumor primario y la presencia de los genotipos AA y GA (agrupación AA + GA) era también estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Analizando la posible relación con el tipo de dolor, se pudo comprobar que los pacientes con genotipo AA especialmente (73,7%) del SNP *STAT6* (analizados de forma agrupada) presentaban mayoritariamente un dolor de tipo mixto, con resultados significativos ( $p = 0,048$  y  $p = 0,019$ ) en los dos análisis completados (tabla 26); dato que también se observaba al realizar el análisis con los genotipos de *STAT6* no agrupados, con datos casi significativos ( $p = 0,057$ ).

Gen Genotipo	Tipo de dolor				Total n (%)	p valor
	Somático n (%)	Visceral n (%)	Neuropático n (%)	Mixto n (%)		
<b>STAT6</b>						
AA	4 (21,1)	1 (5,2)	0 (0)	14 (73,7)	19 (100)	<b>0,048*</b>
GG + GA	13 (33,3)	10 (25,7)	0 (0)	16 (41)		
	<b>Dolor de tipo MIXTO</b>					
Gen Genotipo	SI n (%)		NO n (%)		Total n (%)	p valor
<b>STAT6</b>						
AA	14 (73,7)		5 (26,3)		19 (100)	<b>0,019**</b>
GG + GA	16 (41)		23 (59)			

\*Test chi-cuadrado \*\*Test exacto de Fisher

**Tabla 26.** Asociación entre el tipo de dolor y el SNP en el gen *STAT6*

Se analizaron otras variables para conocer si existía alguna relación o asociación con la presencia de un determinado genotipo de alguno de los SNPs estudiados, como por ejemplo la localización de las metástasis, la histología del tumor o el tipo de dolor en general y los diferentes tipos de dolor en concreto, y a pesar de no encontrar ningún otro resultado significativo, sí encontramos resultados cercanos a la significación estadística con p valores de 0,06 o 0,07, que informaban de una posible relación entre el SNP en el gen *OPRM1* con presentar dolor óseo pélvico, el SNP en el gen *ARRB2*

con presentar dolor óseo en extremidades, el SNP en el gen *STAT6* con presentar dolor visceral (concretamente con dolor en víscera sólida), y el SNP en el gen *COMT* y presentar dolor óseo costal (tabla 27).

Gen Genotipo	Dolor óseo pélvico		Total n (%)	p valor
	SI n (%)	NO n (%)		
<b>OPRM1</b>				
AA	3 (8,1)	34 (91,9)	37 (100)	0,073*
GG	2 (40)	3 (60)	5 (100)	
GA	1 (6,2)	15 (93,8)	16 (100)	
	Dolor óseo en extremidades			
	SI n (%)	NO n (%)		
<b>ARRB2</b>				
TT	1 (5,3)	18 (94,7)	19 (100)	0,070*
CC	2 (18,2)	9 (81,8)	11 (100)	
TC	0 (0)	28 (100)	28 (100)	
	Dolor visceral (víscera sólida)			
	SI n (%)	NO n (%)		
<b>STAT6</b>				
AA + GA	4 (8,2)	45 (91,8)	49 (100)	0,067**
GG	3 (33,3)	6 (66,7)	9 (100)	
	Dolor óseo costal			
	SI n (%)	NO n (%)		
<b>COMT</b>				
AA	0 (0)	13 (100)	13 (100)	0,065*
GG	1 (6,2)	15 (93,8)	16 (100)	
GA	7 (24,1)	22 (75,9)	29 (100)	

\*Test chi-cuadrado \*\*Test exacto de Fisher

**Tabla 27.** Posibles asociaciones entre un concreto tipo de dolor y los genotipos de los SNPs en los genes *OPRM1*, *ARRB2*, *STAT 6* y *COMT*.

### **5.5.- OTRAS ASOCIACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE VARIABLES**

Se realizaron otros estudios con el resto de variables recogidas para poder estudiar más asociaciones posibles. Una de las más relevantes que se observó, fue la relación entre la respuesta y la toxicidad, de forma que los pacientes que no presentaron efectos secundarios o los presentaron en forma leve, la mayoría de ellos respondieron al tratamiento con morfina, en un 90% y un 73,3% respectivamente, mientras que todos los pacientes que presentaron efectos secundarios leves y graves, el 100% de ellos no mostró respuesta a la morfina ( $p = 0,031$ ) (tabla 28).

Variable	Valoración de respuesta		Total n (%)	p valor*
	SI	NO		
<b>Gravedad efectos secundarios</b>				
Leves	33 (73,3)	12 (26,7)	45 (100)	<b>0,031</b>
Graves	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Leves y graves	0 (0)	2 (100)	2 (100)	
No efectos	9 (90)	1 (10)	10 (100)	

\*Test chi-cuadrado

**Tabla 28.** Asociación entre la respuesta y la toxicidad a la morfina

Por otro lado, el 59,5% de los pacientes que habían presentado respuesta tras el tratamiento con morfina, estaban diagnosticados de un tumor primario pulmonar, sugiriendo que podía existir una asociación entre presentar un cáncer de pulmón y responder al tratamiento con morfina. Y centrandó la atención en los pacientes que no habían mostrado respuesta, el 40% de ellos también presentaban un tumor primario pulmonar aunque no eran la gran mayoría, ya que el 33,3% presentaban un cáncer colorrectal ( $p = 0,007$ ) (tabla 29)

Variable	Localización del tumor primario							Total n (%)	p valor*
	Pulmón n (%)	Colon- Recto n (%)	Páncreas n (%)	Pleura n (%)	Útero n (%)	Partes blandas n (%)	Otro* n (%)		
<b>Valoración de respuesta</b>									
Sí	25 (59,5)	2 (4,8)	4 (9,5)	4 (9,5)	0 (0)	1 (2,4)	6 (14,3)	42 (100)	<b>0,007</b>
No	6 (40)	5 (33,3)	1 (6,7)	0 (0)	2 (13,3)	1 (6,7)	0 (0)	15 (100)	
<b>Gravedad efectos secundarios</b>									
Leves	27 (60)	4 (8,9)	4 (8,9)	3 (6,7)	2 (4,4)	2 (4,4)	3 (6,7)	45 (100)	<b>0,055</b>
Graves	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Leves y graves	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	
No efectos	4 (40)	1 (10)	1 (10)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	3 (30)	10 (100)	

\*Test chi-cuadrado

**Tabla 29.** Otras asociaciones significativas relacionadas con la localización del tumor primario

Analizando la posible asociación entre la gravedad de los efectos secundarios ocurridos y la localización del tumor primario, se pudo comprobar con resultados muy cercanos a la significación estadística ( $p = 0,055$ ), que la mayoría de los pacientes que no presentaron efectos secundarios o éstos eran leves, presentaban un cáncer de pulmón, en cambio, el 100% ( $n = 2$ ) de los pacientes que

presentaron efectos secundarios leves y graves a la vez estaban diagnosticados de un tumor colorrectal (tabla 29).

Variable	Tipo del dolor: Dolor SOMÁTICO		Total n (%)	p valor
	SI	NO		
<b>EVA de inicio (agrupado)</b>				
Severo (6-7)	12 (42,9)	16 (57,1)	28 (100)	<b>0,028****</b>
Muy severo (8-10)	5 (16,7)	25 (83,3)	30 (100)	
<b>Histología del tumor primario</b>				
Adenocarcinoma	7 (23,3)	23 (76,7)	30 (100)	<b>0,038***</b>
Ca. escamoso	2 (25)	6 (75)	8 (100)	
Ca. cél. no pequeña	0 (0)	5 (100)	5 (100)	
Ca. cel. pequeña	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)	
Mesotelioma	3 (100)	0 (0)	3 (100)	
Sarcoma	0 (0)	2 (100)	2 (100)	
Otro**	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (100)	
<b>Localización del tumor primario</b>				
Pulmón	7 (22,6)	24 (77,4)	31 (100)	<b>0,044***</b>
Colon – Recto	0 (0)	7 (100)	7 (100)	
Páncreas	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (100)	
Pleura	3 (75)	1 (25)	4 (100)	
Útero	1 (50)	1 (50)	2 (100)	
Partes blandas	1 (50)	1 (50)	2 (100)	
Otro*	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100)	
<b>Tratamiento analgésico previo</b>				
Convencional	7 (23,3)	23 (76,7)	30 (100)	<b>0,021***</b>
Antiespasmódico	0 (0)	1 (100)	1 (100)	
Opioides débiles	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (100)	
Combinación	5 (23,8)	16 (76,2)	21 (100)	
	<b>Origen del dolor: Dolor por VÍSCERA SÓLIDA</b>			
<b>Tipo de dolor</b>				
Somático	0 (0)	17 (100)	17 (100)	<b>0,014***</b>
Visceral	4 (36,4)	7 (63,6)	11 (100)	
Neuropático	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Mixto	3 (10)	27 (90)	30 (100)	

\*Engloba: mama (1), glotis (1), estómago (1), riñón (1), ampulla origen biliar (1), vejiga (1).

\*\*Engloba: tumor de Merkel (1), carcinoma neuroendocrino de célula grande (1), carcinoma ductal infiltrante (1), carcinoma verrucoso mixto (1), carcinoma de células claras (1), tumor fibroso solitario maligno (1), carcinoma urotelial (1)

\*\*\*Test chi-cuadrado

\*\*\*\*Test exacto de Fisher

Tabla 30. Otras asociaciones significativas relacionadas con el dolor.

La variable agrupada de la puntuación EVA pre-tratamiento, es decir, la intensidad de dolor que presentaban los pacientes a la inclusión en nuestro estudio, parecía estar relacionada con el tipo de dolor, ya que se confirmó que la mayoría de los pacientes (57,1%) que presentaban un dolor intenso,

clasificado como una EVA 6-7, el dolor referido no era de tipo somático, y lo mismo ocurría con los pacientes que presentaban un dolor muy intenso, clasificado como una EVA 8-10, ya que la mayoría de ellos (83,3%), tampoco referían un dolor de tipo somático; por lo que se pudo concluir que los pacientes con dolor intenso y muy intenso, no solían presentar un dolor somático, con resultados significativos ( $p = 0,028$ ) (tabla 30). De hecho, se realizó un análisis más exhaustivo con resultados cercanos a la significación estadística ( $p = 0,06 - 0,09$ ), que apoyó la información de que los pacientes con dolor muy intenso (EVA 8-10) parecía que referían con mayor frecuencia un dolor de tipo mixto, y que estos mismos pacientes con dolor intenso y muy intenso, referían un dolor que estaba provocado por un adenocarcinoma (en un 50% y 53,3% respectivamente), como histología predominante.

Además, se observó que la histología tumoral más relacionada con el dolor de tipo somático fue el mesotelioma, ya que el 100% de los mesoteliomas mostraban un dolor somático y como dato de interés ningún sarcoma ni carcinoma de célula no pequeña presentaron dolor somático ( $p = 0,038$ ). Estos resultados se podían relacionar con otra asociación significativa que también se halló, ya que la localización tumoral también se asoció con el hecho de presentar un dolor somático, conociendo que el dolor localizado a nivel pleural en un 75% era de tipo somático ( $p = 0,044$ ). Además, se observó que la mayoría de los pacientes incluidos que estaban con tratamiento con opioides débiles, el 83,3% de ellos era para tratar un dolor de tipo somático ( $p = 0,021$ ) (tabla 30).

Centrándonos en el dolor de tipo mixto, se objetivó que de todos los pacientes con dolor mixto, el 43,3% presentaban una edad comprendida entre los 50-59 años en el momento de su inclusión ( $p = 0,033$ ), el 46,7% presentaban como origen del dolor enfermedad visceral ( $p = 0,034$ ) y la mayoría también (56%) estaban en tratamiento analgésico convencional previa a su inclusión en el estudio ( $p = 0,048$ ), todos ellos fueron resultados significativos.

La asociación significativa confirmada entre el tipo de dolor que presentaba el paciente y que éste estuviera producido por un dolor originado en una víscera sólida, informó que los pacientes con dolor visceral y mixto, son los que sobretodo tenían un dolor procedente de una víscera sólida en un 36,4% y en un 10% respectivamente ( $p = 0,014$ ) (tabla 30).

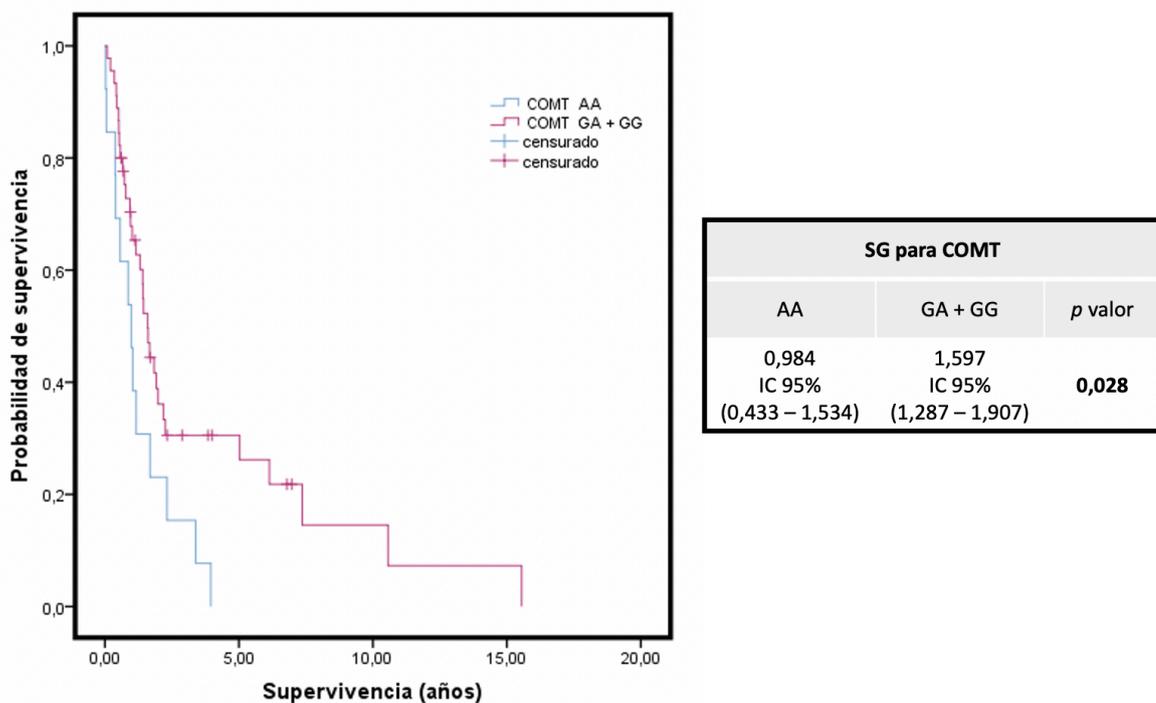
Otro hallazgo de interés que se observó es que la somnolencia (neurotoxicidad) producida por el tratamiento con morfina se relacionó con la localización de las metástasis, de forma que se asoció que el 100% de los pacientes con somnolencia, presentaban afectación metastásica hepática ( $p = 0,009$ ). A pesar de ser un resultado significativo, se ha tener en cuenta que solo hubo un paciente que presentó somnolencia como efecto secundario grave a la morfina.

Del resto de análisis realizado, no se observaron otros datos relevantes o significativos.

## 5.6.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE DIFERENTES VARIABLES

Se realizó un estudio de la supervivencia global (SG) de los pacientes incluidos en el estudio, en función de determinadas variables que podían ser relevantes. Se recogió la fecha de *exitus* de los pacientes y si no habían fallecido, la fecha de la última visita.

Tal y como ya se ha indicado previamente, se clasificó a los pacientes como 46 pacientes que habían sido *exitus* y 12 con estado desconocido, y sobre todos ellos se realizó el análisis de supervivencia.



**Figura 28.** Gráfica de SG en relación con los genotipos del SNP en el gen *COMT*

En cuanto al análisis de SG en función de los SNPs estudiados y sus posibles genotipos, únicamente observamos un resultado estadísticamente significativo y fue para el SNP de *COMT*. Se observó que los pacientes con los genotipos GG y GA (analizado de forma agrupada) tenían mayor supervivencia, con resultados estadísticamente significativos ( $p = 0,028$ ) (figura 28). Si el análisis se realizaba sin agrupar los genotipos, se observó una tendencia a obtener mejor supervivencia, especialmente en el genotipo GA, con una  $p = 0,077$ .

Estudiando la relación con la respuesta obtenida al tratamiento con morfina, no se observaron resultados significativos, pero sí observamos una posible asociación con la puntuación EVA post-tratamiento, ya que los pacientes que presentaban una EVA post-tratamiento de intensidad leve (especialmente EVA 3-4), presentaban mejor supervivencia ( $p = 0,074$ ).

Respecto a la relación con la presencia de efectos secundarios al tratamiento con morfina tampoco observamos resultados estadísticamente significativos, pero sí observamos una posible asociación entre la SG y la gravedad de éstos (clasificado como “no efectos secundarios”, “leves”, “graves” y “leves y graves”), ya que parece que los pacientes con “no efectos secundarios” presentaban mejor supervivencia ( $p = 0,085$ ).

No se obtuvieron más resultados significativos o relevantes clínicamente.



## ***6.- DISCUSIÓN***

---



## **6.- Discusión**

### **6.1.- DISCUSIÓN**

Los pacientes oncológicos presentan una elevada frecuencia de DO, ya que más del 60% de ellos lo presenta en algún momento de su evolución (30,32,78,79,183). Se trata de un dolor secundario a la propia enfermedad tumoral, secundario a un tratamiento dirigido a la propia neoplasia o secundario a otro trastorno concurrente (29–32,60).

Habitualmente, es más frecuente en estadios avanzados de la enfermedad, de forma que va aumentando a medida que empeora la enfermedad (31,78,184). En referencia a este dato, un estudio demostró que de una población de 772 pacientes con cáncer avanzado, el dolor se presentó en el 28%, 46%, 67%, 75% y 79% de los casos, a los 6 meses, 3 meses, 1 mes, 1 semana y 1 día antes de la muerte (60,77,185).

El dolor es un síntoma que puede ser muy invalidante, de elevada intensidad (en más de 40% de los casos se presenta con una intensidad EVA  $\geq 5$ ) (184), y puede provocar un deterioro importante en la calidad de vida del paciente, además de un empeoramiento clínico evidente, con posible aparición y asociación de otros síntomas, enfermedades o síndromes derivados, como pueden ser, la ansiedad o la depresión, que dificultan aún más su manejo (7,39,78). Estos otros síntomas junto a otros procesos no del todo conocidos, probablemente ocasionan la variabilidad de respuesta observada a los opioides.

Actualmente, se aconseja seguir las diferentes guías clínicas para el control del dolor (como las guías ESMO o la escalera analgésica de la OMS), pero desgraciadamente no existe un patrón claro para predecir el fármaco óptimo para un paciente concreto. Es algunas ocasiones estos pacientes requieren de un ingreso hospitalario para llegar al buen control del dolor, ya que de forma ambulatoria el proceso puede ser mucho más lento, con aumento del número de visitas médicas y consultas a urgencias, en las que habitualmente se aumenta la dosis del opioide de forma progresiva con mayor riesgo de efectos adversos. A la espera de una buena estrategia terapéutica el paciente suele continuar limitado con dolor no controlado y con dificultades para mantener las actividades de su vida diaria.

En los últimos años se ha estudiado esta variabilidad interpersonal en la eficacia y seguridad a los fármacos opioides, y se ha valorado que una de las posibles causas, podría ser la variabilidad genética (1,31).

En este trabajo hemos investigado cómo la variabilidad genética, centrada en 4 polimorfismos (A118G de *OPRM1*, C8622T de  $\beta$ -arrestina2, C9065T de *STAT6* y G472A de *COMT*), se correlaciona con la respuesta y toxicidad a la morfina en pacientes que presentan DO intenso. Además, hemos estudiado otras posibles asociaciones que pueden dar luz y ayudar a mejorar el control del dolor en nuestros pacientes.

En concreto, hemos observado que los genotipos AA o GA del SNP A118G del gen *OPRM1* y CC o TC del SNP C8622T del gen *ARRB2* se asocian con mejor respuesta a la morfina, y que ninguno de los SNPs estudiados se relacionan claramente con la toxicidad a ella de forma global, a pesar de que sí existe asociación entre el estreñimiento leve, en concreto, y los genotipos GA o GG del SNP G472A del gen *COMT*. También hemos descrito otras asociaciones más débiles que relacionan la toxicidad grave con los genotipos GG del SNP A118G del gen *OPRM1* y GG del SNP C9065T del gen *STAT6*. Aun así, algunos aspectos como el tamaño muestral entre otros, suponen limitaciones al estudio que obligan a realizar futuras investigaciones para corroborar nuestros resultados.

### **6.1.1- Discusión sobre la población de estudio**

El DO se puede presentar en cualquier momento en la evolución de la enfermedad oncológica, aunque con mayor frecuencia, como se ha comentado previamente, en fases más avanzadas de la enfermedad. Pero esto no quiere decir que pueda ser más evidente en edades avanzadas, ya que a pesar de que son escasos los estudios epidemiológicos existentes en la actualidad que nos aporten esta información, parece que éstos informan de que la prevalencia de dolor en pacientes con cáncer disminuye con la edad, de forma que está presente en un 38% de individuos entre 65-74 años (edad más relacionada con el DO), en un 29% en pacientes entre 75-84 años, y en un 24% en pacientes mayores de 85 años (60,186). Estos datos estarían de acuerdo con los nuestros ya que la mediana de edad de nuestra población en el momento de su inclusión y, por lo tanto, en el momento de requerir tratamiento con opioides, fue de 63 años, una edad similar a lo que demuestra la literatura como edad más frecuentemente relacionada con este tipo de dolor.

Varios estudios realizados sobre la prevalencia e incidencia del dolor por cáncer en función del sexo informaron de datos contradictorios, ya que mientras algunos confirmaron que las mujeres son más propensas a presentar dolor (oncológico y no oncológico), siendo éste un dolor más intenso y con peor respuesta a los tratamientos pautados (187,188), otros concluyeron que no existían diferencias significativas en función del sexo (189,190).

Nuestra población de estudio estaba compuesta por un 65,5% de hombres, dato que puede explicarse por el hecho de que el 53,4% de los pacientes incluidos estaban diagnosticados de un cáncer de pulmón y según los últimos datos epidemiológicos registrados del 2018, éste continúa siendo un tumor más frecuente en hombres que en mujeres (191). Además, la incidencia por cáncer a nivel global es también mayor en hombres que en mujeres (192). Es importante remarcar que el cáncer de pulmón es uno de los tumores que causa más frecuentemente dolor (55%) junto con los de cabeza y cuello (70%), ginecológicos (60%) y gastrointestinales (59%) (60,61,183,184). La posible explicación de que solo hubiera un caso diagnosticado de un tumor de cabeza y cuello y ninguno ginecológico en nuestro trabajo, es que puede ser debido a que la incidencia de estos dos tumores es mucho menor que la incidencia de cáncer de pulmón o de cáncer gastrointestinal (191).

La histología que hallamos de forma predominante fue el adenocarcinoma (51,7%), dato esperable, ya que es el tipo histológico más habitual en los cánceres de pulmón, colorrectal y pancreático (193–196), coincidiendo con los tres tumores que se detectaron en mayor proporción (75,8%) en nuestra muestra.

Ya es conocido que la enfermedad metastásica más dolorosa es la afectación ósea, seguida de la afectación torácica, pero hay que contemplar que un elevado número de pacientes (cerca de un 40%), presentan dolor en  $\geq 2$  localizaciones (60). Estos datos descritos en la literatura, son similares a los nuestros, en los que se confirma que el 60,3% presentaba dolor en  $\geq 2$  localizaciones y como localización metastásica única las más frecuentes fueron la torácica y la ósea (13,8% y 10,3%, respectivamente).

En la población general, casi el 40% de los pacientes con DO presentan un dolor de tipo mixto (30), ya que es habitual que estos pacientes describan tanto un componente nociceptivo como neuropático como características de su dolor; sin embargo, valorando una única localización y un solo origen del dolor, el más frecuente es el nociceptivo, especialmente el somático (30), a pesar de que existen datos de otros autores que informan de una frecuencia superior del dolor nociceptivo visceral (60,61). Similar proporción ha destacado en nuestra población de estudio, ya que la mayoría mostraba un dolor mixto (51,7%), seguido de un dolor nociceptivo somático (29,3%) y éste seguido de un dolor nociceptivo visceral (19%).

Según las recomendaciones de tratamiento de la OMS, el DO (se trate de tipo nociceptivo, neuropático o mixto), si está clasificado como moderado o intenso, probablemente requiera tratamiento con opioides mayores (tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS), habitualmente con coadyuvantes, y tras haber recibido analgésicos del primer o segundo escalón que no hayan mostrado beneficio (73,80). Se confirmó que nuestra muestra de pacientes cumplía esta premisa, ya

que previo a su inclusión en el estudio la mayoría estaban recibiendo tratamiento analgésico del primer o segundo escalón, observando que un 51,7% y 10,3% tomaban tratamiento convencional (paracetamol, AINEs o metamizol) y/o opioides débiles, respectivamente. Una vez incluidos en el estudio, al 94,8% se les inició tratamiento con sulfato de morfina, fármaco guía por excelencia (presentación oral), tal y como se indica en la mayoría de las recomendaciones sobre el manejo del dolor (61,78,80).

Tras la valoración inicial de respuesta y tolerancia a la morfina iniciada, el 74% de los pacientes incluidos respondieron al tratamiento con morfina en 72h, datos similares a los reportados en la actualidad en referencia a los últimos estudios y revisiones publicadas, que informan que entre el 75-81% de los pacientes responden al tratamiento con morfina en los siguientes 7 días a iniciarla (81).

En el seguimiento que se realizó a los pacientes tras el período “activo” del estudio, se confirmó que el 100% de ellos requirió tratamiento para el DI, siendo éste un dato llamativo, pero de nuevo, en la línea de los datos conocidos y registrados en la literatura, ya que parece que la población oncológica puede presentar DI hasta en un 93% de los casos, a pesar de no tener pautado un tratamiento adecuado con opioides de acción inmediata o con opioides de liberación normal o rápida (60,74–77). Otro dato que se recogió fue que el 58,6% del total de nuestros pacientes requirieron tratamiento coadyuvante para mejorar el control del dolor, datos también similares a los reflejados en la mayoría de estudios y revisiones disponibles en la actualidad, ya que como se ha comentado en la introducción de este trabajo, se trata de pacientes que muchos de ellos presentan otros síntomas acompañantes (cognitivos, emocionales, psicológicos...) que dificultan el manejo y el control del dolor únicamente con un fármaco (9,33,90).

Por otro lado, las guías ESMO nos confirman que la morfina tiene un perfil de tolerancia muy bueno, con únicamente un 6% de efectos adversos intolerables (80), siendo este porcentaje en nuestra serie de un 4,3% (en concreto fueron únicamente 2 pacientes los que presentaron efectos secundarios graves), por lo tanto, de nuevo resultados muy acordes con lo que muestra la evidencia científica. Respecto a los efectos secundarios leves, el que se observó con mayor frecuencia fue el estreñimiento, que lo presentó el 68,4% de nuestra muestra, datos que se vuelven a confirmar por lo descrito en la literatura (60,81).

Por lo tanto, nuestra población de estudio es representativa de la población oncológica (con dolor) a nivel general, ya que muestra similitudes clínicas con lo reflejado actualmente por la mayoría de autores.

### **6.1.2- Discusión de los objetivos del estudio**

Una vez se comprobó que nuestra población de estudio se encontraba en equilibrio de *Hardy-Weinberg*, se procedió a realizar los análisis de asociación entre los genotipos de los SNPs estudiados con la respuesta confirmada, con la toxicidad evaluada y con otras variables recogidas en este estudio, como son la localización tumoral, la histología del tumor primario o el tipo de dolor, entre otras, que veremos más adelante.

Respecto a la relación de los diferentes SNPs y la respuesta a la morfina, en nuestro estudio se pudieron relacionar los genotipos AA o GA para el SNP en el gen *OPRM1* con mejor respuesta (mayor número de respuestas) que los pacientes con el genotipo GG. Además, coincidió que los pacientes que presentaban estos mismos genotipos AA o GA referían menos dolor intenso tras el inicio de dicho tratamiento, mientras que el 100% de los pacientes con genotipo GG presentaban dolor intenso (EVA  $\geq 6$ ) a pesar de haberlo iniciado, por lo que estos pacientes requirieron aumento de dosis o rotación de opioide.

Se conoce que el gen *OPRM1* codifica para el receptor opioide  $\mu$ , receptor responsable de muchas de las acciones de los opioides, como la euforia, la analgesia, y la dependencia a los propios opioides (107,108). El cambio de A a G conlleva el desarrollo de una mayor afinidad por la  $\beta$  endorfina (197), una menor actividad para los ligandos exógenos y una dificultad en la activación de los receptores  $\mu$ , lo que se puede traducir en una falta de la sensación de analgesia (menor respuesta analgésica) mediada por la activación de este receptor (120,157), por lo que el paciente probablemente presente mayor sensibilidad al dolor y requiera de dosis más elevadas para alcanzar el nivel de analgesia necesario con un mayor riesgo de toxicidad secundaria (118,126,159–161,144,152–158).

Existen diversos estudios en los que se ha investigado el papel de este SNP en el dolor. La mayoría de ellos demuestran que los pacientes portadores del alelo G (AG o GG) desarrollan peor respuesta a la morfina, y requieren habitualmente, de mayores dosis de opioides para alcanzar el efecto analgésico (102,118,153,198–200). Por lo tanto, nuestro estudio confirma estos resultados y sugiere la asociación entre la presencia del alelo A del SNP A118G *OPRM1* con mejor respuesta a la morfina.

Con respecto al polimorfismo C8622T en el gen *ARRB2*, se observó una tendencia ( $p = 0,057$ ) que podía relacionar los genotipos CC o TC con una mejor respuesta a la morfina. Tras ampliar el análisis de estas dos variables, se confirmó que los genotipos CC o TC estaban asociados a una reducción del dolor siendo éste de intensidad leve tras el inicio del tratamiento con morfina (puntuación EVA  $\leq 4$ ),

por lo que no mantenían la elevada intensidad del dolor de inicio. Estos datos están en consonancia con la mayoría de estudios descritos hasta el momento (91,146,163,164).

El gen *ARRB2* codifica para una proteína intracelular ( $\beta$ -arrestina 2) implicada en varios puntos de la regulación del receptor  $\mu$  opioide, como son el control de la fosforilación del propio receptor y su desensibilización e internalización, causando un apagamiento específico de la respuesta celular a estímulos como hormonas o neurotransmisores (141–143). Varios estudios de Bohn y colaboradores, demuestran que la pérdida de función de la  $\beta$ -arrestina 2 podría tener un potencial terapéutico, ya que afecta la eficacia de la activación del receptor opioide (acoplado a la proteína G). De esta forma mejora la analgesia opioide a través de alteraciones selectivas de los componentes de señalización del propio receptor, que da como resultado una notable potenciación y prolongación del efecto analgésico de la morfina, lo que sugiere que la inhibición de la función de la  $\beta$ -arrestina 2 podría conducir a una mayor eficacia analgésica de dicho opioide y proporcionar nuevas vías potenciales para el estudio y tratamiento del dolor (201,202). Por todos estos datos, nuestra hipótesis radica en que la presencia del alelo C pueda comportar una pérdida de función de la proteína  $\beta$ -arrestina 2, de forma que se pueda explicar la posible asociación entre los genotipos CC y TC con mejor respuesta a la morfina, tal y como concluyen Ross y Oneda en sus respectivos estudios, siendo coincidentes también con el nuestro.

También se estudió la relación entre los distintos SNPs y la seguridad a la morfina, valorada como la presencia o ausencia de toxicidad a las 72h tras su inicio. En los pacientes que sí existía toxicidad, se estudió si esta era de tipo leve o grave. Como toxicidad leve se tuvo en cuenta la sequedad, el estreñimiento y las náuseas y vómitos; y como grave, la somnolencia y náuseas y vómitos intratables (no respondedores al tratamiento antiemético habitual).

No se pudo asociar ningún SNP con la presencia o ausencia de toxicidad, pero sí se obtuvieron resultados interesantes al explorar los pacientes que presentaron algún tipo de toxicidad en concreto.

Los genotipos GG para el SNP A118G OPRM1 y GG para el SNP C9065T STAT6, predijeron mayor riesgo de toxicidad grave, aunque, a pesar de ser resultados estadísticamente significativos se trataba de resultados débiles y no concluyentes ya que únicamente fue un paciente el que presentó somnolencia como toxicidad grave (portador del genotipo GG para el SNP de STAT6) y otro paciente el que presentó náuseas y vómitos intratables (portador del genotipo GG para el SNP de OPRM1), por lo que es necesario ampliar la muestra, realizar nuevos análisis y confirmar estos datos con futuras investigaciones.

Tras valorar otras posibles asociaciones entre estos dos mismos SNPs y la tolerancia a la morfina, se detectó, rozando la significación estadística, que los genotipos AA o GA para el SNP A118G OPRM1

se relacionaron con mayor riesgo de presentar sequedad de piel y de mucosas, y los genotipos AA o GA (analizado de forma agrupada) para el SNP C9065T STAT6 con mayor riesgo de presentar náuseas y vómitos. Es decir, parecía que los genotipos AA o GA tanto para el SNP de OPRM1 como para el SNP de STAT6 predecían una aceptable tolerancia, ya que la toxicidad evidenciada eran efectos secundarios leves. Estos datos, a pesar de no ser confirmatorios, iban en línea con los anteriores en los que parecía que los genotipos GG tanto para este mismo SNP como para el SNP de STAT6 predecían peor tolerancia al tratamiento (toxicidad grave).

En el caso del gen *OPRM1*, como ya se ha comentado previamente, al ser un gen que codifica para el receptor opioide  $\mu$ , sus cambios se traducen en diferentes acciones de los opioides, incluida la tolerancia a ellos (107,108). De hecho, parece ser que los portadores del alelo G desarrollan una pérdida del lugar de glicosilación en el receptor, que se traduce en una reducción de efectos secundarios. Esta información está apoyada por el estudio de Muriel y colaboradores, ya que concluyen que los portadores del genotipo AA de OPRM1 predicen un elevado número de efectos secundarios (frente a AG y GG), en especial, eventos gastrointestinales, como son las náuseas (127). Estos datos no concuerdan con los encontrados en nuestro estudio, y probablemente se deba al pequeño tamaño de nuestra muestra, aunque es importante matizar que los estudios de asociación entre el SNP A118G OPRM1 y la tolerancia o toxicidad, en la actualidad, son limitados.

Y respecto al gen *STAT6*, estos resultados se pueden justificar por el hecho de que este gen codifica para STAT6, factor de transcripción que forma parte de un grupo de proteínas que actúan principalmente como transductoras de señales y activadoras de la transcripción. STAT 6 es activado por la IL3 y la IL13 y juega un papel predominante en el sistema inmune (203–205), además está implicado en la regulación de la expresión del gen OPRM1 por lo que puede alterar la expresión del receptor  $\mu$  (91), y probablemente, de forma secundaria, alterar el perfil de seguridad a los opioides.

Tras valorar los datos publicados sobre la toxicidad por morfina en pacientes con la presencia de estos dos SNPs (en los genes *OPRM1* y *STAT6*), no se obtuvieron datos clarificadores. Existe un meta-análisis que incluyó 36 artículos sobre el SNP A118G OPRM1 y la tolerancia a la morfina, y comunicó que los portadores del alelo G requerían una dosis media de opioides más elevada y mostraban menos riesgo de náuseas, concluyendo que el SNP OPRM1 A118G estaba asociado al requerimiento de opioides y a la presencia de efectos adversos (206). Existe otro meta-análisis de 23 estudios, en el que se corroboró que los portadores de la variante del alelo G del gen *OPRM1* consumían más opioides para la analgesia informando de puntuaciones de dolor más elevadas pero menos náuseas y vómitos (109,207). Esto sumado a la escasa bibliografía respecto a la posible relación del SNP C9065T STAT6 con la toxicidad, nos lleva a la necesidad de realizar estudios más completos con cohortes más grandes que puedan confirmar o desmentir nuestros resultados.

El SNP G472A COMT se relacionó de alguna manera con la toxicidad leve, ya que una mayor proporción de pacientes con genotipo GA o GG (analizado de forma agrupada) presentó estreñimiento leve. También se detectó una tendencia entre estos mismos genotipos y presentar náuseas y vómitos, con datos cercanos a la significación estadística.

Estos datos pueden estar explicados por la acción de la enzima COMT, ya que modula la transmisión neuronal dopaminérgica, adrenérgica y noradrenérgica al degradar las catecolaminas (91,115,127), especialmente al metabolizar la dopamina (catecolamina), la cual tiene un papel importante en la presentación de náuseas y vómitos. El bloqueo del receptor de dopamina D2 tiene un efecto antiemético en el centro del vómito y en el área postrema, localizada en el vértice inferior del IV ventrículo (a los dos lados de la línea media) donde existen neuronas quimioceptoras que al ser estimuladas producen el vómito (208).

Distintos autores han demostrado que el cambio de aminoácido Val por Met en el codón 158 en el gen *COMT* provoca una reducción de la actividad de la enzima que a su vez, repercute en una reducción de la degradación de las catecolaminas de forma secundaria, además de un aumento de la densidad de receptores  $\mu$  (61,125). Es por ello que la disminución de la enzima COMT, sea por la ingesta de inhibidores de la COMT o por otras causas como presentar este SNP (presencia del alelo A, 158Met), provoca menor actividad de la enzima con la consiguiente elevación de dopamina (mayor neurotransmisión dopaminérgica) y la presentación final de náuseas y vómitos (130,209–211). De acuerdo con esta hipótesis, Andersen reportó que los pacientes portadores del alelo G informaban de síntomas menos intensos, ya que se relacionó el alelo A, y especialmente el genotipo AA, con niveles de expresión de COMT reducidos (130,210). Sin embargo, algunos estudios, como el de Laugsand, publicaron algo inesperado, ya que informaron que los pacientes portadores del alelo A eran los que presentaban menos náuseas y vómitos (127,130). Estos datos se correlacionan con los nuestros, y una explicación concebible para estos resultados es que el tamaño muestral de la investigación de Laugsand y de la nuestra, fue pequeño, por lo que se obtuvieron genotipados de pocos pacientes, y posiblemente este sea el dato que conduzca a una asociación de genotipos sesgada. Por otro lado, Rakvag y colaboradores, no encontraron ninguna asociación entre este SNP en COMT y las náuseas y los vómitos, pero estos estudios no fueron diseñados principalmente para detectar tales asociaciones (126).

Respecto al gen *ARRB2*, es conocido que la eliminación de  $\beta$ -arrestina 2 (proteína para la que codifica), cambia la eficacia de la morfina en ratones (ratones knock-out, en los que no hay presencia de  $\beta$ -arrestina 2), por la interrupción de la regulación del receptor  $\mu$  que se provoca, ya que en esta situación la morfina produce una mayor antinocicepción a dosis más bajas mientras que simultáneamente provoca efectos secundarios menos graves (212). En nuestro estudio no hemos

observado ninguna asociación entre el SNP en el gen *ARRB2* y la toxicidad por morfina. Estos resultados pueden explicarse, de nuevo, por disponer de una población de estudio pequeña, ya que, a pesar de que existen pocos datos publicados al respecto, Muriel y colaboradores, sí encontraron que el genotipo TT para *ARRB2* se asociaba con menos frecuencia a toxicidades como la pérdida de la libido o la sequedad (127).

Además de todos estos resultados mencionados para intentar encontrar una explicación a la variabilidad de respuesta y tolerancia a la morfina por mecanismos genéticos, también se intentó relacionar estos SNPs con otras variables recogidas sobre la población de estudio, y poder ampliar el conocimiento al respecto.

Uno de los datos que nos dio a conocer el análisis de los SNPs con otras variables, fue el hallazgo de una mayor proporción de pacientes con cáncer de pulmón y genotipo AA o GA para el SNP A118G *OPRM1*. Respecto a los sujetos con el genotipo GG para este mismo SNP, se señaló que presentaban con mayor frecuencia cáncer colorrectal y de útero. Para argumentar esta información, cabe destacar la existencia de evidencias que relacionan el sistema opioide endógeno con la iniciación y el desarrollo del cáncer ya que éste desempeña una función reguladora en la homeostasis del organismo, y, además, se han localizado péptidos y receptores opioides en las células tumorales (213).

Los receptores opioides y sus ligandos se han identificado principalmente en el sistema nervioso central, pero también se encuentran en órganos y tejidos periféricos, y más recientemente se ha notificado su presencia en varios tipos de células cancerosas (214,215), demostrándose que los receptores opioides son componentes integrales de una amplia variedad de células tumorales humanas y animales en los tejidos neurales y no neurales (213,215). Varios estudios concluyen que los péptidos opioides inhiben el crecimiento de células malignas en la mayoría de las investigaciones (216–219), pero se desconocen los mecanismos exactos que subyacen a estas acciones en relación con los eventos oncogénicos, aunque si se ha confirmado que estos péptidos se unen a los receptores opioides expresados en las células e influyen en las vías de señalización del factor de crecimiento. Como dato de interés, la interacción de estos péptidos con los receptores de somatostatina se ha encontrado significativa en el cáncer de mama, próstata y riñón (220,221).

En este sentido, Cieslinska y colaboradores, demostraron la asociación del alelo G de este SNP en *OPRM1* con un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama, aunque tras valorar otras publicaciones, son datos no concluyentes (213,222). Los resultados hasta el momento sugieren que las vías de los opioides pueden estar involucradas en el crecimiento tumoral, por lo que queda justificado el diseño de más estudios que examinen la asociación entre variantes genéticas que influyen en la función del sistema opioide y el crecimiento o supervivencia tumoral (222).

Por otro lado, existen trabajos que han estudiado la posible asociación entre la respuesta a la morfina y su tolerancia. Raffaelli y colaboradores, demostraron que la aparición e incidencia de efectos secundarios menores o leves relacionados con los opioides después de su administración (en este trabajo, vía intratecal) no dependen de su dosis, y ocurren incluso con dosis muy pequeñas de morfina (223). Esto se explica porque el hecho de presentar efectos adversos al fármaco es dependiente del paciente, lo que sugiere la presencia de un componente excitador primario independiente de la dosis que podría estar relacionado con la teoría de la activación bimodal de los receptores opioides (223). Otros autores afirman que los efectos adversos están directamente relacionados con el aumento de metabolitos de la morfina (M3G y M6G) en plasma, por lo que a mayor respuesta a la morfina se observan mayores niveles de sus metabolitos en sangre y éstos producen aumento de efectos secundarios, es decir, a mayor respuesta a la morfina, mayores efectos secundarios (224). Nuestros resultados no van en este sentido dado que se observó que los pacientes que mostraban buena respuesta al tratamiento con morfina también mostraban buena tolerancia a ella (no efectos secundarios o éstos eran leves), con resultados significativos, que podría explicarse por la posibilidad de que los pacientes que responden mejor a dicho opioide, requieran de menos dosis para alcanzar la analgesia deseada, presentando menor concentración de metabolitos en sangre, con la consecuente, menor toxicidad (89). Se requiere ampliar estos conocimientos para confirmar dicha asociación.

Hasta el momento no se ha relacionado la respuesta a la morfina con el tipo o localización tumoral, pero en nuestro trabajo hemos podido observar cierta asociación, de forma que la mayor proporción de casos que habían presentado respuesta eran pacientes de cáncer de pulmón. Por lo que respecta a la toxicidad, estos pacientes con cáncer pulmonar también presentaron mejor tolerancia (no efectos secundarios o efectos secundarios leves). Sin embargo, todos los pacientes con efectos secundarios graves ( $n = 2$ ) tenían un cáncer colorrectal. Los resultados observados en los pacientes con cáncer de pulmón, que son los que mejor responden y los que mejor tolerancia a la morfina tienen, pueden ir en línea a lo que se había señalado previamente, en que establecimos una asociación clara entre la respuesta y la toxicidad en nuestra población de estudio.

Nuestra hipótesis para poder explicar este resultado podría ser que los pacientes respondedores pueden presentar mayor rapidez o facilidad en la eliminación del fármaco o de sus metabolitos (M3G y M6G) al tener menor concentración de ellos en sangre (concentración analgésica mínima efectiva) (89) ya que los pacientes respondedores pueden requerir una dosis menor de morfina que pacientes que presenten más dificultad en alcanzar el nivel analgésico. Este dato parece que es contradictorio a lo publicado en la actualidad, por lo que se debería confirmar con futuras investigaciones ampliando el tamaño muestral.

Respecto a la intensidad del dolor en el momento de la inclusión en nuestro estudio, se detectó que el dolor nociceptivo somático no estaba relacionado con intensidades elevadas, de hecho, el dolor muy intenso (EVA 8-10) estaba más relacionado con el dolor de tipo mixto. Pues bien, respecto al dolor de tipo mixto cabe mencionar que se asoció especialmente: con pacientes de edad comprendida entre los 50-59 años, con presentar una enfermedad visceral como como origen del dolor y con haber estado con tratamiento convencional previo (en cambio, el dolor somático se asoció con haber estado con opioides débiles como tratamiento previo).

No se disponen de datos publicados al respecto que ayude a entender estas asociaciones observadas por nuestra parte, únicamente se ha relacionado la intensidad del dolor con la localización tumoral, referenciando los tumores de cabeza y cuello, ginecológicos, pulmonares y gastro-intestinal como los más dolorosos (60,61,183,184), dato que sí concuerda con nuestra población de estudio, tal y como se ha comentado previamente.

El tipo de dolor también se asoció a la histología y localización tumoral en nuestro trabajo, ya que se describió que el mesotelioma y la localización tumoral a nivel de pleura (coincide con la localización habitual de los mesoteliomas) estaban relacionados claramente con presentar un dolor de tipo somático, datos que también muestra la literatura, ya que es conocido que el dolor somático causado por el mesotelioma es provocado por estimulación directa o aumento de la sensibilidad de los receptores nociceptivos (225). Otros autores contrastan, que a menudo, este tumor se presenta con dolor nociceptivo (somática) y neuropático, dando lugar a un dolor mixto, debido a la infiltración directa de tejido blando y hueso, así como revestimiento de los nervios intercostales (72,226).

En nuestra investigación también se manifestó que aquellos pacientes con metástasis hepáticas presentaban más somnolencia como toxicidad neurológica grave. Una posible explicación la encontramos en el metabolismo hepático de la morfina (227); ya que pacientes con alteraciones hepáticas secundarias a la propia enfermedad podrían tener afectado el proceso de metabolización (228), de forma que hubiera mayor nivel de metabolitos (M3G y M6G) en plasma y secundariamente mayor toxicidad, especialmente neurológica pudiendo provocar el síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides (NIO), en el que el metabolito M3G puede provocar hiperexcitabilidad neuronal, con desarrollo de alteraciones cognitivas, delirium, alucinaciones, mioclonias, convulsiones e hiperalgesia (229,230), a pesar de que el NIO suele ser más frecuente cuando existe una alteración en la eliminación renal (229,230).

Adicionalmente a todos estos resultados, se analizó la SG de los pacientes en estudio. Se reveló que los pacientes con genotipos GG o GA (analizado de forma agrupada) del SNP en el gen *COMT* tuvieron una mediana de supervivencia mayor. Aunque son escasos los estudios al respecto, Long y colaboradores, declararon datos similares en una población de pacientes asiáticas con cáncer de

mama (231). En otro estudio se asoció también el genotipo GG con mejores datos de supervivencia libre de progresión por PSA en pacientes de cáncer de próstata (232).

Con todos estos resultados que hemos comentado previamente, se corrobora que el campo del DO y la farmacogenética son de importante interés para la comunidad científica y además es un campo en el que queda mucho por explorar.

Los pacientes afectados de DO moderado o intenso no siempre están recibiendo el tratamiento analgésico adecuado en una proporción elevada (60,77), ya que entre el 60 y el 80% de los pacientes no están satisfechos con el tratamiento que reciben (60,77,233,234). Este dato puede ser consecuencia de una exploración y valoración incompleta del dolor, de dificultades en la comunicación médico - paciente, de una escasa formación por parte del profesional, de dificultad en el acceso a fármacos opioides, o de otras posibilidades como la variabilidad de respuesta que cada individuo puede presentar, situación que comporta mayor dificultad en el manejo del dolor, sin llegarse a controlar de forma completa en muchas ocasiones (60,74–77,235,236).

Este hecho condiciona un importante deterioro clínico y empeoramiento de la calidad de vida del paciente (78,82,184), ya que además, se estima que casi la mitad de los pacientes con cáncer creen que su equipo médico no considera su calidad de vida como un prioridad (82). Es por ello que se requiere de mejoras en el tratamiento del DO, y es por ello el objeto de este trabajo.

Por el momento, se puede atribuir al proceso del genotipado de estos pacientes, una importante mejoría en la evolución de la investigación de las consecuencias producidas por la variabilidad genética en los individuos.

Nuestro estudio ha confirmado que el proceso de genotipado de los SNPs A118G en el gen *OPRM1*, C8622T en el gen *ARRB2*, C9065T en el gen *STAT6* y G472A en el gen *COMT*, en las muestras de los pacientes incluidos es posible, mediante la técnica de discriminación alélica.

El proceso de genotipado es fiable y rápido (237), ya que en aproximadamente 2-3 horas desde la extracción sanguínea es técnicamente posible obtener el resultado. A pesar de esta rapidez en su realización, es necesario tener en cuenta también su eficiencia, por lo que para que sea un procedimiento coste-efectivo probablemente requiera de un análisis único con varias muestras de forma simultánea, y de esta forma, optimizar los recursos. Esto dificultaría tener el resultado de forma tan precoz pero sería de esperar disponer de los resultados en pocos días (en función del número de solicitudes diarias, asumiendo que probablemente fuera un número elevado dada la frecuencia del DO en nuestro entorno). Conociendo este dato, sería recomendable genotipar a los pacientes oncológicos previamente a mostrar dolor (probablemente en el momento del diagnóstico de la enfermedad), dado que el genotipo no va a cambiar a lo largo de la enfermedad.

El objetivo del genotipado es la medicina personalizada o “a la carta”, que consiste en la administración de tratamientos individualizados en base al genotipo de cada persona (238). En nuestro caso, la variación genética hallada en nuestros pacientes permitiría estudiar la predisposición del paciente a desarrollar diferentes respuestas al tratamiento con morfina y a su tolerancia, de forma que podríamos conocerlas con anterioridad a iniciar dicho tratamiento con la dosis “standard” y poder seleccionar, entonces, el mejor tratamiento o combinación de tratamiento y dosis para ese paciente.

Se concluye que es un proceso beneficioso ya que probablemente refleje una mejoría clínica y de la calidad de vida en el paciente.

Nuestros datos sugieren que la variabilidad genética influye en la respuesta y toxicidad a la morfina en pacientes oncológicos y por lo tanto, que esta puede ser un factor predictivo a dichos fenómenos. No obstante, limitaciones del estudio como el tamaño de muestra, nos obligan a realizar más estudios para poder llegar a conclusiones más robustas. De ser así, podríamos proponer que el análisis de los SNPs A118G en el gen *OPRM1* y C8622T en el gen *ARRB2* podría predecir la eficacia y el análisis de los SNPs A118G en el gen *OPRM1*, C9065T en el gen *STAT6* y G472A en el gen *COMT* podría predecir la seguridad de la morfina. Este análisis debería realizarse al diagnóstico de la enfermedad tumoral en el paciente puesto que es un dato invariable en el tiempo y se utilizaría solo cuando se requiriese del tratamiento con morfina. Aún así, dada la amplitud del genoma y el número de polimorfismos genéticos posiblemente relacionados con el dolor, son necesarias más investigaciones para ampliar este conocimiento.

Tampoco podemos olvidar otros factores no genéticos que también influyen en la variabilidad de respuesta como son factores psicológicos o afectivos, cognitivos, comportamentales y socio-culturales, que dado que no han sido objeto de esta tesis doctoral no se han recogido ni evaluado, por lo que no se han incluido en los análisis, pero se debería valorar su inclusión y recogida en próximas investigaciones ya que forman también una parte de la variabilidad interindividual, y probablemente su inclusión en un análisis multivariante aporte aún más luz a todo este campo.

La inclusión de la farmacogenética en la práctica clínica diaria en este proceso de la enfermedad oncológica y del dolor secundario sería causa de gran impacto e interés para la comunidad científica, ya que ayudaría a mejorar el manejo del DO por parte del profesional, junto a controlar de forma más rápida y segura el dolor presentado por el paciente, evitando aumento de sufrimiento y asociación de otros síntomas acompañantes (ansiedad, depresión, estrés...), reduciendo posibles ingresos hospitalarios (con la consecuencia de reducción de costes, siendo un procedimiento probablemente muy eficiente) y, lo que es lo más importante, mejorando la calidad de vida de nuestros pacientes, además, de su evolución

## **6.2.- FORTALEZAS**

Una de las fortalezas de este trabajo es que se trata de un estudio prospectivo, hecho en base a la hipótesis formulada; en consecuencia, los resultados obtenidos son más fiables que si se hubieran obtenido de una serie retrospectiva. La intervención realizada (inicio del tratamiento con morfina en pacientes con DO) precede al desenlace estudiado.

Al disponer de un grupo de casos (con DO) y un grupo de controles (sin DO), se pudo valorar y confirmar que nuestra muestra de casos era representativa de la población general, ya que tras comparar las frecuencias alélicas y genotípicas con las muestras de los controles, se encontraban en equilibrio de *Hardy-Weinberg*.

No ha existido variabilidad en la recogida de datos, ya que tanto las visitas médicas con los pacientes como posteriormente la recogida del resto de variables, se ha realizado mediante una única persona de forma detallada y precisa.

Los datos obtenidos respecto a la intensidad del dolor que presentaba cada paciente han sido recogidos mediante una escala validada a nivel mundial. Esta ha sido la Escala Visual Analógica (EVA).

Las técnicas utilizadas en el análisis genético y en el análisis estadístico, se han basado en estándares de calidad pre-establecidos, con la finalidad de obtener resultados lo más fiables posibles.

En la realización de este proyecto se ha tenido en cuenta la práctica clínica diaria en Oncología Médica, sobretodo en nuestro centro y centros cercanos. Se ha valorado especialmente el tiempo que se dispone para poder evaluar a un paciente, respondiendo igualmente, con una atención de calidad. Es por ello que se ha realizado un estudio real con la intención de que en un futuro sea posible su aplicación clínica en nuestras consultas, utilizando un método sencillo de evaluación consistente en una buena entrevista clínica complementada con alguna escala sencilla de intensidad del dolor, que en nuestro caso ha sido, la escala EVA, práctica avalada y recomendada por la mayoría de autores.

### **6.3.- DEBILIDADES**

No se realizó un análisis comparativo entre ambos grupos (casos y controles) tras la intervención realizada (inicio de tratamiento con morfina), ya que este estudio experimental no fue diseñado con ese objetivo y no habría cumplido las recomendaciones éticas de la Declaración de Helsinki (no es éticamente posible iniciar un tratamiento con morfina en un paciente sin DO, de la misma manera, que tampoco lo sería no iniciarlo en un paciente con DO moderado o intenso)

Una limitación de esta investigación ha sido disponer de un tamaño muestral pequeño, a pesar de ser un estudio prospectivo con posibilidad de reclutamiento y seguimiento durante varios años. Una de las posibles explicaciones al respecto podría ser que la mayoría de pacientes valorados para su participación, no cumplían los criterios de inclusión, especialmente el criterio de no haber recibido previamente ningún opioide mayor o no presentar ninguna toxicidad derivada de un opioide menor (previamente a ser derivados a Oncología Médica, la mayoría de ellos habían consultado por dolor y ya estaban tratados con opioides pautados por otro profesional, como el médico de familia o de urgencias).

En la misma línea del tamaño muestral, hay datos obtenidos de la presente investigación que no se pueden generalizar y se han de tratar con precaución y prudencia ya que, por ejemplo, únicamente se objetivaron dos pacientes con toxicidad grave, y a pesar de obtener resultados significativos estadísticamente hablando en sus análisis, probablemente no se traten de resultados extrapolables a la población general, y requieren de ser confirmados en futuros estudios.

Todos los datos analizados y resultados informados en referencia a los análisis entre las diferentes variables recogidas que no son objetivos de este estudio, deben ser considerados de interés descriptivo y orientativo, de cara a poder crear futuras hipótesis de trabajo, pero no se pueden considerar como resultados específicos de este estudio, ya que éste no estaba diseñado para ello.

Es importante tener en cuenta que la variabilidad de respuesta y tolerancia a la morfina, puede deberse a múltiples causas. Una de ellas es la variabilidad genética, tema objeto de esta tesis, pero existen muchos otros polimorfismos que también pueden estar relacionados que no han podido ser evaluados en nuestro trabajo por ser múltiples, por lo que solo se han estudiado cuatro de ellos. Otra causa de variabilidad de respuesta es la subjetiva, que no ha sido evaluada ya que no era objeto de estudio en el presente proyecto, a pesar de que se podría valorar su inclusión en proyectos futuros, diseñados con ese fin.



## ***7.- CONCLUSIONES***

---



## 7.- Conclusiones

Las conclusiones de este trabajo, según los objetivos establecidos, son las siguientes:

- En nuestra población de estudio, los genotipos AA y GA para el SNP A118G en el gen *OPRM1* y los genotipos CC y TC para el SNP C8622T en el gen *ARRB2* predicen buena respuesta a la morfina mostrando una reducción significativa de la intensidad del dolor tras su inicio.
- En nuestra población de estudio, no se observaron asociaciones significativas robustas entre los genotipos de los cuatro SNPs estudiados y la toxicidad a la morfina en general. Sí se pudo constatar una mayor proporción de pacientes con genotipo GA y GG para el SNP G472A en el gen *COMT* entre aquellos que experimentaron estreñimiento.
- El proceso de genotipado de los polimorfismos A118G en el gen *OPRM1*, C8622T en el gen *ARRB2*, C9065T en el gen *STAT6* y G472A en el gen *COMT*, es posible mediante técnicas fiables, además de ser un proceso rápido, eficaz y aplicable a la práctica clínica.
- Nuestro estudio sugiere que existe una base genética a la variabilidad interpersonal de respuesta y tolerancia a la morfina en pacientes con dolor oncológico intenso; este hecho podría aplicarse en la selección del tratamiento analgésico opioide más apropiado para el paciente con el objetivo de maximizar su eficacia y reducir su toxicidad, y conseguir así, un tratamiento del dolor personalizado.



## ***8.- LINEAS DE INVESTIGACIÓN***

---



## ***8.- Líneas de investigación futuras***

Este proyecto ha proporcionado datos que sugieren de la existencia de una base genética, que explicaría la variabilidad en la efectividad y seguridad a la morfina. Dado el pequeño tamaño de nuestra población de estudio se prevé continuar las investigaciones en esta línea, de forma que se puedan corroborar estos datos con una muestra mayor, y obtener mayor potencia estadística.

Posteriormente y una vez se hayan confirmado nuestros datos dando respuesta a cuestiones que han quedado pendientes en el trabajo actual, se podrá continuar con el conocimiento ampliando el estudio a más polimorfismos relacionados con el dolor.

Se nos plantea la posibilidad de diseñar futuros ensayos clínicos, que aporten mayor investigación en este campo, como por ejemplo, desarrollar un estudio prospectivo, comparativo y randomizado, de dos grupos de tratamiento según el genotipado: genotipos favorables al tratamiento con morfina y genotipos no favorables al tratamiento con morfina, considerándose estos genotipos “favorables” o “no favorables” en función de los resultados obtenidos en trabajos como la presente tesis doctoral u otros trabajos publicados. Cada grupo de este estudio deberá disponer de dos brazos de tratamiento, un brazo en el cual los pacientes recibirán tratamiento con sulfato de morfina, y otro brazo en el que recibirán un tratamiento alternativo con otro opioide (por ejemplo, oxycodona) a dosis equivalentes, con el objetivo de poder comparar la variabilidad de respuesta y tolerancia entre los dos grupos y brazos de tratamiento. Lógicamente, el protocolo que se seguiría para realizar este estudio prospectivo sería determinar en un primer momento el genotipo del paciente e incluirlo en el grupo correspondiente, para posteriormente ser asignados a un brazo de tratamiento de forma randomizada, con la posibilidad de aceptar la rotación de opioide si fuera necesario.

Todas estas próximas investigaciones probablemente nos puedan aportar datos de efectividad y seguridad a la morfina u otros opioides según el genotipado (favorable, no favorable), más fiables y significativos que los actuales.

Aumentar el conocimiento farmacogenético en este campo podría permitir en un futuro su inclusión en la práctica clínica, pudiendo ajustar el tratamiento farmacológico de estos pacientes, teniendo en cuenta sus características genéticas, entre otros factores, mejorando la eficacia y la seguridad en el tratamiento de esta población de pacientes.



## ***9.- BIBLIOGRAFÍA***

---



## 9.- Bibliografía

1. Armero P, Muriel C, Santos J, Sánchez-Montero FJ, Rodríguez RE, González-Sarmiento R. Bases genéticas del dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2004;11:444-451.
2. Meulders A. From fear of movement-related pain and avoidance to chronic pain disability: a state-of-the-art review. *Curr Opin Behav Sci.* 2019;26:130–136.
3. Meulders A, Vandael K, Vlaeyen JWS. Generalization of Pain-Related Fear Based on Conceptual Knowledge. *Behav Ther.* 2017;48(3):295–310.
4. Vlaeyen JWS, Crombez G, Linton SJ. The fear-avoidance model of pain. *Pain.* 2016;157:1588–1589.
5. Plaghki L, Mouraux A, Le Bars D. Fisiología del dolor. *EMC - Kinesiterapia - Med Física.* 2018;39(1):1–22.
6. Fernández-Salazar M. Cortical plasticity related to chronic pain in a continuous inraction of neuronal and mental processes. *Cogn Crit.* 2014;8:1–22.
7. Ellison DL. Physiology of Pain. *Crit Care Nurs Clin N Am.* 2017;29:397–406.
8. Arroyo J. Implicaciones terapéuticas de la sensibilización central en el dolor músculo-esquelético crónico. *Rev Soc Esp Dolor.* 2010;17:9-10.
9. Muriel C, Cruz JJ, Gonzalez R, Llorca G, Casinello J, Camps C, et al. Dolor oncológico. Reunión de expertos. S. Fundación Grünenthal (Universidad de Salamanca). 2005.
10. del Arco J. Curso básico sobre dolor. Tema 1: Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. *Farmacia Profesional* 2015;29(1):36–43.
11. Romera E, Perena M, Perena M, Rodrigo M. Neurofisiología del dolor. *Rev Soc Esp Dolor.* 2000;7(2):11–17.
12. Wilfredo J. Bases fisiopatológicas del dolor (Physiopathological bases of the pain). *Acta Med Per.* 2007;24(2):105–108.
13. Pedrajas Navas J M<sup>a</sup>, Molino González ÁM. Bases neuromédicas del dolor (Neuro-medical bases of pain). *Clínica y Salud.* 2008;19(3):277–93.
14. Cerveró F, Laird J. Fisiología del dolor. *Trat del Dolor Teoría y Práctica .* 1995;MCR:9–25.
15. Álvarez Y, Farré M. Farmacología de los opioides. *Adicciones.* 2005;17(2):21–40.
16. Pellón M. Papel de la genética del sistema opioide endógeno en la adicción a las drogas. *Grado en genética.* 2014:1.
17. Mondaini V. Analgésicos opioides. Capítulo 8: Drogas derivadas de la morfina. *Farmacol Medica.* 2016;4:133–47.

18. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 6th ed. Elsevier, editor. España; 2014. 1–1216 p.
19. Porta J, Gómez X, Tuca A. *Manual: Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*. Institut Català d'Oncologia. 2013. 1–390 p.
20. Vanderah TW. Pathophysiology of Pain. *Med Clin North Am*. 2007;91:1–12.
21. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science*. 2000;288(5472):1765–8176.
22. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain*. 2009;10:895–926.
23. Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol*. 2013;74:630–636.
24. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest*. 2010;120:3742–3744.
25. Jatsu Azkue J, Ortiz V, Torre F, Aguilera L. La Sensibilización Central en la fisiopatología del dolor. *Gac Med Bilbao* 2007;104:136–40.
26. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009;139(2):267–84.
27. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010;16(11):1248–1257.
28. Mansour AR, Farmer MA, Baliki MN, Apkarian AV. Chronic pain: The role of learning and brain plasticity. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(1):129–39.
29. Twycross R. Cancer pain classification. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41:141–5.
30. Caraceni A, Shkodyra M. Cancer Pain Assessment and Classification. *Cancers*. 2019;11:510–23.
31. Muriel C, Martínez E, Santos J, González R, Saucedo G, Barutell C, et al. Evaluación y diagnóstico del dolor. Reunión de expertos. Fundación Grünenthal (Universidad de Salamanca). 2007.
32. Van Den Beuken-Van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51:1070-1090.e9.
33. Araujo AM, Gómez M, Pascual J, Castañeda M, Pezonaga L, Borque JL. Tratamiento del dolor en el paciente oncológico Treatment of pain in the oncology patient. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2004;27(3):63-75.
34. Martin AL, Hagen NA. Neuropathic Pain in Cancer Patients: Mechanisms, Syndromes, and Clinical Controversies. *J Pain Symptom Manage*. 1997;14(2):99–117.

35. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications *BMJ*. 2014;348:f7656–f7656.
36. Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic cancer-related pain. Vol. 160, *Pain*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 38–44.
37. Hjermstad MJ, Fainsinger R, Kaasa S. Assessment and classification of cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009 Mar;3(1):24–30.
38. Barata P, Santos F, Mesquita G, Cardoso A, Custódio MP, Alves M, et al. Associação da intensidade de dor no tempo até à morte dos doentes oncológicos referenciados aos cuidados paliativos. *Acta Med Port*. 2016 Nov 1;29(11):694–701.
39. Orr PM, Shank BC, Black AC. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. Vol. 29, *Crit Care Nurs Clin NAm*2017. p. 407–18.
40. López M, Penide L, Portalo I, Rodriguez J, Sanchez N, Arroyo V. Dolor crónico no oncológico. *Boletín Farmacoter Castilla-La Mancha* 2014;15(1):1–8.
41. Garzón C, Farriols C, Rovira G, Rodriguez M, Porta i Sales J. Guía práctica para el manejo del dolor irruptivo oncológico. Promotor: Takeda Farmacéutica. 2013.
42. Porta-Sales J, Garzón Rodríguez C, Julià Torras J, Casals Merchán M. Dolor irruptivo en cáncer. *Med Clin*. 2010;135(6):280–5.
43. Brząkała J, Leppert W. The role of rapid onset fentanyl products in the management of breakthrough pain in cancer patients. *Pharmacol Rep*. 2019;71:438–442.
44. Davies AN. Breakthrough cancer pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(6):420–424.
45. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 2009;13:331–338.
46. Esparza-Miñana JM. Diagnóstico y tratamiento médico del dolor irruptivo. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(3):114–118.
47. O’hagan P, Mercadante S. Breakthrough cancer pain: The importance of the right treatment at the right time. *Eur J Pain*. 2018;22:1362–1374.
48. Mercadante S. Treating breakthrough pain in oncology. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2018;18:445–449.
49. Margarit C, Juliá J, López R, Anton A, Escobar Y, Casas A, et al. Breakthrough cancer pain - still a challenge. *J Pain Res*. 2012;5:559–66.
50. Davies AN, Elsner F, Filbet MJ, Porta-Sales J, Ripamonti C, Santini D, et al. Breakthrough cancer pain (BTcP) management: A review of international and national guidelines. *BMJ Support Palliat Care*. 2018;8:241–249.

51. Mercadante S, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: Twenty-five years of study. *Pain*. 2016;157(12):2657–2663.
52. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, Mammucari M, Caraceni A. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer*. 2015;24(2):961–968.
53. Mateos RG. Guía práctica clínica sobre el tratamiento farmacológico del Dolor Neuropático Periférico en Atención Primaria. 2016. 1–141 p.
54. Higashibata T, Tagami K, Miura T, Okizaki A, Watanabe YS, Matsumoto Y, et al. Usefulness of painDETECT and S-LANSS in identifying the neuropathic component of mixed pain among patients with tumor-related cancer pain. *Support Care Cancer*. 2020;28(1):279–85.
55. Velasco M. Dolor neuropático. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25(4):625–34.
56. Gonzalez-Escalda J, Rodriguez M, Camba M, Portoles A, Lopez R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16(8):445-467.
57. Dray A. Neuropathic pain: Emerging treatments. *Br J Anaesth*. 2008;101:48–58.
58. Ballantine JC, Cousins MJ, Giamberardino MA, Jamison RN, McGrath PA, Rajagopal M, et al. Upcoming Issues Pain and Genetics Opioid Sensitivity Neuropathic Cancer Pain Diagnosis and Classification of Neuropathic Pain Epidemiology and Impact of Neuropathic Pain. *Pain Clin Updat*. 2010;18(7):1–6.
59. Mick G, Baron R, Finnerup NB, Hans G, Kern K-U, Brett B, et al. What is localized neuropathic pain? A first proposal to characterize and define a widely used term. *Future Medicine*. 2012;2(1):71–77.
60. Reyes Chiquete D, González Ortiz JC, Mohar Betancourt A, Meneses García A. Epidemiología del dolor por cáncer. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2011;18:118-134.
61. Sancho JF, López G, Sancho A, Ávila C, Grande ML, Cavallo L, et al. Tratamiento del dolor oncológico. *Psicooncología*. 2006;3(1):121–38.
62. De Pablo Rabassó J, Díaz Digón L. Dolor crónico de etiología desconocida. El tratamiento del dolor: del laboratorio a la clínica. 1995. 37–40 p.
63. Bruera E, Schoeller T, Wenk R, Maceachern T, Marcelino S, Hanson J, et al. A Prospective Multicenter Assessment of the Edmonton Staging System for Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(5):348-355.
64. Hwang SS, Chang VT, Fairclough DL, Kasimis B. Development of a Cancer Pain Prognostic Scale. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(4):366-378.
65. George B, Minello C, Allano G, Maindet C, Burnod A, Lemaire A. Opioids in cancer-related pain: current situation and outlook. *Support Care Cancer*. 2019;27:3105–3118.

66. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L, et al. Pain Measurement Tools and Methods in Clinical Research in Palliative Care: Recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23(3):239-255.
67. Dunham M, Allmark P, Collins K. Older people's experiences of cancer pain: A qualitative study. *Nurs Older People.* 2017;29(6):28–32.
68. Alonso Gil B. Máster de enfermería oftalmológica. Escalas Analógicas 2014.
69. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to Assess Pain in Cancer and other Diseases. *Pain.* 1983;17:197–210.
70. Fishman B, Pasternak S, Wallenstein SL, Houde RW, Holland JC, Foley KM. The Memorial Pain Assessment Card A Valid Instrument for the Evaluation of Cancer Pain. *Cancer.* 1987;60:1151–1158.
71. Melzack R. The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975;1:277–99.
72. MacLeod N, Kelly C, Stobo J, McMahon L, Taggart D, Fallon M, et al. Pain in malignant pleural mesothelioma: A prospective characterization study. *Pain Med (United States).* 2016;17(11):2119–26.
73. World Health Organization, Geneva. Cancer Pain Relief. 1986. 1–77 p.
74. Kwon JH. Overcoming barriers in cancer pain management. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1727–33.
75. Greco MT, Roberto A, Corli O, Deandrea S, Bandieri E, Cavuto S, et al. Quality of Cancer Pain Management: An Update of a Systematic Review of Undertreatment of Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:4149–4154.
76. Reis-Pina P, Lawlor PG, Barbosa A. Adequacy of cancer-related pain management and predictors of undertreatment at referral to a pain clinic. *J Pain Res* 2017;10:2097–107.
77. Píriz Álvarez G, Estragó V, Pattarino C, Sandar T. Dolor oncológico: un problema no resuelto Encuesta a médicos residentes del Hospital Maciel. *Rev Med Urug.* 2004;20:32–43.
78. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult cancer pain, version 3.2019. JNCCN. *J Natl Compr Can Netw.* 2019;17:977–1007.
79. Wiffen P, Derry S, Moore R. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain (Review). *Cochrane Libr* 2017;5:1–36.
80. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(4):iv149–74.

81. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, Artioli F, Sichetti D, Fanizza C, et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):436–442.
82. Liu WC, Zheng ZX, Tan KH, Meredith GJ. Multidimensional Treatment of Cancer Pain. Vol. 19, *Curr Oncol Reps*. 2017;19(10):1-9.
83. Fernández DE, Cárdenas V. Opioides, mecanismo de acción. Foro de investigación y tratamiento del dolor para la Comunidad Médica. 1- 4 p.
84. Corli O, Montanari M, Deandrea S, Greco MT, Villani W, Apolone G. An Exploratory Analysis on the Effectiveness of Four Strong Opioids in Patients with Cancer Pain. *Pain Med*. 2012;13:897–907.
85. González-Barboteo J, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, Gómez-Batiste X. Opioid rotation: A therapeutic choice in the management of refractory cancer pain. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(13):617–22.
86. Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. *Eur JPharmacol*. 2015;769:71–8.
87. Droney J, Riley J. Recent advances in the use of opioids for cancer pain., *J Pain Res*. 2009;2:135-155.
88. Gonzalez-Barboteo J, Porta-Sales J, Trelis-Navarro J, Gomez-Batiste X. Manual de rotación de opioides en el paciente oncológico. Institut Català d'Oncologia. 2012. 1-240 p.
89. Valiente Millán M, Salinas Ruiz F, Verdejo Gonzalez M. Los fármacos opioides en atención primaria. *Med Integr*. 2001;38(3):116–26.
90. Costa CA, Santos C, Alves P, Costa A. Oncologic Pain. *Rev Port Pneumol*. 2007;13:855–67.
91. Ross JR, Rutter D, Welsh K, Joel SP, Goller K, Wells AU, et al. Clinical response to morphine in cancer patients and genetic variation in candidate genes. *Pharmacogenomics J*. 2005;5(5):324–36.
92. Cisneros Farrar F, White D, Darnell L. Pharmacologic Interventions for Pain Management. *Crit Care Nurs Clin N Am*. 2017;29:427–447.
93. Glare P, Walsh T. Clinical Pharmacokinetics of Morphine. *Ther Drug Monit*. 1991;13:1–23.
94. Camilleri M, Lembo A, Katzka DA. Opioids in Gastroenterology: Treating Adverse Effects and Creating Therapeutic Benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(9):1338–1349.
95. Xu Y, Johnson A. Opioid therapy pharmacogenomics for noncancer pain: Efficacy, adverse events, and costs. *Pain Res Treat*. 2013:1–8.
96. Annemans L. Pharmacoeconomic Impact of Adverse Events of Long-Term Opioid Treatment for the Management of Persistent Pain. *Clin Drug Investig*. 2011;31(2):73–86.
97. Larkin PJ, Cherny NI, Carpia D La, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(4):iv111–25.

98. Escartin R, Acin P. Tratamiento paliativo del paciente oncológico. *Boletín Oncológico* 2015;1–37.
99. Lesko L, Woodcock J. Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: a regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3:763–9.
100. Hori T, Oka T, Hosoi M, Aou S. Pain modulatory actions of cytokines and prostaglandin E2 in the brain. *Ann New York Acad Sci.* 1998;840:269–81.
101. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. Interleukin-6 Polymorphisms and Systemic-Onset Juvenile Chronic Arthritis The Effect of Novel Polymorphisms in the Interleukin-6 (IL-6) Gene on IL-6 Transcription and Plasma IL-6 Levels, and an Association with Systemic-Onset Juvenile Chronic Arthritis. *J. Clin. Invest.* 1998;102.
102. Yang GS, Barnes NM, Lyon DE, Dorsey SG. Genetic Variants Associated with Cancer Pain and Response to Opioid Analgesics: Implications for Precision Pain Management. Vol. 35, *Semin Oncol Nurs* 2019;35(29):1–9.
103. Vidal MA, Calderón E, Román D, Pérez-Bustamante F, Torres LM. Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor.* 2004;11:306–18.
104. Palazzo E, De Novellis V, Marabese I, Cuomo D, Rossi F, Berrino L, et al. Interaction between vanilloid and glutamate receptors in the central modulation of nociception. *Eur J Pharmacol* 2002;439:69–75.
105. Tremblay A, Arguin H, Panahi S. Capsaicinoids: A spicy solution to the management of obesity'. *Int J Obes.* 2016;40:1198–1204.
106. Sánchez Martínez N, Sáiz Rodríguez M, Ochoa D, Muñoz M, Rojo E, Pérez C. P-146 Efecto de los polimorfismos de TRPV1 en la respuesta a la capsaicina en pacientes con dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor.* 2019;26:67-68.
107. Uhl GR, Sora I, Wang Z. The  $\mu$  opiate receptor as a candidate gene for pain: Polymorphisms, variations in expression, nociception, and opiate responses. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96:7752–7755.
108. Collier JK, Beardsley J, Bignold J, Li Y, Merg F, Sullivan T, et al. Lack of association between the A118G polymorphism of the mu opioid receptor gene (OPRM1) and opioid dependence: A meta-analysis. *Pharmacogenomics Person Med.* 2009;2:9-19.
109. Muriel J, Margarit C, Planelles B, Serralta MJ, Puga C, Inda M del M, et al. OPRM1 influence on and effectiveness of an individualized treatment plan for prescription opioid use disorder patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1425(1):82–93.
110. Ikeda K, Ide S, Han W, Hayashida M, Uhl GR, Sora I. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26:311–317.
111. Ravindranathan A, Joslyn G, Robertson M, Schuckit MA, Whistler JL, White RL. Functional characterization of human variants of the mu-opioid receptor gene. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(26):10811–10816.

112. Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the  $\mu$ -opioid-receptor gene. *Nature*. 1996;383:819–823.
113. Bond C, Laforge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters-endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:9608–9613.
114. Mayer P, Höllt V. Allelic and somatic variations in the endogenous opioid system of humans. *Pharmacol Ther*. 2001;91:167–177.
115. Peiró AM. Polimorfismos genéticos y respuesta a opioides. *Actual en Farmacol y Ter* 2010;8(2):86–91.
116. Fillingim RB, Kaplan L, Staud R, Ness TJ, Glover TL, Campbell CM, et al. The A118G Single Nucleotide Polymorphism of the-Opioid Receptor Gene (OPRM1) Is Associated with Pressure Pain Sensitivity in Humans. *J Pain*. 2005;6(3):159–167.
117. Galvan A, Skorpen F, Klepstad P, Knudsen AK, Fladvad T, Falvella FS, et al. Multiple loci modulate opioid therapy response for cancer pain. *Clin Cancer Res*. 2011;17(13):4581–4587.
118. Chidambaran V, Mavi J, Esslinger H, Pilipenko V, Martin LJ, Zhang K, et al. Association of OPRM1 A118G variant with risk of morphine-induced respiratory depression following spine fusion in adolescents. *Pharmacogenomics J*. 26;15(3):255–62.
119. 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 23;280(38):32618–32624.
120. Befort K, Filliol D, Décaillot FM, Gavériaux-Ruff C, Hoehe MR, Kieffer BL. A Single Nucleotide Polymorphic Mutation in the Human  $\mu$ -Opioid Receptor Severely Impairs Receptor Signaling. *J Biol Chem*. 2001;276(5):3130–7.
121. Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999;4(3):290–6.
122. Hirvonen MM, Laakso A, Någren K, Rinne JO, Pohjalainen T, Hietala J. C957T polymorphism of dopamine D2 receptor gene affects striatal DRD2 in vivo availability by changing the receptor affinity. *Synapse*. 2009;63(10):907–12.
123. Doehring A, Hentig N Von, Graff J, Salamat S, Schmidt M, Geisslinger G, et al. Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(6):407–14.
124. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158 genotype affects  $\mu$ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* (80- ) 2003;299(5610):1240–3.

125. Kambur O, Männistö PT. Catechol-O-Methyltransferase and pain. *Int Rev Neurobiol.* 2010;95:227–79.
126. Rakvåg TT, Ross JR, Sato H, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Genetic variation in the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain. *Mol Pain.* 2008;18(4):64–76.
127. Muriel J, Margarit C, Flor A, Morales D, Peiró A. Effectiveness and pharmacogenetics in a description protocol in chronic pain patients and iatrogenic opioid dependence. *An la Real Acad Nac Farm.* 2018;84(2):204–13.
128. Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995;56(4):993–8.
129. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158 genotype affects  $\mu$ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* (80- ). 2003;299(5610):1240–3.
130. Laugsand EA, Fladvad T, Skorpen F, Maltoni M, Kaasa S, Fayers P, et al. Clinical and genetic factors associated with nausea and vomiting in cancer patients receiving opioids. *Eur J Cancer.* 2011 Jul;47(11):1682–91.
131. Lesch K-P, Mössner R. Genetically Driven Variation in Serotonin Uptake: Is There a Link to Affective Spectrum, Neurodevelopmental, and Neurodegenerative Disorders? *Biol Psychiatry.* 1998.;44:179-192.
132. Mccarson KE, Enna SJ. Nociceptive regulation of GABA B receptor gene expression in rat spinal cord. *Neuropharmacology.* 1999;38:1767-1773.
133. Ugarte SD, Homanics GE, Firestone LL, Hammond DL. Sensory thresholds and the antinociceptive effects of GABA receptor agonists in mice lacking the b 3 subunit of the GABA A receptor. *Neuroscience.* 2000.95:795-806.
134. Peters HC, Kämmer G, Volz A, Kaupmann K, Ziegler A, Bettler B, et al. Mapping, genomic structure, and polymorphisms of the human GABABR1 receptor gene: Evaluation of its involvement in idiopathic generalized epilepsy. *Neurogenetics.* 1998;2(1):47–54.
135. Costigan M, Woolf CJ. No DREAM, No pain: Closing the spinal gate. *Cell;* 2002;108:297–300.
136. Cheng HYM, Pitcher GM, Laviolette SR, Whishaw IQ, Tong KI, Kockeritz LK, et al. DREAM is a critical transcriptional repressor for pain modulation. *Cell* 2002;108(1):31–43.
137. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. Neurological progress A in Novel Brain: Neuronal Messenger Molecule The Free Radical, Nitric Oxide. *Ann Neurol.* 1992;32:297–311.
138. Meller S, Pechman P, Gebhart G, Maves T. Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a model of neuropathic pain in the rat. *Neuroscience.* 1992;50(1):7–10.

139. Serrano NC, Díaz LA, Carolina Páez M, Casas JP. Relevancia funcional de los polimorfismos del gen de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (Functional relevance of polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene) 2010;42:66-77
140. Sobolesky PM, Moussa O. The role of  $\beta$ -arrestins in cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013;118:395–411.
141. Breivogel CS, Lambert JM, Gerfin S, Huffman JW, Razdan RK. Sensitivity to D 9-tetrahydrocannabinol is selectively enhanced in beta-arrestin2<sup>-/-</sup>-mice. *Behavioural Pharmacology*. 2008;19:298-307
142. Li Y, Liu X, Liu C, Kang J, Yang J, Pei G, et al. Improvement of morphine-mediated analgesia by inhibition of  $\beta$ -arrestin 2 expression in mice periaqueductal gray matter. *Int J Mol Sci*. 2009;10(3):954–63.
143. Zheng H, Loh HH, Law PY.  $\beta$ -arrestin-dependent  $\mu$ -opioid receptor-activated extracellular signal-regulated kinases (ERKs) translocate to nucleus in contrast to g protein-dependent ERK activation. *Mol Pharmacol*. 2008;73(1):178–90.
144. Ma L, Pei G.  $\beta$ -arrestin signaling and regulation of transcription. *J Cell Sci*. 2007;15;120(2):213–8.
145. Golan M, Schreiber G, Avissar S. Antidepressants,-Arrestins and GRKs: From Regulation of Signal Desensitization to Intracellular Multifunctional Adaptor Functions. *Current Pharmaceutical Design*. 2009;15:1699-1708.
146. Oneda B, Crettol S, Bochud M, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, et al. B-Arrestin2 influences the response to methadone in opioid-dependent patients. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(4):258–66.
147. Ruíz Wilson M. Polimorfismos del gen CYP2D6: pequeños cambios, grandes consecuencias. [www.infarmate.org.mx](http://www.infarmate.org.mx). 2008;18:34–37.
148. Naalsund Andreassen T, Eftedal I, Klepstad P, Davies A, Bjordal K, Lundström S, et al. Do CYP2D6 genotypes reflect oxycodone requirements for cancer patients treated for cancer pain? A cross-sectional multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:55–64.
149. Kadiev E, Patel V, Rad P, Thankachan L, Tram A, Weinlein M, et al. Role of pharmacogenetics in variable response to drugs: Focus on opioids. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2008;4:77–91.
150. Somogyi AA, Collier JK, Barratt DT. Pharmacogenetics of opioid response. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(2):125–7.
151. Mercadante S. Cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013.7(2):139–43.
152. Klepstad P, Fladvad T, Skorpen F, Bjordal K, Caraceni A, Dale O, et al. Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: A European genetic association study of 2294 cancer pain patients. *Pain*. 2011.152(5):1139–45.

153. Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvåg T, Bhat S V, Skorpen F, Bruera E, et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain*. 2007.;130(1-2):25-30.
154. Lucenteforte E, Vannacci A, Crescioli G, Lombardi N, Vagnoli L, Giunti L, et al. Opioid response in paediatric cancer patients and the Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene: An Italian study on 87 cancer children and a systematic review. *BMC Cancer*. 2019;19:113–27.
155. Chou W-Y, Wang C-H, Liu P-H, Liu C-C, Tseng C-C, Jawan B. Human Opioid Receptor A118G Polymorphism Affects Intravenous Patient-controlled Analgesia Morphine Consumption after Total Abdominal Hysterectomy. *Anesthesiology*. 2006;105:334–7.
156. Kong Y, Yan T, Deng H, Zhang G, Wang J. Opioid receptor mu 1 (OPRM1) A118G polymorphism (rs1799971) and postoperative nausea and vomiting. *Am J Transl Res*. 2018;10(9):2764-2780.
157. Lötsch J, Zimmermann M, Darimont J, Marx C, Dudziak R, Skarke C, et al. Does the A118G Polymorphism at the-opioid Receptor Gene Protect against Morphine-6-Glucuronide Toxicity? *Anesthesiology*. 2002;97:814-819. .
158. Lötsch J, Skarke C, Grösch S, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G. The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics*. 2002;12:3-9.
159. Kögel B, De Vry J, Tzschentke TM, Christoph T. The antinociceptive and antihyperalgesic effect of tapentadol is partially retained in OPRM1 ( $\mu$ -opioid receptor) knockout mice. *Neurosci Lett*. 2011 Mar 17;491(2):104–7.
160. McDonald PH, Chow C-W, Miller WE, Laporte SA, Field, Michael ELin F-T, Davis RJ, et al. Beta -Arrestin 2: A Receptor-Regulated MAPK Scaffold for the Activation of JNK3. *Science* (80- ). 2000;290(5496):1574–7.
161. Hajj A, Halepian L, El Osta N, Chahine G, Kattan J, Rabbaa Khabbaz L. OPRM1 c.118A>G polymorphism and duration of morphine treatment associated with morphine doses and quality-of-life in palliative cancer pain settings. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):669–86.
162. Matic M, Jongen JL, Elens L, De Wildt SN, Tibboel D, Sillevs Smitt PA, et al. Advanced cancer pain: The search for genetic factors correlated with interindividual variability in opioid requirement. *Pharmacogenomics*. 2017;18(12):1133–42.
163. Ross JR, Riley J, Taegetmeyer AB, Sato H, Gretton S, Du Bois RM, et al. Genetic variation and response to morphine in cancer patients: Catechol-O-methyltransferase and multidrug resistance-1 gene polymorphisms are associated with central side effects. *Cancer*. 2008;112(6):1390–403.
164. Galinkin JL, Demmer L, Yaster M. Genetics for the pediatric anesthesiologist: A primer on congenital malformations, pharmacogenetics, and proteomics. *Anesthesia and Analgesia*. 2010;111:1264–74.

165. Zhang Y, Hua S, Zhang A, Kong X, Jiang C, Deng D, et al. Association between polymorphisms in COMT, PLCH1, and CYP17A1, and non-small-cell lung cancer risk in chinese nonsmokers. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(1):45–9.
166. Inanir A, Karakus N, Ates O, Sezer S, Bozkurt N, Inanir S, et al. Clinical symptoms in fibromyalgia are associated to catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism. *Xenobiotica*. 2014;44:952–6.
167. Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvåg T, Bhat S V, Skorpen F, Bruera E, et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain*. 2007;130(1-2):25-30.
168. Palao Á, Torrijos M, Del Río M, Muñoz-Sanjosé A, Rodríguez B. Intervenciones basadas en Mindfulness y Compasión en Dolor Cronico. *RIECS*. 2019;4(1):112–22.
169. Manzini JL. Declaracion de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioeth*. 2000;Año VI(Num 2):321–34.
170. Committee for Human Medicinal Products. Guideline for good clinical practice E6(R2). In: *Guideline for GCP E6*. 2016. p. 1–68.
171. [Http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/lico/documents/arxiu/memoria\\_2019\\_ICO\\_CAST.pdf](http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/lico/documents/arxiu/memoria_2019_ICO_CAST.pdf). Institut Català d’Oncologia. Memoria de Sostenibilidad 2019.
172. <http://www.hospitalgermanstrias.cat/web/guest/centro-publico-alta-complejidad>. Germans Trias Hospital.
173. <http://www.germanstrias.org/>. Germans Trias i Pujol Research Institute.
174. Blood DNA Mini Kit. OMEGA Bio-Tek: Innovations in nucleic acid isolation. 2017. 1–20 p.
175. Cornella JM, Garzón C, Gonzalez J, Julià J, Lezcano C, Lozano A, et al. ICOPraxI per al tractament mèdic i amb irradiació del dolor oncològic. 2012. 1–108 p.
176. Vicente Herrero MT, Delgado Bueno S, Bandrés Moyá F, Ramírez Iñiguez de la Torre M V, Capdevila García L, Teófila Vicente Herrero M. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor* 2018;25(4):228–36.
177. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J*. 2006 Jan;15(1):17–24.
178. Kumar P, Tripathi L. Challenges in pain assessment: Pain intensity scales. *Indian J Pain*. 2014;28(2):61–70.
179. Gancedo C, del Pozo J, Malmierca F, Hernández-Gancedo C, Reinoso F. Curso de Formación Continuada en Dolor en Pediatría. 2008. 1–24 p.
180. Khosravi Shahi P, Del Castillo Rueda A, Pérez Manga G. Manejo del dolor oncológico. *An Med Interna*. 2007;24(11):554–7.

181. Farrar JT, Young JPB, Lamoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94:149–158.
182. Rowbotham MC. What is a “clinically meaningful” reduction in pain? *Pain*. 2001;94(2):131–132.
183. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. Vol. 18, *Ann Oncol*. 2007;18:1437–1449.
184. Fink RM, Gallagher E. Cancer Pain Assessment and Measurement. *Semin Oncol Nurs* 2019;35:229–234.
185. Ling Peng W, Jhe Wu G, Zen Sun W, Chen JC, Huang AT. Multidisciplinary Management of Cancer Pain: A Longitudinal Retrospective Study on a Cohort of End-Stage Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(5):444–542.
186. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, Landi F, Gatsonis C, Dunlop R, et al. Management of Pain in Elderly Patients With Cancer. *JAMA* 1998;279(23):1877–1882.
187. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):52–58.
188. Miaskowski C. Gender differences in pain, fatigue, and depression in patients with cancer. *Jl Natl Cancer Ins Monogr*. 2004;32:139–143.
189. Edrington JM, Paul S, Dodd M, West C, Facione N, Tripathy D, et al. No evidence for sex differences in the severity and treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28(3):225–232.
190. Donovan KA, Taliaferro LA, Brock CW, Bazargan S. Sex Differences in the Adequacy of Pain Management Among Patients Referred to a Multidisciplinary Cancer Pain Clinic. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36(2):167–172.
191. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/103322/caac21492> . 2018;
192. SEOM. *Cifras del cancer 2020 SEOM*. 2020.
193. Gurrola-Díaz CM, González-Santiago AE, Troyo-Sanromán R, Mendoza-Topete LA. Tipos histológicos y métodos diagnósticos en cáncer pulmonar en un centro hospitalario de tercer nivel. *Gac Med Mex* 2009;146(2):97–101.
194. Denisenko T V., Budkevich IN, Zhivotovsky B. Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma article. *Cell Death and Disease*. 2018;9:117–130.
195. Munro MJ, Wickremesekera SK, Peng L, Tan ST, Itinteang T. Cancer stem cells in colorectal cancer: A review. *J Clin Pathol*. 2018;71:110–116.

196. Luchini C, Capelli P, Scarpa A. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Variants. *Surg Pathol Clin.* 2016;9:547–60.
197. Kapur BM, Lala PK, Shaw JLV. Pharmacogenetics of chronic pain management. *Clin Biochem.* 2014;47:1169–1187.
198. Yu Z, Wen L, Shen X, Zhang H. Effects of the OPRM1 A118G Polymorphism (rs1799971) on Opioid Analgesia in Cancer Pain. *Clin J Pain.* 2019;35(1):77–86.
199. Gong X Di, Wang JY, Liu F, Yuan HH, Zhang WY, Guo YH, et al. Gene polymorphisms of OPRM1 A118G and ABCB1 C3435T may influence opioid requirements in Chinese patients with cancer pain. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2013;14(5):2937–43.
200. Hwang IC, Park J-Y, Myung S-K, Ahn HY, Fukuda K-I, Liao Q. OPRM1 A118G Gene Variant and Postoperative Opioid Requirement. *Anesthesiology.* 2014;121:825–34.
201. Bohn LM, Gainetdinov RR, Lin F-T, Lefkowitz RJ, Caron MG.  $\mu$ -Opioid receptor desensitization by  $\beta$ -arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence. *Nature.* 2000;408:720–3.
202. Bohn LM, Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, Peppel K, Caron MG, Lin F-T. Enhanced Morphine Analgesia in Mice Lacking  $\beta$ -Arrestin 2. *Science (80- ).* 1999;286:2495–8.
203. Goenka S, Kaplan MH. Transcriptional regulation by STAT6. *Immunol Res.* 2011;50:87–96.
204. Akira S. Functional Roles of STAT Family Proteins: Lessons from Knockout Mice. *Stem Cells.* 1999;17:138-146.
205. Wurster AL, Tanaka T, Grusby MJ. The biology of Stat4 and Stat6. *Oncogene.* 2000;19:2577–2584.
206. Zhang X, Liang Y, Zhang N, Yan Y, Liu S, Fengxi H, et al. The Relevance of the OPRM1 118A>G Genetic Variant for Opioid Requirement in Pain Treatment: A Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2019;22:331–40.
207. Lu L, Ren Z-Y, Xu X-Q, Bao Y-P, He J, Shi L, 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;18:131–52.
208. León-Álvarez E. Neurofisiología de la náusea y vómito. *Rev Mex Anesthesiol* 2013;36(2):361–362.
209. Zubieta J-K, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val 158 met Genotype Affects-Opioid Neurotransmitter Responses to a Pain Stressor. *Science.* 2003;299:1240-1243..
210. Andersen S, Skorpen F. Variation in the COMT gene: Implications for pain perception and pain treatment. *Pharmacogenomics.* 2009;10:669–84.

211. Torta D, Jure F, Andersen O, Manresa JB. Intense and sustained pain reduces cortical responses to auditory stimuli: implications for the interpretation of the effects of Heterotopic Noxious Conditioning Stimulation in humans. *Eur J Neurosci*. 2019 ejn.14546
212. Raehal KM, Walker JKL, Bohn LM. Morphine side effects in  $\beta$ -arrestin 2 knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;314(3):1195–201.
213. Cieślińska A, Sienkiewicz-Szłapka E, Kostyra E, Fiedorowicz E, Snarska J, Wroński K, et al.  $\mu$ -Opioid receptor gene (OPRM1) polymorphism in patients with breast cancer. *Tumor Biol*. 2015;36(6):4655–60.
214. Fichna J, Janecka A. Opioid peptides in cancer. *Cancer and Metastasis Rev*. 2004;23:351-366.
215. Gach K, Piestrzeniewicz M, Fichna J, Stefanska B, Szemraj J, Janecka A. Opioid-induced regulation of  $\mu$ -opioid receptor gene expression in the MCF-7 breast cancer cell line. *Biochem Cell Biol*. 2008;86(3):217–26.
216. Shahabi N, Sharp B. Antiproliferative effects of delta opioids on highly purified CD4+ and CD8+ murine T cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;273(3):1105–13.
217. Zagon IS, Hytrek SD, Mclaughlin PJ, Hytrek D. Opioid growth factor tonically inhibits human colon cancer cell proliferation in tissue culture. *American physiological society*. 1996.:511-518.
218. Zagon IS, Mclaughlin PJ. Identification of opioid peptides regulating proliferation of neurons and glia in the developing nervous system. *Brain Res*. 1991;542:318–23.
219. Zagon IS, Mclaughlin PJ. Endogenous opioid systems regulate growth of neural tumor cells in culture. *Brain Res*. 1989;490:14–25.
220. Kampa M, Bakogeorgou E, Hatzoglou A, Damianaki A, Martin P-M, Castanas E. Opioid alkaloids and casomorphin peptides decrease the proliferation of  $\checkmark$  / prostatic cancer cell lines LNCaP, PC3 and DU145 through a partial interaction with opioid receptors. *Eur J Pharmacol*. 1997;335:255-265..
221. Hatzoglou A, Bakogeorgou E, Papakonstanti E, Stournaras C, Emmanouel DS, Castanas E. Identification and Characterization of Opioid and Somatostatin Binding Sites in the Opossum Kidney (OK) Cell Line and Their Effect on Growth. *J Cell Biochem*. 1996;63:410-421..
222. Bortsov A V., Millikan RC, Belfer I, Boortz-Marx RL, Arora H, McLean SA.  $\mu$ -opioid receptor gene A118G polymorphism predicts survival in patients with breast cancer. *Anesthesiology*. 2012;116(4):896–902.
223. Raffaelli W, Marconi G, Fanelli G, Taddei S, Borghi GB, Casati A. Opioid-related side-effects after intrathecal morphine: A prospective, randomized, double-blind dose-response study. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23(7):605–10.
224. Gretton SK, Ross JR, Rutter D, Sato H, Droney JM, Welsh KI, et al. Plasma morphine and metabolite concentrations are associated with clinical effects of morphine in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(4):670–80.

225. Maeda A, Watanabe M, Saigano C, Nakayama S, Yamaura K. Spinal cord stimulation alleviates intractable pain due to malignant pleural mesothelioma: a case report. *JA Clin Reports*. 2020;6(1):78–81.
226. Saunders J, Ashton M, Hall C, Laird B, MacLeod N. Pain management in patients with malignant mesothelioma: Challenges and solutions. *Lung Cancer Targets Ther*. 2019;10:37–46.
227. Faura Giner CC. Metabolitos de morfina y actividad analgésica. Tratamiento del dolor del laboratorio a la clínica. 1986;28:57-64 .
228. Mendoza-Reyes JJ. Manejo del dolor en el paciente con insuficiencia hepática o renal. *Rev Mex Anesthesiol*. 2014;37(1):56–59.
229. Cid M. Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO). *Rev Soc Esp Dolor*. 2008;8:521–526.
230. Sarmiento G, Hernández Grosso JC. Síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides en pacientes oncológicos en cuidado paliativo. *Rev Medica Sanitas*. 2012;15(3):30–37.
231. Long J-R, Cai Q, Shu X-O, Cai H, Gao Y-T, Zheng W. Genetic polymorphisms in estrogen-metabolizing genes and breast cancer survival. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17:331–8.
232. Suzuki M, Mamun MRI, Hara K, Ozeki T, Yamada Y, Kadowaki T, et al. The Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene is associated with the PSA-progression-free survival in prostate cancer patients treated with estramustine phosphate. *Eur Urol*. 2005;48(5):752–9.
233. Dubois MY. La medicina del dolor es ya una realidad. *Rev Soc Esp Dolor*. 2001;8(1):1–2.
234. Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH. Cancer pain: A review of epidemiology, clinical quality and value impact. *Future Oncology. Future Medicine*. 2017;13:833–841.
235. Ahmedzai SH, Bautista MJ, Bouzid K, Gibson R, Gumara Y, Hassan AAI, et al. Optimizing cancer pain management in resource-limited settings. *Support Care Cancer*. 2019;27(6):2113–2124.
236. Thompson J. Opioids and cancer pain. *Int J Palliat Nurs. MA Healthcare Ltd*; 2018;24:536–8.
237. Rowan BA, Seymour DK, Chae E, Lundberg DS, Weigel D. Methods for genotyping-by-sequencing. *Methods in Molecular Biology*. 2017. 221–42 p.
238. López Jiménez M, Mallorquín P, Vega García M. Genotipado en la salud humana : informe de vigilancia tecnológica. *Genoma España*; 2005. 4–96 p.

***ANEXOS***

---



## Anexos

### Anexo 1.- ECS-CP

#### **EDMONTON CLASSIFICATION SYSTEM FOR CANCER PAIN (ECS-CP)**

Nekolaichuck CL, Fainsinger RL, Lawlor PG. A validation study of a pain classification system for advanced cancer patients using content experts: the Edmonton Classification System for Cancer Pain. *Palliat Med* 2005; 19:466-76.

#### **Mecanismo del dolor**

No = No dolor

Nc = Cualquier combinación de dolor visceral y/o óseo o partes blandas

Ne = Dolor neuropático con o sin combinación de dolor noci-ceptivo

Nx = Información insuficiente para clasificar (\*)

#### **Dolor incidental**

Io = No dolor incidental

Ii = Dolor incidental presente

Ix = Información insuficiente para clasificar (\*)

#### **Distress psicológico**

Po = No distress psicológico

Pp = Distress psicológico presente

Px = Información insuficiente para clasificar (\*)

#### **Conducta adictiva**

Ao = No conducta adictiva

Aa = Conducta adictiva presente

Ax = Información insuficiente para clasificar (\*)

#### **Fallo cognitivo**

Co = No fallo. Capaz de proporcionar historia detallada de su dolor actual y pasado.

Ci = Fallo parcial. Fallo suficiente para afectar la capacidad del paciente para proporcionar una historia detallada de su dolor actual y pasado.

Cu = Fallo completo. No responde, en delirium o demencia hasta el punto de no poder proporcionar historia de su dolor actual y pasado.

Cx = Información insuficiente para clasificar (\*)

Sistema de clasificación del dolor oncológico de Edmonton (ECS-CP)



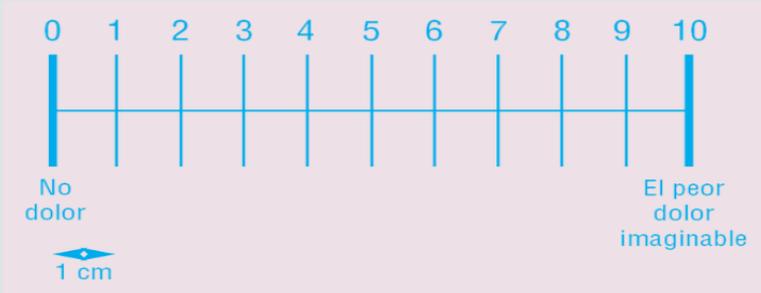
**Anexo 2.- ESCALAS DE CLASIFICACIÓN DEL DOLOR ONCOLÓGICO**

**Escala visual analógica (EVA)**  
 El paciente señala en una línea cual es la intensidad del dolor que padece

0 \_\_\_\_\_ 10  
 Sin dolor Dolor insoportable

---

**Escala verbal numérica (EVN)**  
 El paciente expresa su percepción del dolor con un valor numérico



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 No dolor El peor dolor imaginable  
 1 cm

---

**Escala verbal simple**  
 El paciente selecciona el adjetivo que mejor describe su dolor

No dolor Dolor leve Dolor moderado Dolor intenso

Escalas EVA, EVN y EVS



0 2 4 6 8 10  
 Sin dolor Duele un poco Duele un poco más Duele aún más Duele mucho El peor dolor

Escala EFD







#### **Anexo 4.- BECA FIS. CONTEXTO DE LA TESIS**

En el año 2006, el Dr. Abad, oncólogo médico del Instituto Catalán de Oncología (ICO) de Badalona escribió un proyecto de investigación para estudiar la relación que podía existir entre el dolor y cuatro polimorfismos genéticos que podían estar relacionados con el mismo. En el proyecto también participaba la Dra. Eva Martínez Balibrea, bióloga e investigadora experta en farmacogenética del ICO Badalona y del Instituto de investigación Germans Trias i Pujol (IGTP).

Según la experiencia en nuestro centro, la respuesta al tratamiento con morfina por vía oral se encontraba alrededor de un 60% de los pacientes como demostraba también la bibliografía existente. Esta cifra indicaba que casi la mitad de los pacientes tratados no respondían al tratamiento de la forma esperada o presentaban intolerancia a este. Por esa razón, era de gran interés encontrar marcadores de respuesta y/o toxicidad al tratamiento con morfina, para poder optimizar el efecto analgésico en el paciente con dolor.

El proyecto se presentó en la Convocatoria de 2006 para proyectos de Investigación en salud del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Esta convocatoria incorporaba una línea de investigación en seguridad de pacientes y estrategias de salud a propuesta de la Agencia de Calidad (desde el año 2006), como elemento estratégico en el apoyo al Programa Nacional de Investigación.

Tras ser valorada la solicitud, ésta fue aceptada y concedida, con el número de expediente FIS PI07/0321.

Debido a mis inquietudes e interés en mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes, y concretamente el dolor, ya que la gran mayoría de ellos lo presentan a lo largo de toda su enfermedad oncológica, fui incluida en este proyecto, apoyada por el Dr. Abad y la Dra. Martínez Balibrea, con la intención de involucrarme personalmente, tomar las riendas de dicha investigación y realizar mi proyecto de tesis doctoral.

En el año 2011 presenté la Suficiencia Investigadora por la UAB (Universidad Autónoma de Barcelona) con el título “POLIMORFISMOS GENETICOS (EN LOS GENES *OPRM1*, *ARRB2*, *STAT6* y *COMT*) Y SU INFLUENCIA EN LA TOLERANCIA AL TRATAMIENTO CON OPIACEOS MAYORES EN PACIENTES ONCOLÓGICOS”, obteniendo resultados alentadores, ya que las conclusiones fueron las siguientes:

Posible asociación de los genotipos CC/TC para el gen *ARRB2* y AA/GA para los genes *COMT* y *OPRM1* con una mejor respuesta y menor toxicidad a la morfina.

Asociación de los genotipos AA/GA para el gen *STAT6* con una menor toxicidad a la morfina, aunque sin ninguna relación con respecto a la respuesta a ella.

En el mismo año, 2011, participé en un concurso-simposio sobre el dolor, en la XII Reunión Científica Proyecto ALGOS, en Amsterdam (Holanda), obteniendo el primer premio (Premio Oro), al mejor trabajo de investigación y comunicación oral.

Posiblemente el tamaño de la muestra (n = 29 pacientes) dificultó la obtención de más datos estadísticamente significativos y por ello mi objetivo fue aumentarla para intentar demostrar que es posible seleccionar el tratamiento en base al genotipado de estos polimorfismos.

Este es el motivo de la presente tesis doctoral.

## **Anexo 5.- FINANCIACIÓN**

Este proyecto ha sido financiado por una beca FIS (número de expediente FIS PI07/0321) del ISCIII otorgada al Dr. Albert Abad.

