ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

Article

ISSN (Online) 1697-4298

analesranf.com

Effectiveness and pharmacogenetics in a deprescription protocol in chronic pain patients and iatrogenic opioid dependence

Title in Spanish: *Efectividad y farmacogenética en un protocolo de desprescripción en pacientes con dolor crónico y dependencia iatrogénica a opioides*

J. Muriel[1,*], C. Margarit[1,2], A. Flor[2], D.Morales[3], A.Peiró[1,2]

[1]Neurofarmacología aplicada al dolor (NED), Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-FISABIO), Alicante, España. [2]Unidad del Dolor, Servicio de Anestesiología y Reanimación, Departamento de Salud de Alicante, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España. [3]Centro de Investigación Operativa, Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche, España.

ABSTRACT: Deprescription protocols should be part of chronic non-cancer pain patients' care in those cases where iatrogenic dependence is present. Our aim is to assess the implementation of a individualized deprescription protocol (IDP) including pharmacogenetic markers. An observational prospective study was carried out in patients presenting prescription opioid dependence (n=88) during 6 months of follow-up. Once the IDP was ended, patients were grouped in "responders" or "non-responders" to IDP. Genetic variants from OPRM1 (A118G), OPRD1 (T921C), COMT (G472A), ABCB1 (C3435T) and ARRB2 (C8622T) and CYP2D6 genes, were determined by real time PCR. At the end of the study, PDI achieved a 64 % of responders with a significant morphine equivalent daily dose (MEDD) reduction (basal visit vs. final, , 167 vs. 87 mg/day, p=0.007) without presenting opiate withdrawal syndrome, keeping a moderate pain intensity, pain relief, quality of life and functionality. Frequency of patients using buprenorphine or without opioids was significantly higher in the last visit than in basal visit (65 % vs. 22 %, p<0.001). Carriers of wild type genotype 118-AA OPRM1 required lower MEDD in the basal visit (dominant, p=0.018 and overdominant models, p=0.020) and in the final visit (codominant, p=0.032 and recessive models, p=0.032). Our IDP showed efectiveness and security in reducing MEDD with a good conversion to buprenorphine, even more in naïve 118-AA OPRM1 genotype.

RESUMEN: Los protocolos de desprescripción deberían formar parte del cuidado de pacientes con dolor crónico no oncológico que hayan desarrollado dependencia iatrogénica a opioides. Nuestro objetivo es evaluar la implantación de un protocolo de desprescripción individualizado (PDI) incluyendo marcadores farmacogenéticos. Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo, de 6 meses de seguimiento con pacientes con dependencia iatrogénica a opioides (n=88). Una vez finalizado el PDI, los pacientes se agruparon en "respondedores" o "no respondedores" al protocolo. Las variantes de los genes OPRM1 (A118G), OPRD1 (T921C), COMT (G472A), ABCB1 (C3435T), ARRB2 (C8622T) y CYP2D6 se determinaron por PCR a tiempo real. Al concluir el estudio, el PDI alcanzó un 64 % de respondedores con una reducción de dosis equivalente de morfina diaria (DEMD) significativa (visita basal vs. final, 167 vs. 87 mg/día, p=0.007) sin presentar síndrome de abstinencia, manteniendo un dolor, alivio, calidad de vida y funcionalidad moderados. El porcentaje de pacientes usando buprenorfina o sin opioides fue significativamente mayor en la visita final (65 % vs. 22 %, p<0.001). Los portadores del genotipo nativo 118-AA OPRM1 requirieron una DEMD menor en la visita inicial (modelo dominante, p=0.018 y superdominante, p=0.020) y en la final (modelo codominante, p=0.032 y recesivo, p=0.032). Nuestro PDI mostró efectividad y seguridad reduciendo la DEMD con una buena conversión a buprenorfina, especialmente en pacientes con genotipo 118-AA OPRM1.

[*]**Corresponding Author:** javi_bolt@hotmail.com

An Real Acad Farm Vol. 84, Nº 2 (2018), pp. 204-213

Received: March 6, 2018 **Accepted:** March 19, 2018

Language of Manuscript: Spanish

Premio ALCALIBER-IBEROAMÉRICA en el Concurso Científico 2017 de la RANF.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los profesionales de la salud han reconocido que hasta un 20 % de todos los pacientes sufren dolor de forma crónica en las poblaciones occidentales. Pese a que más de la mitad reciben tratamiento, el 64 % de estos pacientes no logra controlar satisfactoriamente su dolor (1, 2).

El presente trabajo se centra en el dolor crónico, (duración mayor de 6 meses), musculo-esquelético de origen no oncológico (DCNO), que representa

@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

aproximadamente el 80 % de la consulta en nuestro medio. Se acepta que el dolor crónico es aquel que persiste durante más de 3 a 6 meses (más que el tiempo normal de curación previsto), no habiéndose resuelto con los tratamientos efectuados, incluso considerándose adecuados. Su persistencia se asocia con cambios de la personalidad y depresión convirtiéndose el dolor, no ya en un síntoma como en el caso del dolor agudo, sino en una enfermedad por sí misma.

Los analgésicos opioides constituyen un grupo de fármacos con un gran interés terapéutico debido a su afinidad selectiva por los receptores opioides (*mu* (μ), *delta* (δ), *kappa* (κ) y nociceptina), de cuya activación se deriva analgesia de alta intensidad.

El sistema opioide endógeno se encarga de diversas funciones fisiológicas, incluyendo la regulación del dolor (inhibiendo la respuesta al estímulo doloroso). A su vez, tiene un papel muy relevante en el circuito cerebral de recompensa produciendo un incremento de la liberación de dopamina en el *núcleo accumbens*, principalmente mediante la inhibición de las interneuronas GABAérgicas del área tegmental ventral (3).

Los fármacos opioides poseen propiedades analgésicas de alto interés terapéutico en el tratamiento del dolor crónico. Sin embargo, con cierta frecuencia (3-25 % de los casos) pueden generar cuadros de dependencia. Se trata de un fenómeno complejo en el que intervienen al menos tres factores que contribuyen a la vulnerabilidad individual a desarrollar dependencia: factores ambientales como el entorno familiar, social, agentes estresantes externos, etc.; Propiedades farmacológicas de los opioides (implicación el circuito dopaminérgico de recompensa); y genéticos, que tienen un peso aproximadamente entre el 40 % y 60 % en el riesgo a desarrollar dependencia (4).

1.1. Protocolo de desprescripción a opioides

El trastorno por dependencia se caracteriza por un síndrome específico de abstinencia a opioides (SAO) que se produce por el cese abrupto, reducción rápida de dosis, disminución de niveles en sangre del medicamento, y/o administración de un antagonista. En este contexto, los tratamientos de deshabituación son procesos terapéuticos destinados a conseguir la abstinencia del consumo del fármaco, mediante su interrupción brusca o gradual, utilizando un conjunto de medidas farmacológicas e higiénico-dietéticas que alivien la sintomatología derivada de la abstinencia (5). Con el objetivo de aliviar estos síntomas al máximo y así favorecer la motivación y adhesión de los pacientes a los tratamientos de deshabituación, se aconseja seguir un plan habitual de retirada del fármaco en combinación con el uso programado de fármacos coadyuvantes siguiendo la práctica clínica habitual (5), al que nosotros nos hemos referido como Protocolo de Desprescripción Individualizado (PDI) y que sigue el siguiente esquema: 1) Calcular las necesidades analgésicas de las 24 horas previas. 2) Convertir estas cantidades a las dosis equianalgésicas utilizando la tabla de conversión y diseñar el PDI de descenso del opioide previo en cada consulta médica. 3) Pautar medicación de rescate.

En nuestra unidad, según PDI, suele utilizarse de forma rutinaria buprenorfina en formulación transdérmica ya que tiene un mecanismo de acción dual (agonista/antagonista) y tramadol (6). El efecto analgésico de la buprenorfina se debe a su actividad de agonista parcial en los μ-receptores opioides y de antagonista en los κ (7). Debido a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, el riesgo de abuso es bajo.

1.2. Farmacogenética y dependencia iatrogénica a opioides

La farmacogenética estudia la relación entre la secuencia del ADN con la variabilidad interindividual de respuesta a un fármaco determinado. En el caso de los fármacos opioides, se ha reportado a menudo la existencia de una gran variabilidad de respuesta a su tratamiento, concretamente entre un 10-30 % de los pacientes no responden al tratamiento, ya sea por pérdida del efecto analgésico o por la aparición de reaccione adversas (8-10). En los últimos años, se ha demostrado que determinados polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNP) en genes clave pueden tener un papel importante en la interacción, distribución y eliminación del fármaco opioide. El estudio farmacogenético de estos SNP ayudaría a ajustar la dosis en los tratamientos de mantenimiento en pacientes con dependencia a opioides, minimizando los efectos adversos y mejorando su eficacia (11-13).

1.2.a. Gen receptor opioide mu (OPRM1)

El *OPRM1* codifica para el receptor opioide mu, que es la diana principal de las moléculas opioides. El SNP más estudiado en el campo del dolor es el A118G (rs1799971), el cual conduce la pérdida de un sitio de N-glicosilación en la región extracelular del receptor (8, 14). Algunos estudios señalan que pacientes portadores del alelo G requieren significativamente más dosis de morfina o fentanilo para alcanzar la analgesia (15, 16).

1.2.b. Gen receptor opioide delta (OPRD1)

El gen *OPRD1* codifica el receptor opioide δ, que tiene a las endorfinas como principal ligando endógeno. El polimorfismo T921C (rs2234918) ha mostrado resultados dispares, desde su posible asociación con dependencia a heroína en poblaciones occidentales (17), hasta resultados negativos de análisis realizados en otras poblaciones (18).

1.2.c. Gen de la Glicoproteína-P (ABCB1)

La glicoproteína-P (P-gp) es un miembro de la subfamilia B perteneciente a la superfamilia ATP-Binding cassette, codificada por el gen *ABCB1* (19). La P-gp es una bomba de eflujo de fármaco que también funciona como un transportador en la barrera sangre-cerebro (20). El polimorfismo C3435T (rs1045642) provoca una mutación silenciosa (21), pudiendo influir en la regulación de la expresión y función proteica (22).

1.2.d. Gen catecol-o-metiltransferasa (COMT)

La catecol-O-metiltransferasa es una enzima codificada por el gen *COMT,* encargada de degradar las

catecolaminas (23). Uno de los SNP más estudiados es el G472A (rs4680), cuya presencia se ha asociado con una reducción de 3-4 veces la actividad de la enzima (24) y con un aumento de la densidad de receptores mu (25), necesitando menos dosis de morfina para aliviar el dolor (26).

Gen β-arrestina 2 (ARRB2)

El gen β-arrestina 2 (*ARRB2*) se expresa en múltiples tejidos y órganos, especialmente tiene un alto nivel de expresión en el cerebro. El SNP C8622T, podría contribuir a la variabilidad interindividual en la respuesta a la deshabituación con metadona (27).

1.2.e. Gen del citocromo p-450 CYP2D6 (*CYP2D6*)

Este gen codifica la enzima CYP2D6, perteneciente al citocromo P450 y que está implicada en el metabolismo de numerosos opioides (28). Según las alteraciones principales del gen (2D6*2, *4, *10, *3, *6, *10, *35, *41, *17, *29, *5, 2D6xN, *4x2) que presente un individuo, presentará un fenotipo metabólico concreto que se divide en: metabolizadores lentos, extensivos o ultra-rápidos. Un metabolismo excesivamente lento o rápido puede desencadenar la falta de eficacia del fármaco o la aparición de efectos adversos (29).

En base a lo comentado en la introducción y a los antecedentes sobre el tema, surgieron las hipótesis de si es efectivo el protocolo de deshabituación de opioides en pacientes con dolor crónico no oncológico que han desarrollado dependencia iatrogénica, y si los polimorfismos en genes clave de la farmacodinámica y farmacocinética de los opioides, pudieran tener una influencia en la respuesta al tratamiento opioide por parte del paciente, en términos de eficacia y seguridad.

1.3. Objetivos

El objetivo general fue evaluar la efectividad de la deshabituación de opioides por dependencia iatrogénica en pacientes con DCNO, de origen musculoesquelético, de nuestra unidad, analizando marcadores genéticos de respuesta a la deshabituación a opioides.

Objetivos específicos:

- Describir las variables demográficas, que nos permitirán realizar un análisis descriptivo de la población objeto de estudio.

- Analizar la intensidad y alivio del dolor, junto a la calidad de vida de los pacientes, los cuales nos indicarán si se ha realizado correctamente la rotación a buprenorfina sin SAO.

- Evaluar el grado de SAO y actividad global de los pacientes.

- Analizar las variables farmacológicas para evaluar la eficacia y seguridad del opioide

prescrito.

- Realizar un análisis genético de polimorfismos relacionados con un perfil de vulnerabilidad a desarrollar dependencia a opioides, utilizando un grupo control.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, de evaluación de la vulnerabilidad genética en la efectividad del protocolo de desprescripción individualizado (PDI), en pacientes con dolor crónico no oncológico que han desarrollado dependencia iatrogénica a opioides (n=88) según los criterios del DSM-V. Para analizar la distribución de genotipos de nuestra población y relacionarla con la de la población general, se recogieron datos del genotipo de pacientes pertenecientes al grupo control de nuestra Unidad del Dolor (n=231).

Los criterios de inclusión fueron: 1. Pacientes con edad superior a 18 años; 2. Pacientes con dolor crónico no oncológico, remitidos a la consulta por dependencia a opioides iatrogénica, que van a seguir el procedimiento estándar según PDI de deshabituación de opioides; 3. Pacientes con capacidad para poder cumplimentar los formularios.

En cuanto a los criterios de exclusión, se consideraron: 1. Pacientes con edad inferior a 18 años; 2. Pacientes con dolor crónico oncológico; 3. Pacientes con patología psiquiátrica considerada significativa a criterio médico, que pudiera interferir con el normal desarrollo del estudio.

El PDI consta de varias visitas, incluyendo la visita de inclusión por parte de farmacología clínica y la confirmación del diagnóstico de dependencia a opioides por un facultativo de psiquiatría. Una vez confirmado, se realizó el seguimiento clínico por parte de farmacología clínica, con el soporte de investigadores y terapia ocupacional. Durante esta fase se llevó a cabo el proceso de desprescripción, incluyendo: retirada de opioides de liberación rápida, retirada de fármacos duplicados, rotación a buprenorfina ó tramadol y/o disminución gradual de dosis. Todo ello dependiendo de la evolución y el criterio clínico.

Según su respuesta, a los pacientes que finalizaron con éxito el PDI se les designó por "respondedores", mientras los que no finalizaron con éxito el PDI, se consideraron "no respondedores", basándose en: (i) el paciente abandona el PDI, (ii) el diagnóstico de dependencia a opioides persiste, (iii) la conducta de uso aberrante del opioide persiste o (iv) el paciente no ha logrado una reducción de al menos el 30 % de la dosis equivalente de morfina diaria de opioides.

2.2. Variables analizadas

Los datos de las diferentes variables se recogieron en el cuaderno de recogida de datos correspondiente a cada paciente para su posterior registro en la base de datos del proyecto.

2.2.a. Variables descriptivas.

Se procedió al registro de datos demográficos (edad, sexo, etnia), y se describió el perfil genético (nativo, heterozigoto, variante) de los pacientes, así como el fenotipo metabólico extraído del análisis de las variantes del gen *CYP2D6* (2D6*2, *4, *10, *3, *6, *10, *35, *41, *17, *29, *5, 2D6xN, *4x2).

@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

2.2.b. Variables clínicas.

Para evaluar la situación clínica de cada paciente se utilizaron una serie de escalas validadas y cuestionarios que se cumplimentaron en cada consulta. Para evaluar la intensidad del dolor y el alivio, utilizamos la *Escala Visual Análoga* (EVA), donde el paciente señala sobre una línea de 100 mm, la intensidad de dolor y el alivio que siente con el tratamiento, respectivamente. Para valorar la calidad de vida que presenta el paciente, se emplea la escala EuroQol50, en la cual el paciente señala con un punto su estado de salud actual en cada consulta. Es una escala vertical que va desde 0 hasta 100 y donde el paciente señala con un punto su estado de salud actual en cada consulta, siendo 0 el peor estado de salud imaginable y 100 el mejor. Para evaluar el Síndrome de Abstinencia a Opioides, se emplea *la Opiate Withdrawal Scale* (OWS), que es una escala formada por 32 signos y síntomas característicos de la abstinencia a opioides. Cada ítem se valora como 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado) o 3 (severo), dependiendo del grado con que se manifieste cada uno en el paciente.obteniéndose como resultado una puntuacion entre 0 y 96 puntos, en orden creciente de gravedad. Se utiliza la Escala de Evaluación de Actividad Global (EEAG), que evalúa la actividad psicológica, social y laboral sobre 100 puntos. A mayor puntuación, mejor nivel de actividad y de vida.

2.2.c Variables farmacológicas.

Se registra la medicación prescrita al paciente en cada consulta, incluyendo toda la medicación opioide del paciente, así como gabapentina, pregabalina, duloxetina, analgésicos, AINEs y benzodiacepinas. Se calcula las dosis diarias de opioides, expresadas en mg equivalentes de morfina (DEMD), en todas las visitas. También se registraron los efectos adversos (EA) que presentó el paciente en cada una de las visitas.

2.3. Estudio farmacogenético

La muestra de cada paciente se recogió coincidiendo con su visita inicial, una vez dentro del estudio. El paciente deposita en un tubo Falcon 2 ml de saliva. Una vez recogida la muestra, ha de mantenerse a -80ºC en congelador, hasta su procesamiento.

A partir de la muestra de saliva, se procedió a la extracción de ADN, mediante el kit

E.N.Z.A. Forensic DNA Kit (Omega bio-tek), siguiendo el protocolo del fabricante. Para su cuantificación se utilizó el espectofotómetro Nanodrop 1000 (Thermo Scientific). Una vez medidas las concentraciones, las muestras fueron almacenadas en el congelador a -20.

Una vez extraído el ADN de las muestras, el genotipado de los 5 SNP del estudio se realizó mediante el sistema Real Time PCR Rotor Gene Q (Qiagen), empleando sondas específicas TaqMan MGB® (Applied Biosystems). Los genotipos se determinaron mediante esta técnica, que se trata de una reacción en cadena de polimerasa (PCR) a tiempo real, y que permite que la amplificación del ADN y la detección de los alelos específicos del SNP se produzcan simultáneamente. Se requiere un molde de ADN, una ADN polimerasa, primers específicos, dNTPs y un tampón de reacción. Se emplearon las sondas TaqMan MGB® (Applied Biosystems), un oligonucleótido marcados fluorescentemente con dos fluorocromos, para la detección de los alelos específicos mediante fluorescencia. Todas las muestras se analizan por duplicado y se emplearon controles negativos para cada SNP. Las Condiciones del termociclador, empleadas fueron las siguientes: 1.Tramo de pre-PCR: 60 ºC; 30 segundos; 2. Desnaturalización inicial; 3. Desnaturalización: 95 ºC; 15 segundos; 4. Anillamiento y elongación: 60 ºC; 1 minuto; 5. Elongación final, 72 ºC; 30 segundos.

2.4. Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariante para la descripción de la muestra. Según la distribución que presentaron las variables del estudio, se realizaron pruebas paramétricas o no paramétricas. Las variables continuas con distribución normal, fueron descritas a través de medias y desviaciones estándar, mientras que las que no presentaron distribución normal se expresaron a través de su mediana y rango intercuartílico. Se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Se analizaron las medidas mediante el test T de Student. Se utilizó la prueba Chi Cuadrado para el análisis de datos categóricos. Se realizó un análisis multivariante para analizar la variable principal respecto a los posibles factores o covariables. Los contrastes de hipótesis fueron bilaterales, con una significación de 0,05. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico R 3.2.0. y GraphPad Prism 5.

2.5. Aspectos éticos

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron informados a través la hoja de información al paciente y firmado el consentimiento informado (CI). Los datos de los pacientes se anonimizaron y se procesaron de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, Octubre de 2008), las directrices de buenas prácticas clínicas de la ICH así como la legislación vigente en España relativa a la realización de estudios observacionales.

2.6. Plan de trabajo

Se realizó una visita basal donde se revisaron los criterios de inclusión y exclusión, se informó debidamente al paciente, se firmó el CI y se obtuvo la muestra de saliva.

Durante las visitas de seguimiento (a los 7 y 14 días, 1 y 3 meses) y la visita final (5-6 meses), se realizó una revisión general, revisión del dolor y seguimiento de las variables clínicas mediante los cuestionarios del estudio. (Figura 1).

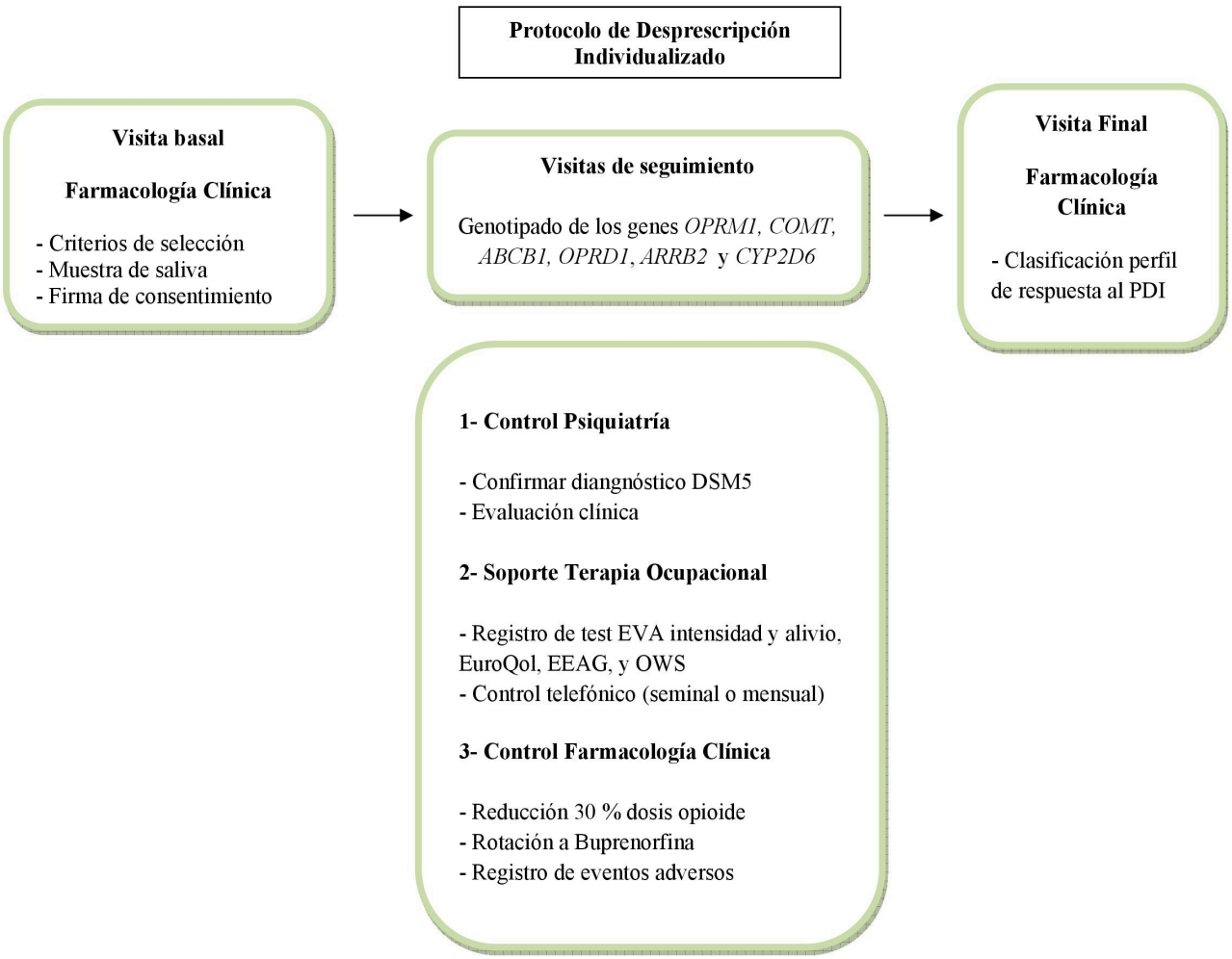

Figura 1. Diagrama de estudio desde la visita basal hasta la final a los 6 meses (EVA: Escala Visual Análoga, EEAG: Escala de Evaluación y Actividad Global, OWS: Opiate Withdrawal Scale).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante los 30 meses del estudio, un total de 2744 pacientes cond olor fueron atendidos en la unidad, de los cuales un 80 % presentaba DCNO y el 86 % recibieron tratamiento opioide. 88 pacientes (4.7 %) fueron diagnosticados de dependencia iatrogénica a opioides e incluidos en el estudio. Una vez finalizado el estudio, los pacientes fueron categorizados en respondedores (64 %) y no respondedores (30 %), no pudiéndose concluir en el 6 % de los pacientes por pérdida de seguimiento, dificultad para los cuestionarios, etc.

3.1. Datos descriptivos y clínicos

Los pacientes (edad media 53 ± 13, 64 % mujeres, 100 % caucásicos) presentaron un dolor moderado (55 ± 27 mm), bajo alivio del dolor (39 ± 30 mm), calidad de vida (47 ± 23 mm) y funcionalidad (71 ± 15 puntos). Ninguno de ellos mostró SAO (32 ± 19 puntos). .

En la visita final a los 6 meses, la intensidad del dolor fue significativamente menor en el grupo respondedor (50±30 mm) vs no respondedor (66±23 mm, p=0.027). La regresión lineal mostró una asociación significativa entre el SAO con la intensidad y el alivio del dolor, calidad de vida y funcionalidad en la población total y en el grupo respondedor, pero no con DEMD, edad, sexo o genotipo.

La DEMD basal fue de 167 ± 179 mg/día, con la mayoría de pacientes empleando fentanilo y oxicodona. Después de 6 meses de PDI, la DEMD se redujo hasta 87 ± 104 mg/day (p=0.007). En el grupo respondedor, la DEMD se redujo significativamente después del PDI (basal vs. final, 128 ± 118 vs. 50 ± 69 mg/día, respectivamente, p=0.004), siendo significativamente menor frente a no respondedores (176 ± 121 mg/día, p<0.001) en la visita final. El resumen de estos datos puede observarse en la tabla 1.

Tabla 1. Datos descriptivos y clínicos de la población total y por grupos de respuesta en visitas basal y final.

@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

	Población Total		No respondedor		Respondedor	
Visita (Media±DE)	Basal (n=83)	Final (n=74)	Basal (n=25)	Final (n=21)	Basal (n=53)	**Final (n=52)**
Intensidad dolor (mm)	55±27	54±29	61±23	66±23+	53±27	**50±30+**
Calidad de vida (mm)	47±23	46±23	43±22	40±26	49±23	**48±21**
SAO (puntos)	32±19	33±21	36±22	35±26	30±18	**32±20**
DMED (mg/día)	**167±179***	**87±104***	**193±172**	**176±121++**	**128±118***	**50±69*++**

DEMD: Dosis Equivalentes de Morfina Diarias. DE: Desviación Estandard. *p<00.5, ** p<0.001 basal vs. final; +P<0.05, ++P<0.001 Basal no respondedor vs. Basal respondedor o Final no respondedor vs. Final respondedor.

3.2. Uso de fármacos y eventos adversos reportados por los pacientes

Al final del estudio, el porcentaje de pacientes usando buprenorfina o sin opioides fue significativamente mayor (22 % vs. 65 %, p<0.001), y menor para fentanilo (37 % vs. 11 %, p<0.001), oxicodona (18 % vs. 4 %, p=0.015), otros analgésicos simples (22 % vs. 6 % p=0.020) y pregabalina (39 % vs. 10 %, p=0.001) respecto a la visita basal. (Figura 2, 3 y 4).

En la visita final, el empleo de buprenorfina o ningún opioide fue significativamente mayor en los respondedores respecto a los no respondedores (Δ53 %, p<0.001) y menor para fentanilo (Δ25 %, p=0.007) y benzodiacepinas (Δ34 %, p=0.011). El uso de pregabalina disminuyó significativamente en ambos grupos: respondedor (Δ23 %, p=0.032) y no respondedor (Δ 45 %, p=0.005) en la visita final respecto a la inicial.

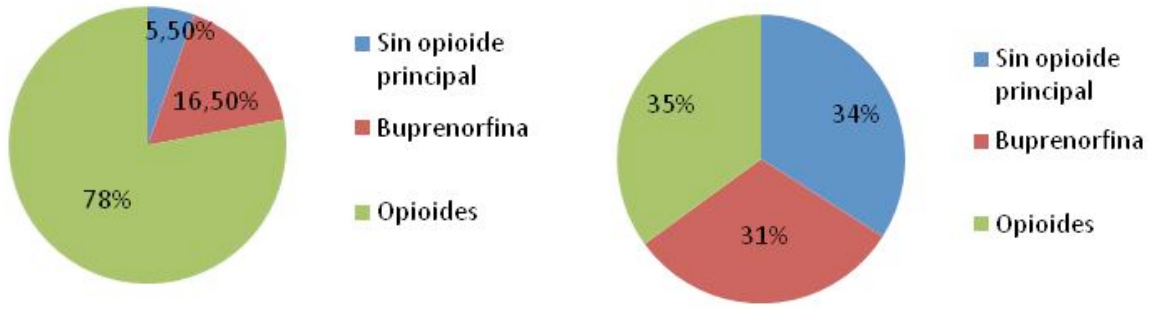

Figura 2. Porcentaje de pacientes sin opioide principal, con buprenorfina o con opioides en visita basal y final. *p<00.5, ** p<0.001 basal vs. final

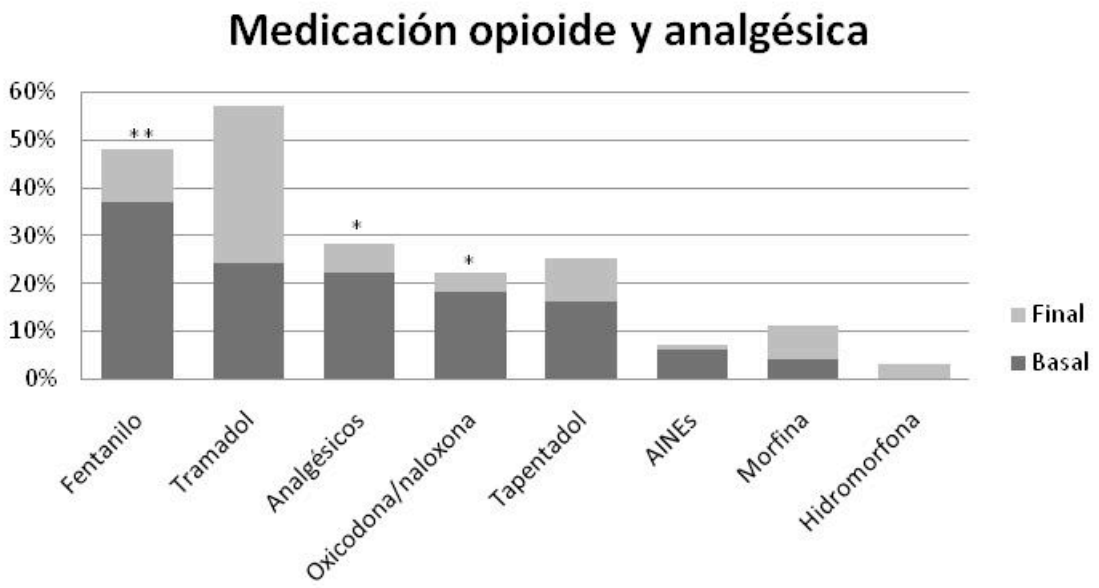

Figura 3. Porcentaje de pacientes que usan los diferentes fármacos opioides y otros analgésicos en visita basal y final. *p<00.5, ** p<0.001 basal vs. final.

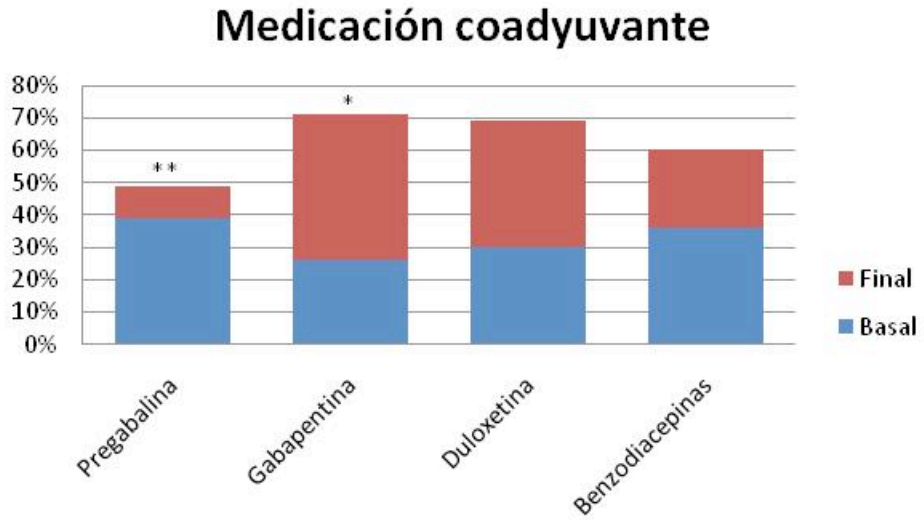

Figura 4. Porcentaje de pacientes que usan los diferentes fármacos coadyuvantes en visita basal y final. *p<00.5, ** p<0.001 basal vs. final.

Los pacientes reportaron un total de 1665 EAs durante un total de 359 visitas del estudio con una mediana de 6.5 por paciente. Los EAs más comunes fueron boca seca (66 %), insomnio (53 %), estreñimiento (51 %) y depresión (50 %). No se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos de respuesta ni entre las visitas inicial y final.

3.3. Genotipo

El equilibrio de Hardy-Weinberg se cumplió para todos los genes analizados excepto para el *ARRB2.* Para el gen *OPRM1*, se encontró un mayor requerimiento de DEMD en los genotipos A/G-G/G respecto a A/A según el modelo dominante (Δ 107 %, p=0.018) y A/G respecto a A/A-G/G en el modelo superdominante (Δ 103 %, p=0.020) en la visita inicial. A su vez, en la visita final, el modelo codominante mostró un aumento significativo de requerimiento de DEMD en los genotipos A/G (Δ 57 %) y G/G (Δ 326 %) respecto a A/A (p=0.032). En el modelo recesivo, el genotipo G/G requirió mayores DEMD respecto a A/A-A/G (Δ 266 %, p=0.032). (Figura 5)

@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

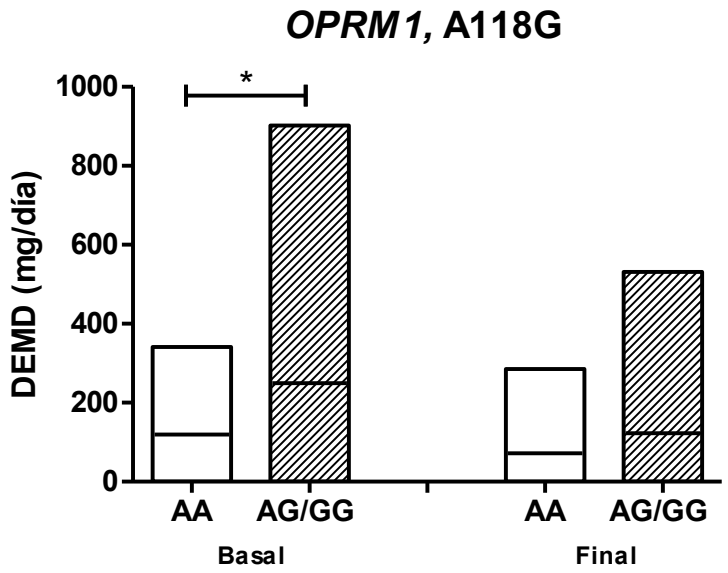

Figura 5. Dosis Equivalentes de Morfina Diaria (DEMD) para el modelo dominante del gen OPRM1 A118G en visita basal y final del Protocolo de Desprescripción Individualizado (PDI). *p<00.5, ** p<0.001.

En el análisis de regresión logística binaria, el alelo 118G no mostró capacidad de predicción de respuesta al PDI con y sin ajuste por edad y sexo (p=0.166, 95 % CI= -1.741 to 0.306).

La población del estudio presentó un fenotipo metabólico CYP2D6 similar al de la población control. La frecuencia de metabolizadores lentos fue del 6 %, de metabolizadores extensivos 83 % y de metabolizadores ultra-rápidos del 9 %. No se observaron diferencias en cuanto a la respuesta al PDI ni de DEMD en los diferentes fenotipos. Se observó una mayor feecuencia de dolor de cabeza en metabolizadores rápidos respecto a extensivos en la visita final (100 % vs. 33 %, p=0.008) y entre metabolizadores lentos, extensivos y ultra-rápidos para depresión en la visita final (0 %, 46 % y 83 % respectivamente, p=0.049).

Discusión

El estudio muestra que el PDI alcanza una reducción significativa de DEMD en pacientes con dependencia iatrogénica a opioides sin inducir SAO, manteniendo un dolor, alivio, calidad de vida y funcionalidad moderados. Las variantes genéticas que alteren la actividad funcional del gen OPRM1 podría explicar las diferentes respuestas interindiviudales en poblaciones con dependencia a opioides (30, 31) y también en el requerimiento de dosis en pacientes con cáncer (32). En nuestro estudio, los portadores del alelo 118-G del gen OPRM1, requirieron significativamente una mayor DEMD. Éste SNP es el más prevalente en este gen, resultando en una alteración de su expresión (33), habiéndose sugerido que la función del receptor se ve reducida en pacientes con estas variantes. Se hace necesario continuar con la investigación en este campo con el objetivo de optimizar los protocolos de deshabituación, teniendo en cuenta las características genéticas del paciente, lo que ayudría a una práctica clínica de precisión,en términos de eficacia y seguridad.

La implantación de un PDI efectivo en la práctica clínica habitual de pacientes con DCNO tratados con opioides, y que han desarrollado dependencia iatrogénica a opioides se hace indispensable. Estos pacientes pueden beneficiarse de un seguimiento más cercano que permite ajustar, reducir o retirar los fármacos opioides, sin aparición de SAO.

Por otra parte, 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.

4. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos, se establecen las siguientes conclusiones:

1. La dependencia iatrogénica a opioides estuvo presente en aproximadamente el 5 % de los pacientes de nuestro medio. El PDI se desarrolló manteniendo un nivel medio de analgesia (intensidad 54/100 mm, alivio 40/100 mm), calidad de vida (46/100 mm), funcionalidad (71 ± 15 puntos) y sin aparición de SAO (33 puntos).

2. La conversión a buprenorfina o la retirada de opioides al terminar el PDI se produjo en el 65 % de pacientes respecto al 22 % inicial, p<0.001. Además se logró reducir el uso de fentanilo (37 % vs. 11 %, p<0.001), así como el de oxicodona (18 % vs. 4 %, p=0.015).

3. El PDI consiguió disminuir significativamente la DEMD en la población general (167 mg/día vs. 87 mg/día, p=0.007).

4. Se observaron diferencias en el requerimiento de

dosis de opioides en función del genotipo de los pacientes, sin que existieran diferencias en la distribución de genotipos en los SNP estudiados entre pacientes con dependencia iatrogénica y sujetos con DCNO sin ella.

5. El polimorfismo A118G (rs1799971) del gen *OPRM1* condicionó un requerimiento significativamente mayor de DEMD en el modelo dominante (Δ107 %, p=0.018), superdominante (Δ 103 %, p=0.020), codominante (Δ 57 %, Δ 326 %, p=0.032) y recesivo (Δ 266 %, p=0.032).

Lista de abreviaturas

ABCB:. Gen de la Glicoproteína-P.

ADN: Ácido desoxirribonucléico.

ARRB:. Gen β-arrestina 2.

CI: Consentimiento Informado.

COMT: Gen catecol-o-metiltransferasa.

CYP2D6: Gen del citocromo p-450 CYP2D6.

DCNO: Dolor crónico no oncológico.

DEMD: Dosis Equivalentes de Morfina Diaria.

DSM-V: Manual diagnóstico y estadóstico de los trastornos mentales, edición quinta.

EA: Efectos adversos.

EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global.

EVA: Escala visual análoga.

OPRD1: Gen receptor opioide delta.

OPRM1: Gen receptor opioide mu.

OWS: Escala de abstinencia opiácea (Opiate Withdrawal Scale).

PDI: Protocolo de Desprescripción Individualizado.

SAO: Síndrome de Abstinencia a Opioides.

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido (Single Nucleotide Polymorphism).

Conflicto de intereses

El/Los autor/es del presente estudio declaran que no existe ningún conflicto de interés..

5. REFERENCIAS

1. Ballina J, Carmona L, Laffon A. Impacto del consumo de AINE en la población general española. Resultados del estudio EPISER. Revista Española de Reumatología. 2002;29(7):337-42.
2. Hutchinson K, Moreland AM, de CWAC, Weinman J, Horne R. Exploring beliefs and practice of opioid prescribing for persistent non-cancer pain by general practitioners. European journal of pain. 2007;11(1):93-8.
3. Volkow N, Li TK. The neuroscience of addiction. Nature neuroscience. 2005;8(11):1429-30.
4. Yuferov V, Levran O, Proudnikov D, Nielsen DA, Kreek MJ. Search for genetic markers and functional variants involved in the development of opiate and cocaine addiction and treatment. Annals of the New York Academy of Sciences. 2010;1187:184-207.
5. Fernández Miranda J. Guía para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. Plan Nacional sobre Drogas (PNSD). 2009.
6. M A. Guia práctica de cuidados paliativos. Guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. 2008.
7. Rodríguez R, Daza P, Rodríguez MF. Uso de buprenorfina transdérmica en el alivio del dolor por cáncer. Revista Colombiana de Anestesiología. 2006;34:253-7.
8. 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 & toxicology. 2008;4(1):77-91.
9. Somogyi AA, Coller JK, Barratt DT. Pharmacogenetics of opioid response. Clinical pharmacology and therapeutics. 2015;97(2):125-7.
10. 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. The pharmacogenomics journal. 2005;5(5):324-36.
11. Lotsch J, Skarke C, Liefhold J, Geisslinger G. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics: clinical utility and future perspectives. Clinical pharmacokinetics. 2004;43(14):983-1013.
12. Tremblay J, Hamet P. Genetics of pain, opioids, and opioid responsiveness. Metabolism: clinical and experimental. 2010;59 Suppl 1:S5-8.
13. Janicki PK, Schuler G, Francis D, Bohr A, Gordin V, Jarzembowski T, et al. A genetic association study of the functional A118G polymorphism of the human mu-opioid receptor gene in patients with acute and chronic pain. Anesthesia and analgesia. 2006;103(4):1011-7.
14. Klepstad P, Rakvag TT, Kaasa S, Holthe M, Dale O, Borchgrevink PC, et al. The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 2004;48(10):1232-9.
15. Wu WD, Wang Y, Fang YM, Zhou HY. Polymorphism of the micro-opioid receptor gene (OPRM1 118A>G) affects fentanyl-induced analgesia during anesthesia and recovery. Molecular diagnosis & therapy. 2009;13(5):331-7.
16. Zhang W, Yuan JJ, Kan QC, Zhang LR, Chang YZ, Wang ZY. Study of the OPRM1 A118G genetic polymorphism associated with postoperative nausea and vomiting induced by fentanyl intravenous analgesia. Minerva anestesiologica. 2011;77(1):33-9.
17. Mayer P, Rochlitz H, Rauch E, Rommelspacher H, Hasse HE, Schmidt S, et al. Association between a delta opioid receptor gene polymorphism and heroin dependence in man. Neuroreport. 1997;8(11):2547-50.
18. Xu K, Liu XH, Nagarajan S, Gu XY, Goldman D. Relationship of the delta-opioid receptor gene to heroin abuse in a large Chinese case/control sample. American journal of medical genetics.

@Real Academia Nacional de Farmacia. Spain

2002;110(1):45-50.

19. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. Journal of lipid research. 2001;42(7):1007-17.
20. Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92(16):1295-302.
21. Brambila-Tapia AJ. MDR1 (ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications. Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion. 2013;65(5):445-54.
22. Wang J, Guo, X., Yu, S., Zhang, J., Song, J., Ji, M., . . . Dong, W. MDR1 C3435T polymorphism and inflammatory bowel disease risk: a meta-analysis. Mol Biol Rep. 2014;41:2679-85.
23. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. American journal of human genetics. 2004;75(5):807-21.
24. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. Human molecular genetics. 2005;14(1):135-43.
25. Kambur O, Mannisto PT. Catechol-O-methyltransferase and pain. International review of neurobiology. 2010;95:227-79.
26. Rakvag TT, Klepstad P, Baar C, Kvam TM, Dale O, Kaasa S, et al. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. Pain. 2005;116(1-2):73-8.
27. Oneda B, Crettol S, Bochud M, Besson J, Croquette-Krokar M, Hammig R, et al. beta-Arrestin2 influences the response to methadone in opioid-dependent patients. The pharmacogenomics journal. 2011;11(4):258-66.
28. Smith HS. Opioid metabolism. Mayo Clinic proceedings. 2009;84(7):613-24.
29. Govoni S, Regazzi M, Ranzani GN. Pain and the pharmacogenetics at the fuzzy border between pain physiopathology and pain treatment. European Journal of Pain Supplements. 2008;2(S1):5-12.
30. Befort K, Filliol D, Decaillot FM, Gaveriaux-Ruff C, Hoehe MR, Kieffer BL. A single nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signaling. The Journal of biological chemistry. 2001;276(5):3130-7.
31. Fang J, Wang X, He B. Association between Common Genetic Variants in the Opioid Pathway and Smoking Behaviors in Chinese Men. Behavioral and Brain Functions : BBF. 2014;10:2-.
32. Gong XD, Wang JY, Liu F, Yuan HH, Zhang WY, Guo YH, et al. Gene polymorphisms of OPRM1 A118G and ABCB1 C3435T may influence opioid requirements in Chinese patients with cancer pain. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2013;14(5):2937-43.
33. Zhang Y, Wang D, Johnson AD, Papp AC, Sadee W. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. The Journal of biological chemistry. 2005;280(38):32618-24.