

**Título:** Beneficios para la salud de un sistema de notificación de eventos adversos para pacientes con dolor crónico que usan opioides a largo plazo.

**Lema o pseudónimo:** Opiovigilancia

**Resumen:**

Hemos diseñado un sistema de registro de eventos adversos que ha ayudado a lograr un mejor control del dolor crónico no oncológico, mejorando el estado de salud y reduciendo los costes para el Sistema Sanitario de Salud.

**Palabras clave:** eventos adversos; opioides; dolor crónico no oncológico; reacciones adversas a medicamentos; sistema de notificación.

**Abstract**

We designed a reporting system of adverse events that helped to achieve better control of chronic non-cancer pain, improving health status and reducing costs for the Health Care System.

**Keywords:** adverse events; opioids; chronic non-cancer pain; adverse drug reactions; reporting system.

**Fecha de finalización del trabajo:** 15/09/2017

## 1. INTRODUCCIÓN

El dolor crónico (DC) afecta a un 20% de la población, unos 8 millones de españoles, y desde 2010 se considera una enfermedad en sí misma, y su tratamiento, un derecho humano. Su prevalencia es mayor que otras enfermedades como pueden ser los procesos oncológicos, la enfermedad coronaria isquémica o la diabetes mellitus. Sin embargo se encuentra infradiagnosticado y por lo tanto infratratado. Desde 2015, la *Sociedad Española del Dolor* (SED) trabaja en la creación de la **Declaración de El Escorial** (<http://www.declaraciondelescorial.es>) como vehículo de unión de estrategias, sociedades, pacientes, profesionales sanitarios y universidad en la que se subraya la necesidad de dar voz a la epidemia silenciosa que supone el DC en nuestro país; fomentar la creación de políticas de prevención, entendiendo éste como una patología transversal y no como un síntoma dentro de otra patología; crear redes implicando a todos (instituciones, profesionales y pacientes) que trabajen al unísono para mejorar el tratamiento del dolor; trabajar en *Unidades de Dolor* (UDO) con equipos multidisciplinares, debidamente formados y que esto permita aplicar las terapias más coste-efectivas; así como la necesidad de promocionar la investigación en dolor, tanto en los mecanismos biológicos como en su tratamiento [1]. Este proyecto, en consonancia con la misma, tiene como objetivo controlar de modo adecuado, el DC de nuestra población, con la mayor seguridad y en el menor tiempo posible, con un tratamiento efectivo e individualizado según la huella genética de cada paciente. Este objetivo es relevante puesto que la aparición de eventos adversos (EA) sigue siendo la primera causa de su abandono [2]. Además, se suma que persiste cierta controversia en torno al uso de tratamiento opioide para el DC no oncológico (DCNO) debido a cuestiones de seguridad a largo plazo, particularmente por el riesgo de tolerancia, dependencia o abuso. Efectos que no se suelen registrar en los ensayos clínicos y que son la base de la baja prescripción que ha sufrido en nuestro país hasta el año 2013. Esta situación ha dado lugar a un miedo a usarlos (definido con el término “opiofobia”, tanto del paciente como del médico) debido a un desconocimiento de su uso por la poca formación que existe en la terapéutica del dolor, todavía, en nuestro país (definido con el término “opioignorancia”). Más si cabe cuando, en primer lugar, porque los principales EA de los opioides están relacionados con sus efectos farmacológicos y son, por tanto, dependientes de la dosis; y en segundo lugar, debido a su infranotificación. Todo junto dificulta conocer la seguridad del uso de opioides en el DCNO.

Otro hecho que sucede en el “mundo real” del tratamiento del DC es que la respuesta a los tratamientos analgésicos se caracteriza por tener una amplia variabilidad interindividual, que dificulta predecir y establecer el equilibrio entre la efectividad de los fármacos, cuya elección es empírica, y es posible que haya que probar varios fármacos antes de encontrar el más apropiado [3]. Esta variabilidad interindividual en la respuesta es la segunda causa de la falta de cumplimiento y adherencia al tratamiento opioide en pacientes con DCNO [4], puesto que los EA

pueden o bien agravar una situación clínica subyacente o bien producir manifestaciones clínicas que confundan en un diagnóstico y hacer que se añadan más medicamentos a un paciente que de base ya tiende a estar polimedicado. Por tanto, un buen sistema de monitorización de los potenciales EA es esencial para prevenir estas situaciones [5] .

En el campo del dolor, se ha investigado ampliamente si determinadas variantes genéticas implicadas en la farmacocinética y farmacodinamia de los opioides, podrían ser las responsables de que una proporción de la población con tratamiento opioide a largo plazo y DCNO alcance una respuesta analgésica, en efectividad o seguridad, diferente en condiciones habituales de uso. Los genes más estudiados son los genes que codifican receptores opioides (*OPRM1*) así como moléculas implicadas en la transmisión del impulso doloroso (*COMT*) [6]. Los opioides alcanzan su lugar de acción cruzando la barrera hematoencefálica (BHE) y activando el receptor mu codificado por el gen *OPRM1*. El receptor inhibe la transmisión del dolor a través de una cascada de señalización intracelular que incluye la interacción con otros sistemas como el catecolaminérgico, donde la catecol-O-metiltransferasa, regulada por el gen *COMT*, desempeña un papel fundamental en su metabolismo. Es por ello importante analizar si la farmacogenética (PGx) junto con un sistema de registro de EA permite mejorar el perfil de seguridad del tratamiento con opioides a largo plazo del DCNO, a través de optimizar la detección de sospecha de RAM, y en consecuencia mejorar el control del DCNO.

El estudio se desarrolló en pacientes ambulatorios con DCNO, que acudieron a la consulta de la UDO de forma rutinaria. En ellos se evaluó la efectividad y seguridad del tratamiento con opioides a largo plazo y se diseñó un sistema de registro de EA comunicados por los pacientes, en base a las guías nacionales e internacionales [7], y de las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) notificadas por los médicos de dicha Unidad asociadas o no al tratamiento farmacológico a largo plazo con opioides para el manejo del DCNO. Los resultados del mismo han generado una vía de actuación clínica que sería extrapolable al resto de UDO de nuestro país.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

La implantación de un sistema de registro de EA, junto con el uso de marcadores genéticos, podría mejorar el perfil de seguridad del uso a largo plazo de opioides y optimizar la detección de RAM.

Además, la respuesta a los tratamientos analgésicos se caracteriza por tener una amplia variabilidad interindividual, que dificulta predecir y establecer el equilibrio entre la efectividad de los fármacos y la aparición de EA. Este hecho es especialmente complejo en relación al perfil de seguridad del uso a largo plazo de opioides en el DCNO, donde todavía son escasos los estudios realizados sobre la práctica clínica habitual, sobre todo, a largo plazo. Se sugiere que,

conocer la distribución genotípica y alélica de la variante A118G (gen *OPRM1*) y el SNP G472A (gen *COMT*) podría ayudar a su uso como posibles marcadores PGx.

El objetivo principal fue analizar si un sistema de registro de EA, aplicado junto con PGx, permitiría mejorar el perfil de seguridad del tratamiento con opioides a largo plazo para el DCNO y optimizar la detección de sospechas de RAM. Los objetivos secundarios fueron: (1) Describir nuestra población con DCNO, analizando la influencia de factores demográficos, clínicos y farmacológicos. (2) Analizar si el registro sistemático de los EA mejora la efectividad del tratamiento con opioides. (3) Caracterizar los SNP: A118G del gen *OPRM1* y G472A del gen *COMT*. (4) Evaluar el modo en que la presencia de variantes genéticas podrían ser las responsables de que una proporción de la población con tratamiento opioide a largo plazo y DCNO alcance una respuesta analgésica, en efectividad o seguridad, diferente en condiciones habituales de uso. (5) Estudiar el uso de biomarcadores genéticos para determinar un mayor perfil de vulnerabilidad a presentar un EA.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, no intervencionista, que se realizó en la UDO durante un período de 24 meses. El estudio fue aprobado por el CEIC y clasificado por el *Departamento de Medicamentos de Uso Humano* de la AEMPS (Fig. 1). El sistema de registro de EA se diseñó en base a las guías nacionales e internacionales para la publicación de EA [7].

Cada paciente ambulatorio que acudía a las consulta de la UDO, y que cumplía los criterios de inclusión del estudio, autocompletaba un cuestionario (Fig.1) para la evaluación de su tratamiento farmacológico para el dolor antes de su consulta con el médico. Dicho cuestionario, permitía evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico para el dolor, y constaba de una serie de escalas validadas para valorar el dolor y un apartado de seguridad. Según práctica clínica habitual, el médico evaluó la posibilidad de notificar cualquier sospecha de RAM al *Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano* (SEFV-H) realizándose los ajustes necesarios en el tratamiento farmacológico para el dolor del paciente.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron: (1)  $\geq 18$  años de edad; (2) diagnóstico de DCNO; (3) en tratamiento con opioides a largo plazo ( $\geq 6$  meses de duración); y (4) disposición y capacidad por parte del paciente para autocompletar adecuadamente el cuestionario. Los pacientes fueron divididos en los grupos “caso” y “control” según presentaron o no una notificación de sospecha de RAM a la SEFV-H en la visita a la UDO. Los pacientes del grupo “caso” fueron citados entre los 3 y 6 meses siguientes tras la notificación de la sospecha de RAM para una visita de seguimiento en la UDO, este grupo de pacientes conformó el grupo “seguimiento de los casos”. También se realizó el seguimiento de los pacientes del grupo

“control” cada vez que fueron citados por su médico, según práctica clínica habitual (Fig.2). Se recogieron las siguientes variables:

- Variables recogidas del cuestionario: se recogieron variables así como la frecuentación sanitaria (ingresos, visita a urgencias o algún cambio en su tratamiento por el dolor u otras causas). Además, el cuestionario recogió la intensidad del dolor utilizando la Escala Visual Analógica (EVA) [8], la escala categórica de Likert [9] , y la calidad de vida utilizando la EVA del Cuestionario Europeo de calidad de vida de 5 dimensiones (EVA-EuroQol/EVA-EQ-5D) [10]. Para recoger los EA que perciben los pacientes derivados de su tratamiento, se diseñó en el cuestionario una tabla con un listado de los EA muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) descritos en las fichas técnicas de los fármacos opioides [11] más comúnmente prescritos y se incluyó un campo en blanco.
- Variables farmacológicas: Fármacos prescritos para el dolor, dosis diaria equivalente de morfina (DDEM), polifarmacia para el tratamiento del dolor.
- Variables de seguridad: siguiendo el protocolo del estudio, cuando algún médico de la UDO notificó una sospecha de RAM al SEFV-H mediante el formulario electrónico de la tarjeta amarilla, se guardó una copia de dicho registro para poder recoger todas las variables analizadas en el estudio sobre las sospecha de RAM notificadas. Para cada una, se emplearon los algoritmos de causalidad de Naranjo [12, 13], para cada EA y fármaco sospechoso. También se recogió el tipo y gravedad de la RAM, que factor la provoca, acción tomada para resolverla, y si esta fue resuelta o no.

Para el estudio farmacogenético se obtuvo una muestra de saliva a partir de la cual se extrajo el ADN para su posterior genotipado. La extracción de ADN se realizó con el kit E.N.Z.A. Forensic DNA (Omega Biotek) de acuerdo a las instrucciones del proveedor. Los SNP sometidos a estudio fueron: (rs1799971) del gen *OPRM1* y (rs4680) del gen *COMT*. El genotipado se realizó mediante PCR a tiempo real y sondas Taqman diseñadas para cada uno de los polimorfismos.

#### 4. RESULTADOS

Se reclutó un total de 753 pacientes en tratamiento con opioides a largo plazo para el DCNO (603 controles y 150 casos; realizándose el seguimiento de 126 del grupo caso) (Fig.2 y Tabla 1).

##### **(a) Datos descriptivos**

Un total de 8304 pacientes fueron atendidos en la UDO entre septiembre de 2012 y agosto de 2014, de los que 753 fueron incluidos en este estudio. Durante estos 24 meses, se notificaron al SEFV-H un total de 168 sospechas de RAM, la mayor parte de las cuales se produjeron en mujeres (78%) y estuvieron relacionadas con fármacos opioides (71%). Los cambios de tratamiento farmacológico causados por dolor fueron significativamente mayores en el grupo

caso que en el grupo control (52% vs. 21%,  $p < 0.001$ ), así como las visitas a urgencias (50% vs. 18%,  $p < 0.001$ ) y las hospitalizaciones (24% vs. 6%,  $p < 0.001$ ) causadas por el dolor.

#### **(b) Variables de efectividad**

La intensidad del dolor fue significativamente mayor en los pacientes del grupo caso que en los del grupo control (EVA  $67 \pm 26$  vs.  $59 \pm 30$  mm,  $p = 0.028$ ). No se observaron diferencias en la calidad de vida entre control y caso ( $41 \pm 25$  vs.  $42 \pm 22$  mm,  $p = 0.597$ ) (Tabla 1).

#### **(c) Variables farmacológicas**

La DDEM fue significativamente mayor en los pacientes del grupo caso frente a los del grupo control ( $139 \pm 130$  vs.  $106 \pm 99$  mg/día,  $p < 0.005$ ), así como la polifarmacia para el tratamiento del dolor (65% vs. 34%,  $p < 0.001$ ) (Tabla 1).

#### **(d) Variables de seguridad**

Los pacientes de la UDO comunicaron durante el periodo de estudio un total de 4283 EA. La media de EA que comunicaron los pacientes en consulta fue significativamente mayor en el grupo caso que en el control ( $8 \pm 6$  vs.  $5 \pm 4$  EA/paciente,  $p < 0.001$ ) (Tabla 1).

Durante los 24 meses del estudio, se notificaron al SEFV-H un total de 168 sospechas de RAM (4% del total de los EA comunicados por los pacientes en este estudio). La mayor parte de estas sospechas fueron tipo A (93%) y no graves (59%). Como medida para resolver la RAM, a un 90% de los pacientes con sospecha de RAM se les retiró el fármaco sospechoso, mientras que tan sólo en un 5% de los casos la RAM se resolvió reduciendo la dosis del fármaco sospechoso. Respecto a la recuperación de los pacientes tras padecer una RAM, el 93% de ellos se recuperaron totalmente sin ninguna secuela (Tabla 2).

#### **(e) Variables genéticas**

En el subestudio farmacogenético, el análisis de la relación entre la distribución genotípica y alélica del SNP A118G del gen *OPRM1* con la presencia de EA mostró que el genotipo AG asociaba una media de EA/paciente mayor. Además, se encontró una diferencia significativa en la distribución genotípica y alélica del SNP A118G con los EA depresión, insomnio, disminución del deseo sexual, estreñimiento y cefalea, en ambos sexos (Tabla 3). Para el gen *COMT* se observaron diferencias significativas en la distribución de genotípica en los EA somnolencia y mareos, que se asociaron a la presencia de la variante alélica 472-A (Tabla 3 y Fig. 3).

## **5. DISCUSIÓN**

El sistema de registro de EA implantado en la UDO ha mostrado ser efectivo y sensible para la detección de sospechas de RAM a través del registro de los EA referidos por el paciente. Este sistema ha contribuido a triplicar el número de sospechas de RAM notificadas al SEFV-H, siendo la media anual de notificación de sospechas de RAM de 32 durante los 24 meses previos al estudio (septiembre 2010 - agosto 2012). Para que un profesional sanitario pueda identificar una

sospecha de RAM en pacientes con DCNO y polimedcados, debe descartar de media unos 123 EA [14, 15]. En nuestro estudio, se detectó 1 sospecha de RAM por cada 25 EA comunicados por los pacientes mediante el cuestionario de seguridad que rellenaron en consultas.

En nuestro estudio, al igual que en otros estudios, el porcentaje de mujeres con DCNO y tratamiento a largo plazo con opioides que sufren una sospecha de RAM es significativamente superior al de varones, siendo la intensidad del dolor similar y recibiendo una menor DDEM.

El sistema de registro de EA comunicados por los pacientes, implantado a través de este trabajo en la UDO en nuestro hospital, ha mostrado mejorar la efectividad del tratamiento a largo plazo con opioides de los pacientes con DCNO, donde en la consulta habitual de seguimiento, ha permitido primero identificar las sospechas de RAM y después, tratarlas de manera individualizada, ayudando a disminuir los requerimientos farmacológicos y la frecuentación sanitaria.

Este estudio permite un eficaz registro de los EA, así como un seguimiento de los mismos, indicando que los EA más frecuentes en la población estudiada fueron: boca seca (56%), estreñimiento (46%), nerviosismo (44%), depresión (35%), insomnio (35%) y somnolencia (32%). Debemos destacar el destacable número de EA reportados por los pacientes relacionados con el sueño, hecho que también se observa en la literatura consultada y que, además, se encuentra relacionado con la variante alélica G del SNP A118G del gen *OPRM1* [16-18]. Además, el sistema de registro de EA implantado ha detectado que los pacientes con DCNO y tratamiento crónico opioide, asume la mayor parte de los EA asociados a su terapia para el dolor, no comunicándolos verbalmente en la consulta de la UDO, pero sí indicándolo en el cuestionario diseñado.

Una revisión sistemática sobre los fármacos con más probabilidad de provocar una RAM, concluyó que un manejo sistemático de los pacientes tratados con opioides podría reducir hospitalizaciones, vistas a urgencias, reacciones graves e incluso las posibles muertes relacionadas con ellos hasta en un 50% [19, 20], por lo que consideramos que la aplicación del cuestionario diseñado en este trabajo podría ser de gran utilidad para mejorar el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con DCNO en tratamiento con opioides.

Actualmente se asume que, en un paciente individual, el nivel de analgesia que alcanza un opioide y la aparición de EA es el resultado de una interacción compleja entre la farmacocinética y la farmacodinamia del fármaco, pudiendo la PGx ayudar a comprender mejor las relaciones entre ambas disciplinas [6, 21]. En la literatura publicada se han descrito multitud de genes candidatos relacionados con las diferentes vías de neurotransmisión del dolor y su influencia en un perfil de respuesta, en términos de efectividad y seguridad. Dos de los genes más relevantes son los que codifican el receptor opioide mu, cuya variante A118G pueden dar lugar a un receptor

tres veces más activo y a un requerimiento mayor de dosis de morfina [22]; y la variante G472A del gen *COMT*, que puede disminuir la actividad enzimática de 3 a 4 veces.

Ambas acciones: PGx y monitorización terapéutica de fármacos pueden potencialmente minimizar los EA, y maximizar la eficacia [23]. La integración del análisis genético en los estudios clínicos podría aumentar la probabilidad de identificar factores clínicos y genéticos que puedan ser usados como predictores de respuesta a opioides [24]. A pesar de que los biomarcadores genéticos actualmente en el área de DC no presentan un valor predictivo importante, sí que aportan y complementan la información clínica de los pacientes, y es un paso hacia delante en la medicina personalizada y podría mejorar el manejo de las estrategias terapéuticas.

## 6. CONCLUSIONES

- El sistema de registro de EA ha mostrado ser efectivo y sensible para mejorar el perfil de seguridad de los pacientes con DCNO tratados con opioides a largo plazo:
  - Ha permitido aumentar la detección y notificación de sospechas de RAM, con una proporción de 1 por cada 25 EA, sobre todo relacionadas con desórdenes del sistema nervioso o psiquiátricos, seguidos de gastrointestinales. Se detectaron 13 sospechas de RAM no descritas previamente en la ficha técnica de los fármacos.
- El sistema de registro de EA ha mostrado mejorar el perfil de efectividad de los pacientes con DCNO tratados con opioides a largo plazo:
  - El % de mujeres, la intensidad del dolor, el número de EA/paciente, la DDEM, la polifarmacia y frecuentación sanitaria fue significativamente mayor los casos vs. controles.
  - El seguimiento de la población caso permitió mejorar su perfil de seguridad, disminuyendo los requerimientos farmacológicos y la frecuentación sanitaria.
- Determinadas variantes genéticas podrían ser las responsables de que una proporción de la población de los pacientes presente un perfil de seguridad diferente:
  - El genotipo *OPRM1* 118-AG presentó en los casos un número total de EA significativamente mayor que los genotipos AA y GG. El genotipo *OPRM1* 118-AA mostró un porcentaje significativamente mayor en los casos de EA depresión, insomnio, disminución del deseo sexual y cefalea.
  - Los pacientes con genotipo *COMT* 472-GA presentaron una mayor frecuencia de somnolencia.



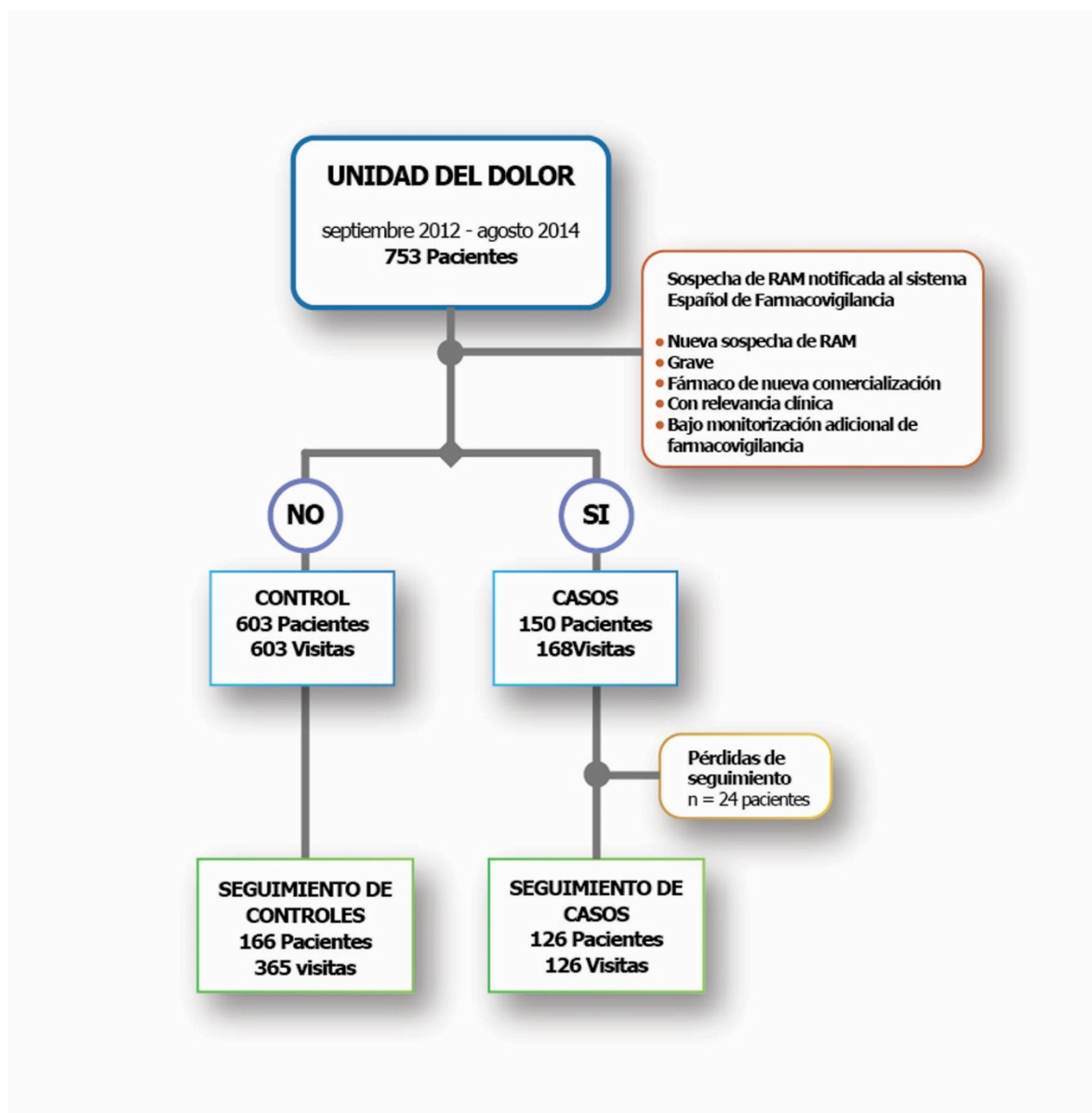
## BIBLIOGRAFÍA

1. SED. *Declaración del Escorial sobre el Dolor*. 2015 Abril 2017].
2. Woodcock, J. and L.J. Lesko, *Pharmacogenetics tailoring treatment for the outliers*. N Engl J Med, 2009. **360**(8): p. 811-3.
3. Pasternak, G.W., *Opiate pharmacology and relief of pain*. J Clin Oncol, 2014. **32**(16): p. 1655-61.
4. Tornero, J., et al., *Epidemiology of chronic non-malignant pain in Spain*. May 2010.[Visitado 2011 Ag 17].
5. Carranza, J.H., *Atención farmacéutica en pediatría*. 2007: Elsevier España.
6. Branford, R., J. Droney, and J. Ross, *Opioid genetics: the key to personalized pain control?* Clinical genetics, 2012. **82**(4): p. 301-310.
7. Kelly, W., et al., *Guidelines for submitting adverse event reports for publication*. Therapie, 2009. **64**(4): p. 289-94.
8. Reed, M.D. and W. Van Nostran, *Assessing pain intensity with the visual analog scale: a plea for uniformity*. J Clin Pharmacol, 2014. **54**(3): p. 241-4.
9. Harland, N.J., M.J. Dawkin, and D. Martin, *Relative utility of a visual analogue scale vs. a six-point Likert scale in the measurement of global subject outcome in patients with low back pain receiving physiotherapy*. Physiotherapy, 2015. **101**(1): p. 50-4.
10. Obradovic, M., A. Lal, and H. Liedgens, *Validity and responsiveness of EuroQol-5 dimension (EQ-5D) versus Short Form-6 dimension (SF-6D) questionnaire in chronic pain*. Health Qual Life Outcomes, 2013. **11**: p. 110.
11. *Online information center of medicines of Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS-CIMA)*. 2016: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
12. Naranjo, C.A., et al., *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. Clin Pharmacol Ther, 1981. **30**(2): p. 239-45.
13. Karch, F.E. and L. Lasagna, *Toward the operational identification of adverse drug reactions*. Clin Pharmacol Ther, 1977. **21**(3): p. 247-54.
14. Genco, E.K., et al., *Clinically Inconsequential Alerts: The Characteristics of Opioid Drug Alerts and Their Utility in Preventing Adverse Drug Events in the Emergency Department*. Ann Emerg Med, 2016. **67**(2): p. 240-248 e3.
15. Harris, Y., et al., *Advancing Medication Safety: Establishing a National Action Plan for Adverse Drug Event Prevention*. Jt Comm J Qual Patient Saf, 2015. **41**(8): p. 351-60.
16. Smith, M.T. and J.A. Haythornthwaite, *How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature*. Sleep medicine reviews, 2004. **8**(2): p. 119-132.

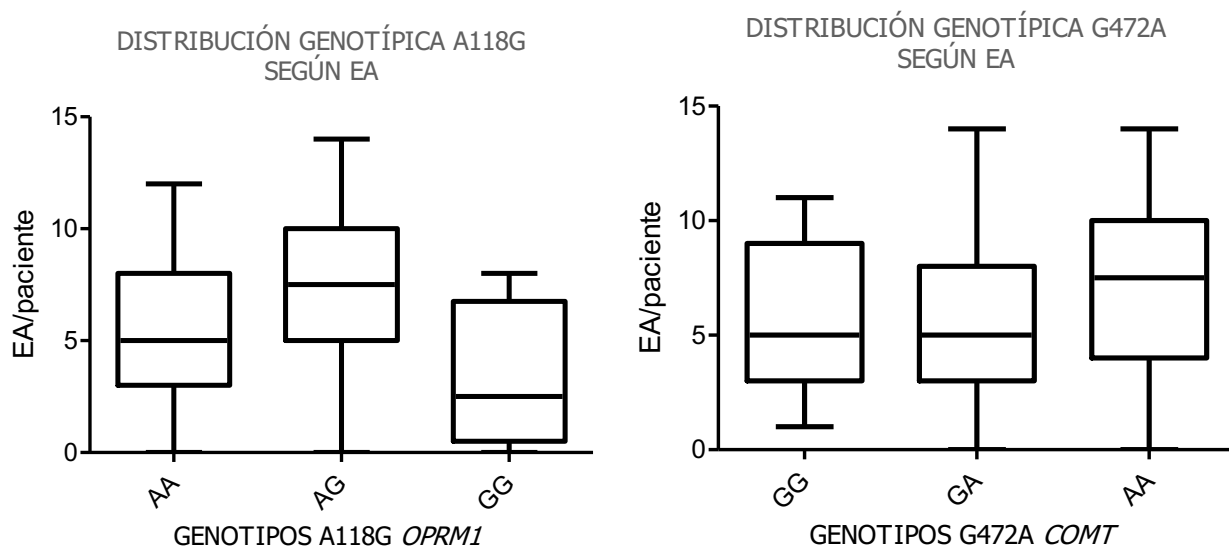
17. Moore, J.T. and M.B. Kelz, *Opiates, sleep, and pain: the adenosinergic link*. *Anesthesiology*, 2009. **111**(6): p. 1175-6.
18. Hudson, T.J., et al., *Epidemiology of regular prescribed opioid use: results from a national, population-based survey*. *J Pain Symptom Manage*, 2008. **36**(3): p. 280-8.
19. Saedder, E.A., et al., *Identifying high-risk medication: a systematic literature review*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014. **70**(6): p. 637-45.
20. Feng, X.Q., L.L. Zhu, and Q. Zhou, *Opioid analgesics-related pharmacokinetic drug interactions: from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management*. *J Pain Res*, 2017. **10**: p. 1225-1239.
21. Droney, J.M., et al., *Analgesia and central side-effects: two separate dimensions of morphine response*. *British journal of clinical pharmacology*, 2013. **75**(5): p. 1340-1350.
22. Lötsch, J., et al., *Does the A118G polymorphism at the  $\mu$ -opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity?* *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2002. **97**(4): p. 814-819.
23. Jannetto, P.J. and N.C. Bratanow, *Pain management in the 21st century: utilization of pharmacogenomics and therapeutic drug monitoring*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011. **7**(6): p. 745-52.
24. Droney, J., J. Riley, and J. Ross, *Opioid genetics in the context of opioid switching*. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2012. **6**(1): p. 10-6.



**Figura 2.** Diagrama de inclusión de los pacientes en el Sistema de Registro de EA de la UDO y criterios seguidos para incluir a un paciente como control o caso.



**Figura 3.** Distribución genotípica en la población caso según los eventos adversos (EA) por paciente para los SNPs de los genes *OPRM1* (izquierda) y *COMT* (derecha).



**Tabla 1.** Datos demográficos y clínico-terapéuticos relativos al dolor de los pacientes de los grupos control, caso y seguimiento de los casos.

VARIABLES RELACIONADAS CON DOLOR		CONTROL pacientes (n = 603)	CASOS pacientes (n = 150)	CASOS Seguimiento pacientes (n = 126)
CUESTIONARIO PACIENTES	Sexo (% Mujeres)	63	77 **	78
	Edad (media ± DE <sup>1</sup> )	64 ± 11	66 ± 14	64 ± 13
	Intensidad dolor (EVA, mm, media ± DE)	59 ± 30	67 ± 26 *	63 ± 27
	Alivio dolor (EVA, mm, media ± DE)	33 ± 31	32 ± 29	29 ± 29
	Likert - Intensidad dolor (%)			
	Ausente	8	3	3
	Suave	6	2	8
	Moderado	25	31	28
	Grave	32	34	28
	Extremadamente grave	29	30	31
	Likert - Alivio dolor (%)			
	Ausente	30	20	19
	Suave	12	22	22
	Moderado	38	39	47
	Elevado	11	15	10
	Extremadamente elevado	9	4	2
	EVA-EuroQol (mm, media ± DE)	41 ± 25	42 ± 22	40 ± 25
	Eventos adversos (media ± DE/pacientes)	5 ± 4	8 ± 6 ****	6 ± 3
Causado por dolor				
Visitas a urgencias (%)	18	50 ** <sup>+</sup>	37	
Hospitalización (%)	6	24 **	16	
Cambio tratamiento farmacológico (%)	21	52 ** <sup>+</sup>	36	
Causado por otros diagnósticos				
Visitas a urgencias (%)	14	13	12	
Hospitalización (%)	7	8	6	
Cambio tratamiento farmacológico (%)	9	14	13	
RECOGIDAS POR MÉDICO	Sospecha de RAM notificada (total)	0	168 ** <sup>+</sup>	0
	Polifarmacia fármacos dolor (%)	34	65 **	58
	Dosis diaria equivalente de morfina (mg/día, media ± DE)	106 ± 99	139 ± 130 **	118 ± 90

DE: desviación estándar. \* Pacientes casos vs. controles p < 0.05; \*\* p < 0.01. <sup>+</sup> Pacientes casos vs. seguimiento de los casos p < 0.05; \*\* p < 0.01.

**Tabla 2.** Sospechas de RAM notificadas en la UDO de nuestro hospital comparadas con los datos del SEFV-H a nivel nacional para el mismo periodo de tiempo.

Clasificación por sistema (SOC)	España <sup>1</sup>		UDO							Sospechas de RAM
	Sospecha de RAM (%)	Aparición <sup>2</sup> (%)	Causalidad Naranjo <sup>3</sup> (%)		Grave (%)	MR <sup>4</sup> (%)	R <sup>5</sup> (%)	No en FT		
			N	D					PO	
Sistema nervioso	24	26	25	35	14	13	34	23	24	1 movimiento Jacobsiano, pregabalina
Psiquiátrico	11	16	16	27	13	4	45	15	18	1 pesadillas, morfina
Gastrointestinal	28	12	17	4	10	5	30	15	14	1 caries, fentanilo
General	10	12	9	15	8	4	60	11	11	1 hiponatremia, pregabalina
Dermatológico	11	11	15	8	10	2	26	10	11	1 Alopecia, oxicodona
Sistema reproductor	<1	8	2	4	2	1	23	3	3	1 disfunción eréctil, Tramadol; 1 anorgasmia, Oxicodona; 1 menorragia,
Respiratorio	3	3	5	0	2	1	80	4	4	1 estridor laríngeo, tapentadol
Cardiaco	1	2	1	8	0	2	100	2	2	1 síncope, lacosamida
Músculo-esquelético	2	2	1	0	1	0	75	1	1	1 calambre muscular, tramadol
Hepatobiliar	<1	2	2	0	1	1	100	1	1	2 incremento bilirrubina, tapentadol
Vascular	2	2	2	0	0	1	100	1	1	-
Sistema inmunológico	<1	1	1	0	0	1	100	1	0	-
Renal	1	1	1	0	1	0	50	1	1	-
Hematológico	<1	1	0	0	1	0	100	1	0	-
Ocular	1	1	1	0	0	1	100	1	1	-
<b>Total</b>			<b>48</b>	<b>15</b>	<b>64</b>	<b>36</b>	<b>41</b>	<b>90</b>	<b>93</b>	<b>13</b>

<sup>1</sup>Datos nacionales del SEFV-H. <sup>2</sup>Causa de aparición de la RAM: fármaco sospechoso es un fármaco de nueva prescripción (N) o dosis dependiente (DD). <sup>3</sup>Algoritmo de Naranjo (posible [PO], probable [PR]). <sup>4</sup>Medida para resolver la RAM es la retirada del fármaco sospechosos (MR/RFS). <sup>5</sup>Resultado de la RAM recuperación total (R/RT), datos de 135 pacientes debido a falta de información para realizar el algoritmo de causalidad.

**Tabla 3.** Análisis de la distribución genotípica y presencia del alelo G del SNP A118G del gen *OPRM1* en los eventos adversos (EA) de la población caso (p valor). Los EA con p-valores significativos asociados a los casos se muestran en negrita.

EVENTOS ADVERSOS <sup>SOC</sup>  vs. <i>OPRM1</i>	A118G	118G
	GENOTIPO	ALELO
	CASOS	CASOS
Somnolencia <sup>NER</sup>	0.932	0.717
Mareos <sup>NER</sup>	0.259	0.117
Nauseas <sup>GAS</sup>	0.441	0.495
Vómitos <sup>GAS</sup>	0.251	0.157
Estreñimiento <sup>GAS</sup>	0.589	0.312
Prurito <sup>DER</sup>	0.509	0.816
Impotencia sexual <sup>REP</sup>	0.182	0.366
Disminución deseo sexual <sup>REP</sup>	<b>0.018</b>	<b>0.022</b>
Cambio de peso <sup>GRAL</sup>	0.394	0.856
Cefalea <sup>NER</sup>	<b>0.018</b>	<b>0.022</b>
Enrojecimiento piel <sup>DER</sup>	0.108	0.067
Piel seca <sup>DER</sup>	0.198	0.337
Boca seca <sup>GRAL</sup>	0.9135	0.704
Edema <sup>GRAL</sup>	0.677	0.447
Depresión <sup>PSI</sup>	<b>0.004</b>	<b>0.014</b>
Insomnio <sup>PSI</sup>	<b>0.022</b>	<b>0.039</b>
Nerviosismo <sup>PSI</sup>	0.182	0.916
Falta de apetito <sup>MET</sup>	0.583	0.723

\*El superíndice de cada EA indica el Clasificación de órganos del sistema *MedDRA* (SOC). La Terminología *MedDRA* (*MedDRA* or Medical Dictionary for Regulatory Activities) es la terminología médica internacional desarrollada para el registro de productos farmacéuticos de uso humano [NER: nervioso, GAS: gastrointestinal, DER: dermatología, GRAL: general; PSI: psicología; MET: metabolismo]