



## INCIDENCIA DE VARIANTES GENÉTICAS DE RIESGO A TRATAMIENTOS ANALGESICOS EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO

J E Llopis\*, M. Ocon\*, L Tarrasó\*, J Sanroque\*, L Ponce†, J Escobar†  
\*Hospital Universitario de la Ribera; † Overgenes S.L.

### INTRODUCCIÓN

Conocer la capacidad de metabolización de cada paciente, de los fármacos utilizados en el tratamiento del dolor crónico, podría ayudarnos a una elección más racional de los mismos. No obstante, actualmente no hay consenso sobre la utilidad de los test farmacogenéticos en pacientes con dolor crónico (1-3).

Hemos colaborado con Overgenes S.L. en el diseño de un test farmacogenético, (MyPharma Pain), que incluya los fármacos habituales en el tratamiento del dolor crónico, de entre aquellos con anotaciones farmacogenéticas aprobadas por los consorcios de expertos. El test muestra, para cada paciente, la compatibilidad farmacológica de acuerdo a la interacción gen-fármaco y clasifica a estos por su potencial impacto en Riesgo limitado, moderado o elevado. Un análisis más detallado de los clasificados como riesgo elevado y moderado, incluye tabla donde se muestran los genes (Gen) y el detalle de las variantes de un solo nucleótido (SNP) o haplotipo que interaccionan con el medicamento (Variante/Haplotipo), el Nivel de Evidencia para la combinación medicamento – variante genética (1A, 1B, 2A, 2B, 3) y las anotaciones clínicas específicas elaboradas a partir de Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) y agencias y consorcios internacionales (FDA, EMA, CPIC y DPWG) y el parámetro afectado: [E]Eficacia, [D]Dosis, [T]Toxicidad, [O]Otros y [Pk]Farmacocinética.

Categoría	Riesgo elevado	Riesgo moderado	Riesgo limitado
<b>Antiinflamatorios no esteroides</b>	Celecoxib <sup>A</sup> Diclofenaco Flurbiprofeno Ibuprofeno Meloxicam Piroxicam Rofecoxib Tenoxicam		Aspirina <sup>A</sup> Dipirona Ketorolaco Lornoxicam Sulindaco
<b>Antitérmicos</b>		Paracetamol <sup>A</sup>	
<b>Opioides</b>	Codeína <sup>A</sup> Hidrocodona Tramadol <sup>A</sup>	Buprenorfina Metadona Oxicodona <sup>A</sup>	Butorfanol Fentanilo Morfina Tapentadol
<b>Anestésicos locales</b>		Remifentanilo Rocuronio	Alfentanilo Isoflurano <sup>A</sup> Sevoflurano <sup>A</sup> Sufentanilo

Tramadol				Nº VARIANTES AFECTADAS: 5/11
Gen	Variante/Haplotipo	Nivel de evidencia	Parámetro afectado	Anotación de la variante
OPRM1	rs1799971	3	DET <sup>OPK</sup>	Mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos y riesgo de ineficacia
OPRD1	rs2234918	3	DET <sup>OPK</sup>	Mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos
CYP2B6	rs3745274	3	DET <sup>OPK</sup>	Menor depuración del fármaco
CYP2D6	Haplotipo	1A	DET <sup>OPK</sup>	Riesgo de ineficacia, menor depuración del fármaco y mayor riesgo de efectos adversos

**Recomendación terapéutica:** Existen anotaciones para una o más variantes afectadas en las que el CPIC recomienda un fármaco alternativo para metabolizadores lentos o ultrarrápidos. El DPWG recomienda estar alerta a una eficacia reducida en metabolizadores lentos e intermedios, se recomienda aumentar la dosis o usar un fármaco alternativo. Para metabolizadores ultrarrápidos se recomienda un fármaco alternativo.

### OBJETIVOS

Analizar la incidencia de genotipos de riesgo para analgésicos opiáceos, antiinflamatorios y fármacos neuropsiquiátricos y compararlas con las de un grupo control de población no tratada y con las descritas en población europea.

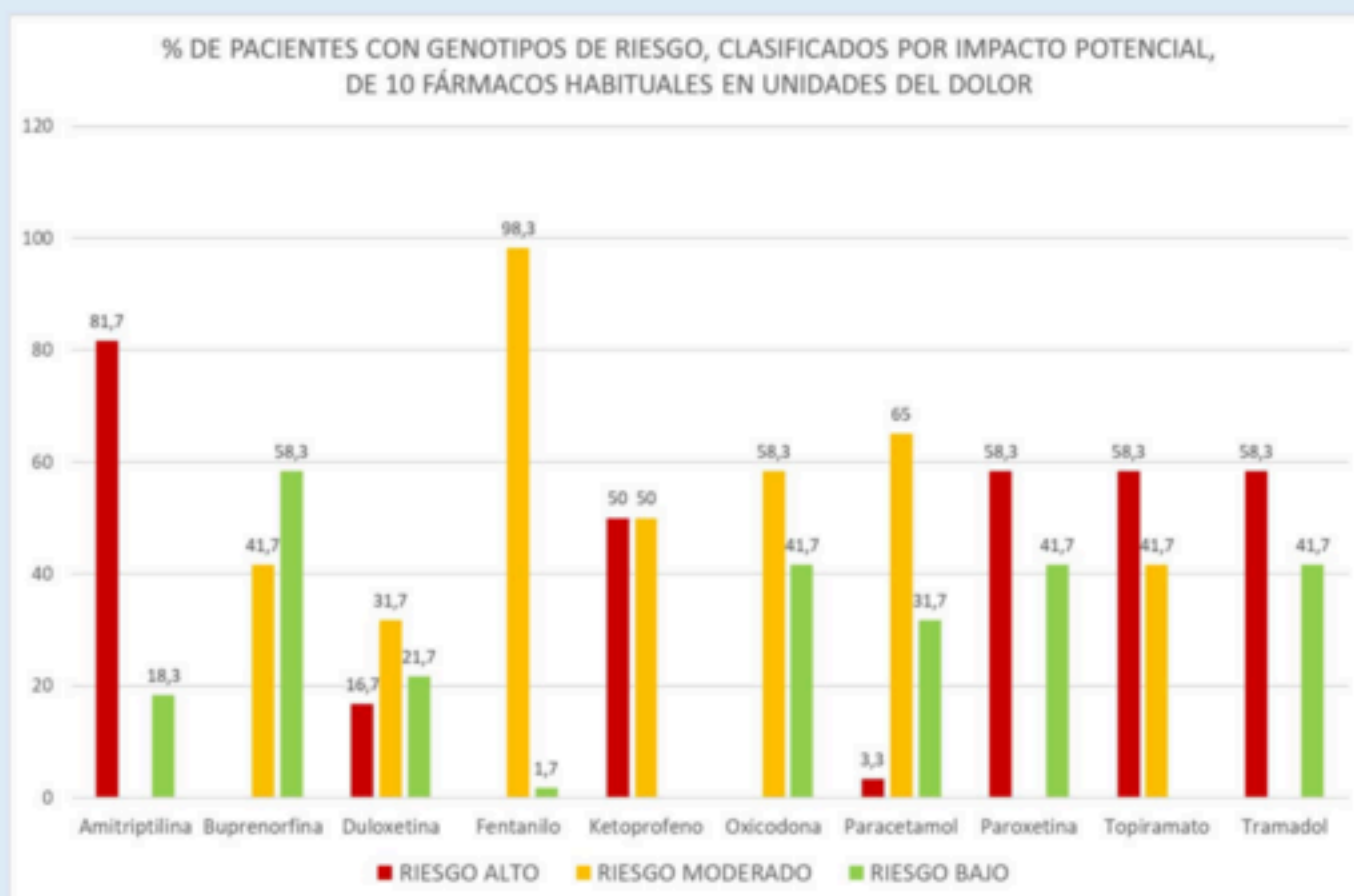
### MATERIAL Y METODOS

Se obtuvo muestra de ADN con hisopo bucal de 60 pacientes con dolor crónico, tratados con alguno de los fármacos incluidos en test My Pharma Pain, en la Unidad del Dolor del Hospital Universitario de la Ribera, remitiendo muestra para análisis farmacogenético.

### RESULTADOS

Test de Chi.cuadrado y F de Fisher no encontraron diferencias significativas entre las frecuencias de haplotipos y SNPs, en nuestros 60 pacientes, los 60 controles y las europeas y globales extraídas de Ensembl, por lo que nuestros resultados serían extrapolables a los de la población europea.

Un 52% de pacientes son metabolizadores ultrarrápidos en CYP1A2 (31% en controles), un 2% en CYP2B6 (0% en controles y 0,17% en población europea), implicado en distintas rutas de metabolización y un 93% son metabolizadores lentos para CYP3A5 (implicado en la metabolización de Haloperidol o Paroxetina), frente al 88% de los controles. Un 82% presentan un impacto genético alto para amitriptilina, 60% para midazolam, 58% para topiramato, paroxetina, tramadol y codeína y un 50% para ketoprofeno. También destaca el porcentaje de pacientes con impacto genético moderado para fentanilo (98%), paracetamol (65%) lorazepam u oxacepam (62%), oxicodona y ácido valproico (58%), ketorolaco (57%) o naloxona (52%). El 70% presentaban algún tipo de riesgo genético para duloxetina (17% bajo, 32% medio y 22% bajo).



### CONCLUSIONES

La elevada incidencia de variantes genéticas de riesgo a fármacos utilizados en pacientes con dolor crónico exige profundizar en sus posibles implicaciones clínicas y perfila el test MyPharma Pain como herramienta potencialmente útil, para la individualización de tratamientos en este tipo de pacientes

1. Tatzhikova K, Kantemirova B, Zhidovinov A, Kitiashvili I, Orlova E. The significance of pharmacogenetic testing for better anaesthetic outcome and less surgical stress. *Archiv euromedica*, 2020; 4, 112-117. *Bone Joint J* 2020; 102-B(6 Supple A):73–78.
2. Hamilton, WG, Gargiulo, JM, Parks NL. Using pharmacogenetics to structure individual pain management protocols in total knee arthroplasty.
3. Gupta, G., Paquet-Proulx, E., Lalonde, S., Burton, K., Besemann, M, Minerbi, A. Retrospective analysis of the utility of genetic testing in predicting drug response in chronic pain. *Canadian Military Pain & Rehab Journal* Oct, 2020. <https://doi.org/10.1101/2021.04.29.21256336>