



Investigación clínica y bioética

Utilización de la farmacogenética en la práctica clínica: tratamiento del dolor



Pharmacogenetic use in clinical practice: Treatment of pain

Ana M. Peiró Peiró

Unidad de Farmacología Clínica, Unidad del Dolor, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de julio de 2013

Aceptado el 3 de octubre de 2013

On-line el 9 de noviembre de 2013

El dolor es un problema de salud global infravalorado durante décadas que, en nuestro país, afecta a un 20% de la población adulta de forma crónica, y pese a que cerca de la mitad reciben algún tratamiento analgésico, el 64% no logra controlarlo¹. Es bien sabido que uno de los motivos de su infratratamiento es que, al no concederle la suficiente importancia, no se seleccionan los fármacos analgésicos adecuados. Esto, sumado a temores infundados sobre el uso de opioides, ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a considerar «el alivio del dolor persistente» como un derecho humano, estableciendo «el consumo de opioides» como un indicador de su tratamiento adecuado².

Una vez diagnosticado, y puesto que el dolor no cuenta con biomarcadores de evolución o terapéuticos, la siguiente cuestión es controlar la amplia variabilidad de síntomas y las diferencias interindividuales en la respuesta analgésica³. Este campo es el que aborda la farmacogenética. El modo en que los efectos sinérgicos o antagónicos de las variaciones en la secuencia de ADN (*single nucleotide polymorphisms* [SNP, [«polimorfismo de un solo nucleótido»]], presentes de forma simultánea, podrían ser los responsables de que una proporción de la población tenga un efecto analgésico diferente (fenotipo)⁴.

Los SNP se consideran una forma de mutación que ha sido lo suficientemente exitosa evolutivamente como para transmitirse a una parte significativa de la población. Se pueden localizar en una secuencia codificante, modificando la cadena de aminoácidos que producen, o en regiones no codificantes, afectando al proceso de traducción (*splicing*, la unión de factores de transcripción o modificando la secuencia de ARN no codificante). Así, una particular dotación genética del individuo (SNP heredados en bloque o haplotipo), modulada por factores fisiológicos, patológicos o ambientales (epigenética), podría explicar, en parte o

totalmente, las variaciones en la acción del fármaco (farmacodinámicos) o la concentración alcanzada en su lugar de acción (farmacocinéticos). De este modo, analizando los SNP se podrían definir perfiles genéticos que guiasen la selección del fármaco analgésico, su dosis/titulación o vía de administración, para lograr el tratamiento analgésico más efectivo y mejor tolerado⁵.

Sin embargo, a día de hoy, la interpretación y traslación de los resultados de los tests genéticos a la clínica sigue en discusión. Esto puede ser debido a la existencia de diferentes mecanismos de nocicepción, a la naturaleza multigénica del dolor, a la escasa estandarización de los análisis genéticos que requieren métodos de búsqueda de grandes porciones del genoma (*whole-genome analysis*) y, por supuesto, a su coste^{6,7}.

Farmacogenética aplicada al tratamiento del dolor

En 1986 se publicó un protocolo conocido como «Escalera analgésica de la OMS», que organiza la prescripción en 3 «escalones» en función de la intensidad del dolor, promoviendo un «uso progresivo» o «en ascensor» en el dolor intenso⁸. Esta revisión presenta los SNP que podrían serle útiles al médico para la selección de los analgésicos.

Como ya hemos señalado, se han descrito multitud de genes candidatos relacionados con las diferentes vías de neurotransmisión del dolor. Dos de los genes más relevantes son los que codifican el receptor opioide *mu* (gen *OPRM1*), cuyas variantes pueden dar lugar a un receptor 3 veces más activo, y la catecol-O-metiltransferasa (gen *COMT*), que puede disminuir su actividad enzimática de 3 a 4 veces. En lo referente al metabolismo hepático, la investigación se centra en los citocromos P450 (*CYP450*), sobre todo en *CYP2D6*, donde los SNP constituyen la regla general, y en UDP-glucuronil transferasa (gen *UGT2B7*). Sus variantes funcionales se describen asociadas a los 3 «escalones» analgésicos de la OMS (tabla 1)⁹.

Correo electrónico: peiro_ana@gva.es

Tabla 1
Farmacogenética aplicada a los medicamentos más utilizados en el tratamiento del dolor

Fármaco	Gen y variabilidad genética	Pacientes y diseño	Efecto clínico
AAS	<i>PTGS1</i> , -842G	n = 101 (25 M, 76 V) pacientes programados para intervención coronaria percutánea. Estudio observacional prospectivo	Menor respuesta al efecto antiagregante (100 mg/d) ¹⁴
	<i>PTGS2</i> , 837T	n = 667 blancos no hispanos con cáncer de pulmón. Estudio de casos y controles. n = 1.149 blancos con cáncer de pulmón. Estudio observacional retrospectivo	Menor riesgo de dolor grave ^{15,16}
	<i>UGT1A6</i> *2/2	n = 28 voluntarios sanos. Estudio observacional prospectivo	Modificación del efecto antiagregante (650 mg/d) ¹⁸
AINE	<i>CYP2C9</i> *2, <i>CYP2C9</i> *3 (<i>rs1057910</i>), <i>CYP2C8</i> *3 (<i>rs10509681</i> , <i>rs11572080</i>)	n = 335 (182 M, 153 V) voluntarios sanos españoles y n = 134 pacientes con hemorragias y 177 sin efectos adversos. Estudio transversal	Disminución del aclaramiento (ibuprofeno, tenoxicam, celecoxib) ^{19,20} y mayor riesgo de sangrado, úlcera péptica y alteraciones renales ^{21,22}
	<i>CYP2C9</i> *1, *2, *3, <i>CYP2C8</i> *1, *3	n = 35 (11 M, 24 V) voluntarios sanos brasileños	Disminución del aclaramiento de piroxicam e incremento de inhibición COX1 ²³
	<i>CYP2C8</i> *3, *4	n = 142 voluntarios sanos españoles blancos	Cambios en la eliminación renal ²⁴
	<i>HLA-DQA1</i> *0102	n = 41 pacientes con lesión hepática y 176 sin lesión. Estudio de casos y controles	Mayor riesgo de hepatotoxicidad grave ²⁵
Tramadol, codeína	<i>CYP2D6</i>	n = 300 pacientes tras cirugía abdominal, n = 250 pacientes coreanos con gonartrosis. Estudios observacionales prospectivos. n = 13 casos tras adenoamigdalectomía	Menos analgesia en metabolizadores lentos y mayor toxicidad en metabolizadores ultrarrápidos ^{31,34,35}
Opioides	<i>OPRM1</i> , <i>A118G</i> (<i>rs1799971</i>)	n = 80 M programadas para histerectomía. Estudio observacional. n = 167 voluntarios sanos, dolor experimental	Menor dosis de morfina y un menor número de rescates analgésicos ^{42,43}
	<i>OPRM1</i> , -172G (<i>rs6912029</i>), -1510G (<i>rs12205732</i>)	n = 183 V con dependencia a opioides de origen árabe. Estudio observacional	Peor respuesta al tratamiento de deshabitación ⁴⁷
	<i>OPRD1</i> , 80T (<i>rs1042114</i>)	n = 735 (443 M, 292 V) voluntarios sanos norteamericanos de origen europeo (50%), africano (23%), hispano (11%) o asiático (14%)	Menor sensibilidad al dolor ⁴⁵
	<i>OPRD1</i> (<i>rs678849</i>)	n = 643 pacientes con dependencia a opioides norteamericanos de origen europeo (88%), africano (12%). Estudio observacional	Mejor respuesta al tratamiento de deshabitación con metadona, peor con buprenorfina ⁴⁸
	<i>OPRK1</i> , 36G (<i>rs1051660</i>)	n = 176 sujetos (106 blancos de países del Este con dependencia a heroína y 70 voluntarios sanos). Estudio de casos y controles	Mayor vulnerabilidad conductas de dependencia ⁴⁶
	<i>CYP3A4</i> *1G, <i>CYP3A5</i> *1/*3, <i>CYP3A5</i> *3/*3	n = 203 M programadas para histerectomía total abdominal o miomectomía. Estudio observacional prospectivo. n = 25 casos analizados (22 blancos, un afroamericano y 2 norteamericanos)	Menor requerimiento de dosis y posible factor predictivo de toxicidad por fentanilo ^{49,50}
	<i>UGT2B7</i> , 802C>T (<i>rs7439366</i>), -840G	n = 20 pacientes con enfermedad de células falciformes. Estudio transversal	Mayor conjugación para buprenorfina y menor con morfina ⁵¹
	<i>ABCB1</i> (<i>rs1045642</i>), (<i>rs2032582</i> , <i>rs1045642</i> , <i>rs1128503</i> , <i>rs2032582</i> , <i>rs1045642</i>)	n = 33 voluntarios sanos. Dolor experimental n = 228 pacientes oncológicos. Estudio observacional	Menor dosis de opioide requerida ⁵³ Riesgo variable de náuseas y vómitos (mayor con morfina y menor con oxycodona), mayor riesgo de miosis con loperamida y de depresión respiratoria con fentanilo ³⁸
	<i>COMT</i> (<i>rs6269A</i> >G, <i>rs4633T</i> >C, <i>rs4818C</i> >G, <i>rs4680G</i> >A, <i>rs165722C</i>)	n = 202 M voluntarias sanas, dolor experimental (85% de origen europeo o americano, 15% africano, asiático o hispano). n = 2.294 pacientes oncológicos. Estudio observacional retrospectivo	Fenotipos de sensibilidad al dolor ⁵⁴ . Factor protector náuseas y vómitos ⁴⁴
	<i>GCH1</i> , haplotipo	n = 251 (109 M, 142 V) pacientes oncológicos. Estudio observacional retrospectivo	Menor sensibilidad al dolor e inicio más tardío del tratamiento en dolor oncológico ⁵⁵
<i>DRD2</i> , 1174C, 1192C	n = 194 blancos (85 pacientes con dependencia a opioides y 99 voluntarios sanos). Estudio de casos y controles	Mayores dosis de metadona y menos respondedores al tratamiento de deshabitación con metadona ⁵⁶	

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX: enzima ciclooxigenasa; M: mujeres; V: varones.

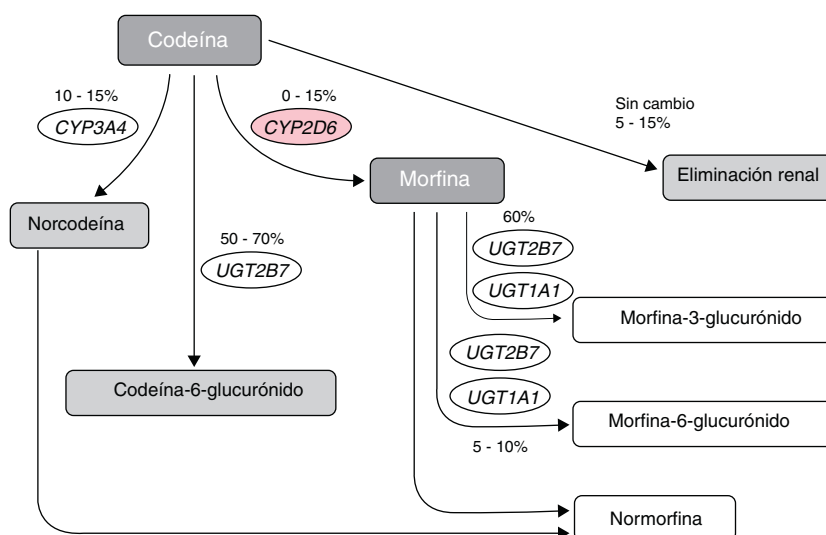


Figura 1. Vías metabólicas de la codeína.

Adaptada de Stamer et al. (2010)¹¹ y Crews et al. (2012)²⁹.

Primer escalón de la Organización Mundial de la Salud

Los analgésicos no opioides como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son medicamentos muy accesibles y representan el 5,5% del total de las prescripciones¹⁰. Todos ellos ejercen su efecto a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), bloqueando la activación de las fibras nerviosas periféricas y disminuyendo el número de impulsos que llegan al sistema nervioso central. Su metabolismo se produce principalmente en el hígado, sobre todo por conjugación con ácido glucurónico y oxidación a través del CYP450¹¹. Tan solo CYP2C9 cuenta con más de 33 variantes capaces de modificar la farmacología de AINE como diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, tenoxicam, piroxicam o celecoxib^{12,13}.

Genes implicados en la respuesta analgésica al primer escalón de la Organización Mundial de la Salud

La COX es un producto de la enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas (gen de la prostaglandina-endoperoxido sintasa, *PTGS*) cuyos SNP se han asociado a una menor respuesta al efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico (AAS) (-842G, gen *PTGS1*)¹⁴ y a un menor riesgo de sufrir dolor intenso en pacientes oncológicos (837C, rs5275, gen *PTGS2*)^{15,16}. Sin embargo, su expresión es muy variable y puede oscilar desde -36 a +300% tras 2-4 h de una cirugía, normalizándose a las 48 h¹⁷. En relación con su metabolismo, *UGT1A6*2/2* asoció una conjugación más rápida del AAS modificando su efecto antiagregante¹⁸. Otros AINE, como ibuprofeno, naproxeno, tenoxicam y celecoxib, sufrieron una reducción de hasta un 70% de su aclaramiento en portadores *CYP2C9*3* (rs1057910), en algunos casos junto con *CYP2C8*3* (rs10509681 y rs11572080), y de un modo independiente a *CYP2C9*2* (rs1799853), cuya presencia aislada es capaz de reducirla hasta un 96%^{19,20}. Esto conllevó un mayor riesgo de toxicidad gástrica y renal^{21,22}. De un modo similar, el piroxicam se ha asociado a un peor aclaramiento y mayor inhibición COX1 en sujetos *CYP2C9*1/*2* o *CYP2C9*1/*3*²³, y el diclofenaco, en sujetos nativos *CYP2C8*1*²⁴. Más específicamente, el lumiracoxib podría asociarse a un mayor riesgo de hepatotoxicidad grave asociada a *HLA-DQA1*0102* en el complejo mayor de histocompatibilidad²⁵. Sin embargo, estos efectos no son similares para otros AINE^{17,26}.

Recomendación

No existen suficientes pruebas de que el uso de la farmacogenética sea clínicamente útil en este grupo analgésico.

Segundo escalón de la Organización Mundial de la Salud

En este escalón se incorporan analgésicos opioides débiles como el tramadol, el más prescrito para el dolor de intensidad moderada, y codeína, uno de los más usados en Pediatría en países como Canadá. Ambos son agonistas del receptor opioide *mu*, siendo el tramadol, además, capaz de inhibir la recaptación de noradrenalina y serotonina. Su bioactivación se realiza, sobre todo, a través del *CYP2D6* (fig. 1). Este citocromo cuenta con unos 80 alelos descritos, que se agrupan en 4 fenotipos según su actividad metabolizadora²⁷. Esta puede ser lenta (individuos *poor metabolizers* [PM, «metabolizadores lentos»]), que requiere un 30% más de tramadol²⁸, intermedia (*intermediate metabolizers* [«metabolizadores intermedios»]), rápida (*extensive metabolizers* [EM, «metabolizadores rápidos»]) y ultrarrápida (*ultrarapid metabolizers* [UM, «metabolizadores ultrarrápidos»]), que, al presentar múltiples copias del gen funcional, puede incrementar el riesgo de presentar toxicidad por somnolencia, confusión o depresión respiratoria²⁹.

Genes implicados en la respuesta analgésica al segundo escalón de la Organización Mundial de la Salud

Ciertas variantes alélicas del gen *CYP2D6* se asocian a una disminución del aclaramiento de codeína, con un aumento de sus concentraciones plasmáticas de hasta 70 veces³⁰. De hecho, la *Food and Drug Administration* alertó de casos de depresión respiratoria grave y muerte en niños con fenotipo UM tras adenoidectomía o tonsilectomía³¹, y en la base de datos de reacciones adversas del sistema español de farmacovigilancia (FEDRA) hay registrados cerca de 90 casos de sospecha de intoxicación por codeína en niños entre 2 y 12 años³². En relación con el tramadol, también existe una interacción compleja entre los SNP del *CYP2D6* en recién nacidos y lactantes³³, observándose, además, un menor grado de analgesia en PM con dolor agudo posquirúrgico³⁴ y un incremento de náuseas y vómitos en EM con artrosis³⁵.

Recomendación

No debe prescribirse codeína o tramadol a personas que puedan ser PM y UM del *CYP2D6* (4-7% de la población española), y si por

coste/beneficio poblacional no se hace sistemáticamente el test comercializado³⁶, que no se prescriba codeína a niños después de una adenoidectomía o tonsilectomía.

Tercer escalón de la Organización Mundial de la Salud

En España, hasta la década de 1980, el tratamiento con opioides mayores estaba muy restringido al dolor agudo y oncológico, sobre todo por miedo al abuso, la adicción y la depresión respiratoria. A partir de ese momento, el aumento de su uso ha de valorarse como un hecho tendente a la «normalización», que aún se encuentra lejos del alcanzado por países nórdicos, considerados como referentes³⁷.

Los opioides activan receptores *mu*, *kappa* y *delta* de la membrana neuronal, e inhiben la liberación presináptica de neurotransmisores excitatorios, desensibilizándola por hiperpolarización. Este paso está regulado por transportadores de membrana, como la glucoproteína P (gen *ABCB1*), que bombean el fármaco desde la luz del endotelio vascular al tejido cerebral. Su activación también incluye la interacción con sistemas como el catecolaminérgico, cuya enzima metabolizante, la catecol-O-metiltransferasa (gen *COMT*)^{38,39}, modula la transmisión dopaminérgica, adrenérgica y noradrenérgica. Se metabolizan en el hígado a través de las enzimas CYP3A4 y 2D6, y de forma más relevante por conjugación, a través de UGT2B⁷⁴⁰.

Genes implicados en la respuesta analgésica al tercer escalón de la Organización Mundial de la Salud

Se dividen en: farmacodinamia, farmacocinética e interacción con otros sistemas nociceptivos.

Farmacodinamia. El mayor estudio de asociación genética en dolor fue el *European Pharmacogenetic Opioid Study* (EPOS, n = 2.294), que incluyó 112 SNP de 25 genes, siendo el más analizado el *A118G* (rs1799971, gen *OPRM1*). Esta variante incrementa su afinidad por opioides endógenos, con un descenso en la percepción del dolor y una menor respuesta cortical al estímulo doloroso. De hecho, homocigotos *118G* requerían una menor dosis de morfina y un menor número de rescates analgésicos^{41,42}. Sin embargo, no se pudo mostrar una asociación significativa entre perfil genético, dosis de opioides y analgesia. En parte, pudo deberse a que la conversión de dosis entre los diferentes opioides no es exacta^{43,44}.

Además, existe un gran número de estudios que analizan los SNP según el sexo u origen de la población. En este sentido, determinadas variantes parecen modificar la sensibilidad ante estímulos dolorosos térmicos, siendo menor en hombres americanos de origen europeo (homocigotos *80T*, rs1042114, gen *OPRD1*) que en mujeres (homocigotas *921T*, rs2234918, gen *OPRD1*)⁴⁵, hecho que también sucedió en dolor posquirúrgico en pacientes de raza blanca⁹. También se ha apreciado una mayor vulnerabilidad a conductas de dependencia a opioides en sujetos de raza blanca (alelo *36G*, rs1051660, gen *OPRK1*)⁴⁶, con una peor respuesta a su deshabitación en hombres de origen árabe (*-172G*, rs6912029 y *-1510G*, rs12205732, gen *OPRM*)⁴⁷, siendo esta mejor en afroamericanos (homocigotos *alelo C*, rs678849, gen *OPRD1*)⁴⁸.

Farmacocinética. Dentro de las enzimas metabolizantes, la CYP3A4 desempeña un papel en el metabolismo de algunos opioides como fentanilo, oxicodona y metadona, donde mujeres asiáticas CYP3A4*1G requirieron menores dosis de fentanilo tras histerec-tomía abdominal total o miomectomía. Este efecto podría ser mayor si además se presenta CYP3A5*1/*3 o CYP3A5*3/*3⁴⁹, siendo un posible factor predictivo de sufrir toxicidad grave por fentanilo⁵⁰. En el caso de la morfina, algunas variantes de UGT2B7 (homocigotos *802T*) podrían interferir en la producción de sus metabolitos⁵¹, inducir una conjugación menor (*-840G*), pero que puede ser 10 veces mayor para buprenorfina (*802T*, rs7439366)⁵².

En relación con los transportadores transmembrana, el gen *ABCB1* es sumamente polimorfo, con más de 50 SNP identificados. Se asocia a una mayor concentración cerebral del fármaco opioide (metadona, morfina), con un requerimiento menor de dosis de opioide (alelo *3435C*, rs1045642), un riesgo variable de náuseas y vómitos (alelos *2677A*, rs2032582, *3435T*), un mayor riesgo de miosis con loperamida y depresión respiratoria con fentanilo (homocigotos *1236T*, rs1128503, *2677T*, rs2032582 y *3435T*)^{53,38}.

Modulación genética de la nocicepción. Es bien sabido que los mecanismos nociceptivos son complejos. La lesión tisular, por ejemplo, induce la liberación de gran cantidad de mediadores proinflamatorios, como la sustancia P, que activan receptores (NMDA, AMPA) en la membrana celular del aferente primario y la permeabilizan para calcio y sodio. Otros mediadores, como la serotonina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*CGRP*) o la histamina, son capaces de incrementar la actividad de la adenilato ciclasa y así aumentar los niveles de AMPc intracelular, lo que despolariza adicionalmente la membrana neuronal y activa una gran población de canales ionotrópicos dependientes de voltaje, que incrementan su excitabilidad y la sensación dolorosa. Además, la intensidad del dolor puede variar dependiendo de la vía nociceptiva activada, dando lugar a su inhibición (*OPRM1*; *TRPV1*, receptor de potencial transitorio-subfamilia V, miembro 1; *GCH1*, guanosín trifosfato ciclohidrolasa 1) o a su activación (*FAAH*, amida hidrolasa del ácido graso; *COMT*; *ADRB* receptor adrenérgico B2, B3)³⁴.

De todos ellos, destacan las variantes funcionales del gen *COMT*, donde se han establecido fenotipos de sensibilidad al dolor en base a la presencia de 4 SNP (rs6269A>G, rs4633T>C, rs4818C>G, rs4680G>A), siendo GCGG baja, ATCA media y GCAG alta⁵⁴. En un subanálisis del estudio EPOS realizado con 1.579 pacientes que presentaron náuseas y vómitos, la presencia de 3 SNP (rs4633T, rs4680G, rs165722C) resultó ser un factor protector⁴⁴. También se ha configurado un haplotipo con 15 SNP del gen GTP-ciclohidrolasa (*GCH1*), donde existe un fenotipo de menor sensibilidad al dolor, y algunas variantes de dicho gen se asocian con un inicio más tardío del tratamiento del dolor oncológico con opioides (n = 251)⁵⁵. En relación con los receptores de la dopamina, las variantes en el gen *DRD2* se han asociado a una necesidad de mayores dosis de opioides (alelo *1174C*) y a una tasa más elevada de no respondedores al tratamiento de deshabitación con metadona en caucásicos (alelo *1192C*)⁵⁶.

Recomendación

El consumo de opioides, el grado de analgesia y/o los efectos secundarios de estos fármacos se asociaron débilmente con los SNP de los genes *OPRM1*, *COMT* y *ABCB1*. Se precisan datos más consistentes para el uso de la farmacogenética como guía de tratamiento del dolor en este escalón terapéutico^{57,6}.

Conclusión

Los estudios revisados muestran que existen pocas pruebas para determinar la contribución de los factores genéticos a la variabilidad en la respuesta del paciente al tratamiento analgésico, sin existir, a día de hoy, datos contrastados para poder recomendar el uso de pruebas farmacogenéticas en la medicina del dolor⁶, salvo en el caso de la prescripción de codeína a niños después de una adenoidectomía o tonsilectomía³¹.

La respuesta a fármacos es un proceso complejo en el que intervienen gran cantidad de proteínas codificadas por otros tantos genes, cuya expresión también puede ser el resultado de mecanismos independientes del ADN (metilación de ADN, modificación de histonas en la cromatina o micro-ARN). De hecho, muchos genes que codifican enzimas, transportadores,

receptores, segundos y terceros mensajeros involucrados con el destino o la acción de fármacos están bajo control epigenético⁵⁸.

Es por ello que la implantación de la farmacogenética requerirá el establecimiento de relaciones fenotipo-genotipo estables, ya que solo podrán usarse en la práctica clínica los marcadores que se encuentren validados mediante ensayos clínicos controlados y estudios de coste-efectividad, quedando aquellos no validados relegados al ámbito de la investigación. Por último, será necesario demostrar que los hallazgos en un grupo poblacional concreto pueden ser extrapolados a otros, definiendo el porcentaje de personas que se beneficiarían de la prueba genética. Todo ello sin olvidar que la información farmacogenética debe ser solo un elemento de juicio más para intentar predecir la respuesta a un fármaco en un paciente con dolor.

Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (www.se-fc.org/icbdigital).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grünenthal España, Gilead Sciences, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1040–5.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287–333.
- Peiró AM, Margarit C, Gimenez P, Horga JF. Pharmacogenetic testing is of limited utility for predicting analgesic response to morphine. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39:e8–11.
- Hajj A, Khabbaz L, Laplanche JL, Peoc'h K. Pharmacogenetics of opiates in clinical practice: The visible tip of the iceberg. *Pharmacogenomics*. 2013;14:575–85.
- Vuilleumier PH, Stamer UM, Landau R. Pharmacogenomic considerations in opioid analgesia. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2012;5:73–87.
- Smith MT, Muralidharan A. Pharmacogenetics of pain and analgesia. *Clin Genet*. 2012;82:321–30.
- Estivill X, Armengol L. Copy number variants and common disorders: Filling the gaps and exploring complexity in genome-wide association studies. *PLoS Genet*. 2007;3:1787–99.
- Stjernswärd J. WHO cancer pain relief programme. *Cancer Surv*. 1988;7:195–208.
- Světlík S, Hronová K, Bakhouché H, Matoušková O, Slanař O. Pharmacogenetics of chronic pain and its treatment. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:864319.
- Ballina J, Carmona L, Laffon A, grupo de estudio EPISER. Impacto del consumo de AINEs en la población española. Resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol*. 2002;29:337–41.
- Stamer UM, Zhang L, Stüber F. Personalized therapy in pain management: Where do we stand? *Pharmacogenomics*. 2010;11:843–64.
- Rodrigues AD. Impact of CYP2C9 genotype on pharmacokinetics: Are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab Dispos*. 2005;33:1567–75.
- Peiró AM, Novalbos J, Zapater P, Moreu R, López-Rodríguez R, Rodríguez V, et al. Pharmacogenetic relevance of the CYP2C9*3 allele in a tenoxicam bioequivalence study performed on Spaniards. *Pharmacol Res*. 2009;59:62–8.
- Lepantalo A, Mikkelsson J, Resendiz JC, Viiri L, Backman JT, Kankuri E, et al. Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost*. 2006;95:253–9.
- Rausch SM, Gonzalez BD, Clark MM, Patten C, Felten S, Liu H, et al. SNPs in PTGS2 and LTA predict pain and quality of life in long term lung cancer survivors. *Lung Cancer*. 2012;77:217–23.
- Reyes-Gibby CC, Spitz MR, Yennurajalingam S, Swartz M, Gu J, Wu X, et al. Role of inflammation gene polymorphisms on pain severity in lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:2636–42.
- Wyatt JE, Pettit WL, Harirforoosh S. Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics J*. 2012;12:462–7.
- Chen Y, Kuehl GE, Bigler J, Rimorin CF, Schwarz Y, Shen DD, et al. UGT1A6 polymorphism and salicylic acid glucuronidation following aspirin. *Pharmacogenomics*. 2007;17:571–9.
- Martínez C, García-Martín E, Blanco G, Gamito F, Ladero JM, Agúndez AG. The effect of the cytochrome P450 CYP2C8 polymorphism on the disposition of (R)-ibuprofen enantiomer in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:62–8.
- Tracy TS, Hutzler JM, Haining RL, Rettie AE, Hummel MA, Dickmann LJ. Polymorphic variants (CYP2C9*3 and CYP2C9*5) and the F114L active site mutation of CYP2C9: Effect on atypical kinetic metabolism profiles. *Drug Metab Dispos*. 2002;30:385–90.
- Blanco G, Martínez C, Ladero JM, García-Martín E, Taxonera C, Gamito FG, et al. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenomics*. 2008;18:37–43.
- Kirchheiner J, Stormer E, Meisel C, Steinbach N, Roots I, Brockmoller J. Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of celecoxib and its metabolites. *Pharmacogenetics*. 2003;13:473–80.
- Perini JA, Vianna-Jorge R, Brogliato AR, Suarez-Kurtz G. Influence of CYP2C9 genotypes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78:362–9.
- Dorado P, Cavaco I, Cáceres MC, Piedade R, Ribeiro V, Llerena A. Relationship between CYP2C8 genotypes and diclofenac 5-hydroxylation in healthy Spanish volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:967–70.
- Singer JB, Lewitzky S, Leroy E, Yang F, Zhao X, Klickstein L, et al. A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nat Genet*. 2010;42:711–4.
- Wynne HA, Long A, Nicholson E, Ward A, Keir D. Are altered pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) a risk factor for gastrointestinal bleeding? *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45:405–8.
- De Gregori M, Allegri M, De Gregori S, Garbin G, Tinelli C, Regazzi M. How and why to screen for CYP2D6 interindividual variability in patients under pharmacological treatments. *Curr Drug Metab*. 2010;11:276–82.
- Shipton EA. Tramadol. Present and future. *Anaesth Intensive Care*. 2000;28:363–74.
- Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, et al.; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:321–6.
- Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:429–44.
- Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New evidence about an old drug—Risk with codeine after adenotonsillectomy. *N Engl J Med*. 2013;368:2155–7.
- Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo de intoxicación por codeína en lactantes. Boletín de Farmacovigilancia de la Región de Murcia. 2012;25:1–4.
- Allegaert K, Rochette A, Veyckemans F. Developmental pharmacology of tramadol during infancy: Ontogeny, pharmacogenetics and elimination clearance. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:266–73.
- Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeff A, et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain*. 2003;105:231–8.
- Kim E, Choi CB, Kang C, Bae SC. Adverse events in analgesic treatment with tramadol associated with CYP2D6 extensive-metaboliser and OPRM1 high-expression variants. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1889–90.
- Fleeman N, Martin Saborido C, Payne K, Boland A, Dickson R, Dundar Y, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of genotyping for CYP2D6 for the management of women with breast cancer treated with tamoxifen: A systematic review. *Health Technol Assess*. 2011;15:1–102.
- International Narcotics Control Board. Psychotropic substances. New York: United Nations; 2008.
- 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;112:1390–403.
- Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003;299:1240–3.
- Holthe M, Rakvåg TN, Klepstad P, Idle JR, Kaasa S, Krokan HE, et al. Sequence variations in the UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) gene: Identification of 10 novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) and analysis of their relevance to morphine glucuronidation in cancer patients. *Pharmacogenomics J*. 2003;3:17–26.
- Befort K, Filliol D, Decaillet FM, Gaveriaux-Ruff C, Hoehe MR, Kieffer BL. A single nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signalling. *J Biol Chem*. 2001;276:3130–7.
- Fillingim RB, Kaplan L, Staud R, Ness TJ, Glover TL, Campbell CM, et al. The A118G single nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *J Pain*. 2005;6:159–67.
- Chou WY, Wang CH, Liu PH, Liu CC, Tseng CC, Jawan B. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology*. 2006;105:334–7.
- Klepstad P, Fladvad T, Skorpen F, Bjordal K, Caraceni A, Dale O, et al.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Pal-

- liative Care Research Network. Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: A European genetic association study of 2294 cancer pain patients. *Pain*. 2011;152:1139–45.
45. Kim H, Mittal DP, Iadarola MJ, Dionne RA. Genetic predictors for acute experimental cold and heat pain sensitivity in humans. *J Med Genet*. 2006;43:e40.
 46. Gerra G, Leonardi C, Cortese E, D'Amore A, Lucchini A, Strepparola G, et al. Human kappa opioid receptor gene (OPRK1) polymorphism is associated with opiate addiction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B:771–5.
 47. Al-Eitan LN, Jaradat SA, Su SY, Tay GK, Hulse GK. Mu opioid receptor (OPRM1) as a predictor of treatment outcome in opiate-dependent individuals of Arab descent. *Pharmgenomics Pers Med*. 2012;5:99–111.
 48. Crist RC, Clarke TK, Ang A, Ambrose-Lanci LM, Lohoff FW, Saxon AJ, et al. An intronic variant in OPRD1 predicts treatment outcome for opioid dependence in African-Americans. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:2003–10.
 49. Zhang W, Yuan JJ, Kan QC, Zhang LR, Chang YZ, Wang ZY, et al. Influence of CYP3A5*3 polymorphism and interaction between CYP3A5*3 and CYP3A4*1G polymorphisms on post-operative fentanyl analgesia in Chinese patients undergoing gynaecological surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28:245–50.
 50. Jin M, Gock SB, Jannetto PJ, Jentzen JM, Wong SH. Pharmacogenomics as molecular autopsy for forensic toxicology: Genotyping cytochrome P450 3A4*1B and 3A5*3 for 25 fentanyl cases. *J Anal Toxicol*. 2005;29:590–8.
 51. Sawyer MB, Innocenti F, Das S, Cheng C, Ramírez J, Pantle-Fisher FH, et al. A pharmacogenetic study of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 in patients receiving morphine. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:566–74.
 52. Darbari DS, van Schaik RH, Capparelli EV, Rana S, McCarter R, van den Anker J. UGT2B7 promoter variant -840G>A contributes to the variability in hepatic clearance of morphine in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2008;83:200–2.
 53. Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L, Mikkelsen S, Verstuyft C, Becquemont L, et al. The antinociceptive effect and adverse drug reactions of oxycodone in human experimental pain in relation to genetic variations in the OPRM1 and ABCB1 genes. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:517–24.
 54. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, Bhalang K, Belfer I, Max MB, et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain*. 2006;125:216–24.
 55. Lötsch J, Klepstad P, Doehring A, Dale O. A GTP cyclohydrolase 1 genetic variant delays cancer pain. *Pain*. 2010;148:103–6.
 56. Doehring A, Hentig Nv, 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 dose requirements of methadone substitution. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19:407–14.
 57. Landau R, Ortner C, Carvalho B. Challenges in interpreting joined allelic combinations of OPRM1 and COMT genes. *Anesth Analg*. 2011;113:432.
 58. Gomez A, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: Its role in interindividual differences in drug response. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:426–30.