

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA - DEPARTAMENTO DE MEDICINA
CÁTEDRA EXTRAORDINARIA DEL DOLOR “FUNDACIÓN GRÜNENTHAL”



**INFLUENCIA GENÉTICA EN LA RESPUESTA
ANALGÉSICA A LA BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA
EN CIRUGÍA TORÁCICA**

José Alfonso Sastre Rincón

2011

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA – DEPARTAMENTO DE MEDICINA

CÁTEDRA EXTRAORDINARIA DEL DOLOR “FUNDACIÓN GRÜNENTHAL”

**INFLUENCIA GENÉTICA EN LA RESPUESTA
ANALGÉSICA A LA BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA
EN CIRUGÍA TORÁCICA**

José Alfonso Sastre Rincón

DIRECTORES:

D. Gonzalo Varela Simo,
Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la
Universidad de Salamanca.

D. Rogelio González Sarmiento,
Catedrático del Departamento de Medicina de la
Universidad de Salamanca.

D. Clemente Muriel Villoria,
Catedrático del Departamento de Cirugía de la
Universidad de Salamanca.

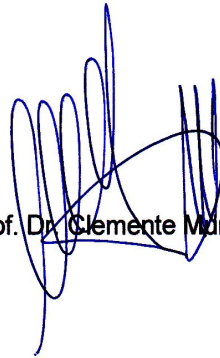
2011

**PROF. DR. D. CLEMENTE MURIEL VILLORIA, DIRECTOR DEL
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

CERTIFICA QUE:

La presente Tesis Doctoral, titulada "INFLUENCIA GENÉTICA EN LA RESPUESTA ANALGÉSICA A LA BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA EN CIRUGÍA TORÁCICA", realizada por D. José Alfonso Sastre Rincón para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca, cumple todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el tribunal calificador.

Y para que así conste a los efectos oportunos, expido el siguiente certificado en Salamanca, a 20 de junio de 2011.



Fdo. Prof. Dr. Clemente Muriel Villoria

**PROF. DR. D. CLEMENTE MURIEL VILLORIA, CATEDRÁTICO DEL
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**PROF. DR. D. GONZALO VARELA SIMO, PROFESOR DEL
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**PROF. DR. D. ROGELIO GONZÁLEZ SARMIENTO, CATEDRÁTICO DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado "*Influencia genética en la respuesta analgésica a la buprenorfina transdérmica en cirugía torácica*", que presenta D. José Alfonso Sastre Rincón, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Cirugía, y reúne, a su juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.


Y para que conste, y a los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Salamanca a 20 de Junio de 2011.



D. Clemente Muriel Villoria



D. Gonzalo Varela Simo



D. Rogelio González Sarmiento

*El presente proyecto doctoral ha sido financiado por la
Cátedra Extraordinaria del Dolor “Fundación Grünenthal”*

AGRADECIMIENTOS

A los directores de este trabajo, profesores Gonzalo Varela Simo, Rogelio González Sarmiento y Clemente Muriel Villoria por su estímulo, orientación y buenos consejos.

A la Cátedra Extraordinaria del Dolor “Fundación Grünenthal” por financiar y apoyar este proyecto.

A los que fueron mis adjuntos durante mi formación como residente de Anestesiología y Reanimación en el Hospital Universitario de Salamanca, y especialmente a mi tutor, Francisco José Sánchez Montero.

A todos los pacientes que han servido para realizar este proyecto; todos ellos han colaborado de forma excepcional, a pesar de la dura experiencia vital que supone ser intervenido por un cáncer pulmonar, con la esperanza de ser útiles a otros enfermos.

Al personal del laboratorio de la Facultad de Medicina por su ayuda y su buen hacer.

A Beatriz, bibliotecaria del Hospital Universitario de Salamanca, por su inestimable ayuda con las búsquedas bibliográficas

A mis padres, Lucinio y Piedad por darme el bien más preciado, la vida, además de su cariño, ayuda, educación y paciencia infinitas.

A Nieves y Piedad, por ser unas hermanas maravillosas.

A Teófila, Manuel, Casimiro y Teresa por su bondad y cariño.

A José Carlos, Lisardo, Oscar y Teresa, por su amistad y su apoyo en los momentos más tristes y duros de mi vida.

A Isabel, mi compañera, amiga y esposa, cuya vida finalizó durante la elaboración de este trabajo. Gracias por todo...y porque sin la promesa que me arrancaste en los últimos momentos de tu vida este trabajo no hubiera visto la luz.

A Isabel, mi agradecimiento y amor eternos....

“ De entre todos los remedios que Dios Todopoderoso le ha complacido dar al hombre para aliviar sus sufrimientos, no hay ninguno que sea tan universal y eficaz como el opio. Sin él, la profesión médica estaría coja y manca”.

Thomas Sydenham

“El dolor más fácil de soportar es el de los otros”.

Miguel de Cervantes

“El dolor es universal. Nadie puede liberarse de él, desde el nacimiento hasta la muerte”.

Buda

“El cirujano no debe permitir que las muestras del dolor del paciente causen la menor mella en él ni en lo que hace”.

Celso

“El dolor es el más terrible de los Señores de la Humanidad”.

Albert Schweitzer

“ El opio es un inmenso don de la providencia para mitigar los sufrimientos del hijo del hombre”.

Boerhaave

“Los médicos usan drogas de las cuales poco conocen, en pacientes que conocen menos, para patologías de las que no saben nada...”

Voltaire

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A	Adenina
ABCB	Adenosin triphosphate Binding Casette transporter subfamily B
a.C.	Antes de Cristo
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AMPA	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
ARN	Ácido Ribonucleico
ARNm	Ácido Ribonucleico mensajero
ASA	American Society of Anesthesiologist
BPI	Brief Pain Inventory
C	Citosina
CPQ	Chronic Pain Grade Questionnaire
CYP	Citocromo
DAP	Dolor agudo postoperatorio
DE	Desviación estándar
ddH ₂ O	Agua bidestilada
EDTA	Ácido Etilendiamino-Tetraacético
EM	Extensive metabolizer
EVA	Escala Visual Analógica
F	Estadístico de Fisher
G	Guanina
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
IASP	International Association for the Study of Pain
ICH	International Conference on Harmonization
IM	Intermediate metabolizer
IMC	Índice de Masa Corporal
MDR1	Multidrug Resistance Protein 1
MRP	Multidrug Resistance Proteins
M3G	Morfina – 3 – Glucurónido
M6G	Morfina – 6 – Glucurónido
MW-W	Estadístico de Mann-Whitney y Wilcoxon
NCBI	Nacional Center for Biotechnology Information
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
OAT	Organic Anion Trasporter
OATP	Organic Anion Transporter Polypeptides
ORL-1	Opioid Receptor-Like receptor 1

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Ptereftalato de polietileno
PM	Poor metabolizer
SDS	Dodecil sulfato sódico
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
T	Timina
t	Estadístico t de Student
T _{1/2β}	Vida media de eliminación
TTS	Transdermal Therapeutic System
UGT	UDP-glucoroniltransferasa
UM	Ultrarapid metabolizer
URPA	Unidad de Reanimación Postanestésica
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
X ²	Estadístico de chi cuadrado

ÍNDICE

	<i>Página</i>
1. INTRODUCCIÓN	25
1.1. DEFINICIÓN DE DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO	27
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO	28
1.3. BASES FISIOLÓGICAS DEL DOLOR	29
1.4. EL DOLOR EN CIRUGÍA TORÁCICA	31
1.5. ESCALAS DE MEDICIÓN DEL DOLOR	33
1.5.1. PRINCIPIOS BÁSICOS	33
1.5.2. MÉTODOS DE VALORACIÓN DEL DOLOR	34
1.6. OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR	36
1.7. LA ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS	37
1.8. GENERALIDADES DEL METABOLISMO DE FÁRMACOS	40
1.9. BUPRENORFINA	41
1.9.1. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	41
1.9.2. FARMACODINÁMICA Y FARMACOCINÉTICA	44
1.9.3. EFECTOS ADVERSOS	46
1.9.3.1. SOBRE EL SNC Y PERIFÉRICO	46
1.9.3.2. SOBRE LA PIEL	46
1.9.3.3. SOBRE EL APARATO DIGESTIVO	47
1.9.3.4. SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO	47
1.9.3.5. SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR	48
1.9.3.6. SOBRE LA FUNCIÓN RENAL	49
1.9.3.7. SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO	49
1.9.3.8. SOBRE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA	49
1.9.3.9. ADMINISTRACIÓN EN NIÑOS Y ANCIANOS	50
1.9.3.10. CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES	50
1.9.3.11. ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA. PAUTAS	51
1.9.3.12. BUPRENORFINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO	53
1.10. ESTUDIOS GENÉTICOS	54
1.10.1. FARMACOGENÉTICA: ANTECEDENTES HISTÓRICOS	54
1.10.2. FARMACOGENÉTICA DEL DOLOR	55
1.11. GENES ESTUDIADOS	60
1.11.1. CYP3A4	60
1.11.2. CYP2D6	61
1.11.3. UGT2B7	62
1.11.4. OPRM1	63
1.11.5. OPRK1	66
2. OBJETIVOS	67
3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO	71
3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE PACIENTES	72
3.2. DETERMINACIÓN DE NIVELES DE DOLOR	75
3.3. OBTENCIÓN DEL ADN A PARTIR DE SANGRE PERIFÉRICA	76
3.4. AMPLIFICACIÓN DE FRAGMENTOS DE ADN MEDIANTE PCR	77
3.5. DISCRIMINACIÓN ALÉLICA MEDIANTE DIGESTIÓN CON NUCLEASAS DE RESTRICCIÓN	77
3.6. DISCRIMINACIÓN ALÉLICA MEDIANTE PCR CON SONDAS TAQ-MAN	78
3.7. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO CYP3A4*1B	81
3.8. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO 1934G>A DEL GEN CYP2D6	82
3.9. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO 802C>T DEL GEN UGT2B7	83
3.10. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO 118A>G DEL GEN OPRM1	84
3.11. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO 1443A>T DEL GEN OPRM1	85
3.12. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO 843A>G DEL GEN OPRK1	86
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	87

ÍNDICE

	<i>Página</i>
5. RESULTADOS	89
5.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS. RESULTADOS DEL ANÁLISIS GENÉTICO.	90
5.2. VALORACIÓN DEL DOLOR	91
5.2.1. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO CYP3A4*1B	92
5.2.2. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 1934G>A DEL GEN CYP2D6	105
5.2.3.. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 802C>T DEL GEN UGT2B7	117
5.2.4. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 118A>G DEL GEN OPRM1	130
5.2.5. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 1443A>T DEL GEN OPRM1	142
5.2.6. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 843A>G DEL GEN OPRK1	155
5.3. INFLUENCIA DEL TIPO DE TORACOTOMÍA SOBRE EL DAP	166
5.4. EFECTOS ADVERSOS:	168
5.4.1. PREVALENCIA	168
5.4.2. NÁUSEAS	171
5.4.2. VÓMITOS	177
5.4.3. MAREO	183
5.4.4. SOMNOLENCIA	189
5.4.5. SUDACIÓN	195
5.4.6. ESTREÑIMIENTO	201
5.5. ANÁLISIS DE LOS ABANDONOS	201
6. DISCUSIÓN	203
6.1. TRATAMIENTO ANALGÉSICO CON BUPRENORFINA	205
6.2. INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS SOBRE EL TRATAMIENTO CON BUPRENORFINA.	206
6.2.1. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO CYP3A4*1B	208
6.2.2. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 1934G>A DEL GEN CYP2D6	208
6.2.3. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 802C>T DEL GEN UGT2B7	210
6.2.4. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 118A>G DEL GEN OPRM1	211
6.2.5. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 1443A>T DEL GEN OPRM1	213
6.2.6. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 843A>G DEL GEN OPRK1	213
6.3. INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS SOBRE LA ESTANCIA HOSPITALARIA	215
7. CONCLUSIONES	217
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	221
9. ANEXOS	243
9.1. AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA	244
9.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO	245
9.3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	246
9.4. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	249

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla</i>	<i>Página</i>
1. Epidemiología del dolor postoperatorio.	28
2. Aferencias nociceptivas en cirugía torácica.	32
3. Receptores opioides y funciones.	37
4. Parámetros farmacocinéticos tras la aplicación de varias dosis de buprenorfina TDS.	44
5. Ajuste del fármaco según el peso.	73
6. Características demográficas de los pacientes del estudio.	90
7. Alelos encontrados en el estudio.	91
8. Variables demográficas cuantitativas y CYP3A4*1B.	92
9a. Variables demográficas nominales Y CYP3A4*1B.	92
9b.	93
10a. EVA en reposo para el polimorfismo CYP3A4*1B.	93
10b.	94
11. EVA con la tos para el polimorfismo CYP3A4*1B.	94
12. EVA para el dolor referido al hombro para el polimorfismo CYP3A4*1B.	95
13. Valoración del médico y polimorfismo del gen CYP3A4*1B.	97
14. Valoración de la enfermera y polimorfismo CYP3A4*1B.	98
15a. Dolor severo en reposo para el polimorfismo CYP3A4*1B.	99
15b.	100
16a. Dolor severo con la tos para el polimorfismo CYP3A4*1B.	100
16b.	101
16c.	102
17a. Dolor severo referido al hombro para el polimorfismo CYP3A4*1B.	102
17b.	103
18. Consumo de cloruro mórfico y polimorfismo CYP3A4*1B.	104
19. Valoración del tratamiento analgésico por el paciente y polimorfismo CYP-3A4*1B.	104
20. Incidencia de dolor intenso y polimorfismo CYP3A4*1B.	104
21. Variables demográficas cuantitativas y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6	105
22a. Variables demográficas nominales y polimorfismo 1934G>A del gen	105
22b. CYP2D6.	106
23. EVA en reposo para el polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	107
24. EVA con la tos para el polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	107
25. EVA para el dolor referido al hombro para el polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	108
26. Valoración del médico y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	110
27. Valoración de la enfermera y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	111
28a. Dolor severo en reposo y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	112
28b.	113
29a. Dolor severo con la tos y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	113
29b.	114

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla</i>	<i>Página</i>
30a. Dolor de hombro severo y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	115
30b.	116
31. Consumo de cloruro mórfico y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	116
32. Valoración del tratamiento analgésico por el paciente y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	117
33. Incidencia de dolor intenso y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	117
34. Variables demográficas cuantitativas y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	118
35. Variables demográficas nominales y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	118
36. EVA en reposo para el polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	119
37. EVA con la tos para el polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	120
38. EVA para el dolor referido al hombro y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	120
39. Valoración del médico y polimorfismo del gen 802C>T del gen UGT2B7.	122
40. Valoración de la enfermera y polimorfismo del gen 802C>T del gen UGT2B7.	123
41a. Dolor severo en reposo y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	124
41b.	125
42a. Dolor severo con la tos y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	126
42b.	127
43a. Dolor de hombro severo y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	127
43b.	128
44. Consumo de cloruro mórfico y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	129
45. Valoración del tratamiento analgésico por el paciente y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	129
46. Incidencia de dolor intenso y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	129
47. Variables demográficas cuantitativas y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	130
48a. Variables demográficas nominales y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	130
48b.	131
49. EVA en reposo y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	132
50. EVA con la tos para el polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	132
51. EVA para el dolor referido al hombro para el polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	133
52. Valoración del médico y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	135
53. Valoración de la enfermera y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	136
54a. Dolor severo en reposo y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	137
54b.	138
55a. Dolor severo con la tos y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	138
55b.	139
56a. Dolor severo referido al hombro para el polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	140
56b.	141
57. Consumo de cloruro mórfico y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	141
58. Valoración del tratamiento analgésico por el paciente y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	142

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla</i>	<i>Página</i>
59. Incidencia de dolor intenso y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	142
60. Variables demográficas cuantitativas y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	143
61. Variables demográficas nominales y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	143
62. EVA en reposo para el polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	144
63. EVA con la tos para el polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	145
64. EVA para el dolor referido al hombro y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	145
65. Valoración del médico y polimorfismo 1443A>G del gen OPRM1.	147
66. Valoración de la enfermera y polimorfismo 1443A>G del gen OPRM1.	148
67a. Dolor severo en reposo y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	149
67b.	150
68a. Dolor severo con la tos y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	150
68b.	151
68c.	152
69a. Dolor de hombro severo y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	152
69b.	153
70. Consumo de cloruro mórfico y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	154
71. Valoración del tratamiento analgésico por el paciente y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	154
72. Incidencia de dolor intenso y polimorfismo 1143A>T del gen OPRM1.	154
73. Variables demográficas cuantitativas y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	155
74. Variables demográficas nominales y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	155
75. EVA en reposo para el polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	156
76. EVA con la tos para el polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	157
77. EVA para el dolor referido al hombro y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	157
78. Valoración del médico y polimorfismo 843A>G del gen OPRM1.	159
79. Valoración de la enfermera y polimorfismo 843A>G del gen OPRM1.	160
80a. Dolor severo en reposo y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	161
80b.	162
81a. Dolor severo con la tos y polimorfismo 843A>T del gen OPRK1.	162
81b.	163
82a. Dolor de hombro severo y polimorfismo 843A>T del gen OPRK1.	164
82b.	165
83. Consumo de cloruro mórfico y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	165
84. Valoración del tratamiento analgésico por el paciente y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	165
85. Incidencia de dolor intenso y polimorfismo 843A>T del gen OPRK1.	166
86. EVA en reposo y tipo de toracotomía.	166
87. EVA con la tos y tipo de toracotomía.	167
88. EVA para el dolor de hombro y tipo de toracotomía.	167

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla</i>	<i>Página</i>	
89.	Náuseas a lo largo del periodo de seguimiento.	168
90.	Vómitos a lo largo del periodo de seguimiento.	169
91.	Mareo a lo largo del periodo de seguimiento.	169
92.	Somnolencia a lo largo del periodo de seguimiento.	170
93.	Sudación a lo largo del periodo de seguimiento.	170
94.	Prevalencia de náuseas y polimorfismo CYP3A4*1B.	171
95.	Prevalencia de náuseas y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	172
96.	Prevalencia de náuseas y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	173
97.	Prevalencia de náuseas y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	174
98.	Prevalencia de náuseas y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	175
99.	Prevalencia de náuseas y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	176
100.	Prevalencia de vómitos y polimorfismo CYP3A4*1B.	177
101.	Prevalencia de vómitos y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	178
102.	Prevalencia de vómitos y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	179
103.	Prevalencia de vómitos y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	180
104.	Prevalencia de vómitos y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	181
105.	Prevalencia de vómitos y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	182
106.	Prevalencia de mareo y polimorfismo CYP3A4*1B.	183
107.	Prevalencia de mareo y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	184
108.	Prevalencia de mareo y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	185
109.	Prevalencia de mareo y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	186
110.	Prevalencia de mareo y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	187
111.	Prevalencia de mareo y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	188
112.	Prevalencia de somnolencia y polimorfismo CYP3A4*1B.	189
113.	Prevalencia de somnolencia y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	190
114.	Prevalencia de somnolencia y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	191
115.	Prevalencia de somnolencia y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	192
116.	Prevalencia de somnolencia y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	193
117.	Prevalencia de somnolencia y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	194
118.	Prevalencia de sudación y polimorfismo CYP3A4*1B.	195
119.	Prevalencia de sudación y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	196
120.	Prevalencia de sudación y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	197
121.	Prevalencia de sudación y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	198
122.	Prevalencia de sudación y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	199
123.	Prevalencia de sudación y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	200
124.	Día de primera deposición en relación con los diferentes polimorfismos.	201
125a.	Causas de abandono y genotipo de los pacientes.	201
125b.		202

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura</i>	<i>Página</i>
1. Clasificación del dolor según su duración.	27
2. Tipos de fibras que conducen la señal dolorosa hasta la médula espinal.	29
3. Vías de transmisión del dolor.	30
4. Cascada fisiopatológica desencadenada por el dolor.	31
5. Escala visual analógica (EVA).	35
6. Escala facial de Wong-Baker.	35
7. Parche con fármaco en el reservorio.	39
8. Parche con fármaco en el adhesivo o en una matriz laminada.	39
9. Mecanismos de transformación de fármacos.	40
10. Buprenorfina.	41
11. Metabolismo de la buprenorfina.	45
12. Polimorfismo de un sólo nucleótido.	54
13. Efectos funcionales de los polimorfismos.	56
14. Posibles moduladores farmacogenéticos de los opioides	57
15. Citocromo P450.	60
16. Reacciones catalizadas por el citocromo P450.	60
17. Localización del gen CYP3A4 en el cromosoma 7.	61
18. Localización del gen CYP2D6 en el cromosoma 22.	62
19. UDP-glucoroniltransferasa.	62
20. Localización del gen UGT2B7 en el cromosoma 4.	63
21. Localización del gen OPRM1 en el cromosoma 6.	64
22. Estructura del gen y del receptor μ .	65
23. Esquema de la estructura del gen OPRM1 y de la variante MOR-1X.	65
24. Localización del gen OPRK1 en el cromosoma 8.	66
25. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.	73
26. Esquema de la discriminación alélica mediante digestión con nucleasas de restricción.	78
27. Mecanismo de actuación de las sondas Taqman.	79
28. Esquema de la discriminación alélica mediante sondas Taqman.	80
29. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo 290A>G del gen CYP3A4 (CYP3A4*1B).	81
30A. Electroforesis de la PCR del gen CYP3A4.	81
30B. Electroforesis de la digestión con enzimas de restricción del gen CYP-3A4.	81
31. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	82
32A. Fotos de los resultados de la electroforesis de la PCR del polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	82

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura</i>	<i>Página</i>
32B. Fotos de los resultados de la digestión con enzimas de restricción del polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	82
33. Condiciones empleadas en el polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	83
34A. Fotos de los resultados de la electroforesis de la PCR del polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	83
34B. Fotos de los resultados de la electroforesis de la digestión con enzimas de restricción del polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	83
35. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	84
36. Discriminación alélica del polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	84
37. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	85
38. Discriminación alélica del polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	85
39. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	86
40. Discriminación alélica del polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	86
41. EVA en reposo y polimorfismo CYP3A4*1B.	96
42. EVA con la tos y polimorfismo CYP3A4*1B.	96
43. EVA para el dolor referido al hombro y polimorfismo CYP3A4*1B.	96
44. EVA en reposo y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	109
45. EVA con la tos y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	109
46. EVA para el dolor referido al hombro y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.	109
47. EVA en reposo y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	121
48. EVA con la tos y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	121
49. EVA para el dolor referido al hombro y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.	121
50. EVA en reposo y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	134
51. EVA con la tos y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	134
52. EVA para el dolor referido al hombro y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.	134
53. EVA en reposo y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	146
54. EVA con la tos y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	146
55. EVA para el dolor referido al hombro y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.	146
56. EVA en reposo y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	158
57. EVA con la tos y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	158
58. EVA para el dolor referido al hombro y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.	158

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

La International Association for the Study of Pain (IASP), describe el *dolor* como “*una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión o cuya presencia es revelada por manifestaciones visibles y/o audibles de la conducta*”. El dolor es subjetivo (Merskey et al, 1994). Cada individuo aprende el significado de esta palabra a través de la propia experiencia

desde las primeras etapas de su vida.

Esta definición pone de manifiesto que el dolor es un síntoma complejo formado por dos componentes, el sensorial o nociceptivo y el afectivo o subjetivo. La contribución de cada componente es muy variable en función de la persona y del tipo de dolor.

Según la duración del dolor podemos hablar de *dolor agudo* y *dolor crónico*, cada uno con sus características especiales (**Figura 1**).

	<i>Dolor agudo</i>	<i>Dolor crónico</i>
Duración	Menos de 6 meses	Más de 6 meses
Causa	Conocida y tratable	Incierta y difícil de tratar
Finalidad biológica	Útil, protector	Inútil, destructivo
Mecanismo generador	Unifactorial	Plurifactorial
Estado emocional	Ansiedad	Depresión
Componente psicológico	No importante	Puede ser el determinante
Sedación	A veces deseable	Debe evitarse

Figura 1. Clasificación del dolor según su duración (Tomado de Armero, 2005).

El dolor agudo es “*una compleja constelación de experiencias sensoriales, perceptivas y emocionales que llevan asociadas repercusiones vegetativas, psicológicas, emocionales y conductuales*” (Asensio et al, 2005). Es ocasionado por un daño tisular somático, visceral o neuropático que provoca la estimulación de las estructuras nerviosas de conducción del dolor y constituye un mecanismo biológico de alarma, que pretende el mantenimiento de la homeostasis dando lugar a la aparición de reflejos de protección.

La IASP define el dolor agudo postoperatorio (DAP) como “*el dolor que está presente en el paciente quirúrgico debido a la enfermedad, al procedimiento quirúrgico y sus complicaciones o una combinación de ambos*”. Es un dolor que no cumple ninguna finalidad biológica, tiene carácter temporal, limitado en el tiempo, finalizando con la curación de la patología quirúrgica que lo ocasionó. Es predecible y su intensidad es máxima en las primeras 24 horas disminuyendo progresivamente.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

El dolor postoperatorio constituye aún un problema no resuelto en nuestro medio, aunque durante las últimas décadas se han producido avances considerables referentes al conocimiento de la fisiopatología del dolor agudo, la introducción de nuevos fármacos y el desarrollo de nuevas técnicas y vías de administración. Sin embargo, estos hallazgos no han producido una mejora importante en el tratamiento del dolor postoperatorio, siendo su incidencia similar a lo largo de estudios realizados en diferentes países durante los últimos años (Cohen *et al*, 1980; Donovan *et al*, 1983; Oates *et al*, 1984; Poisson-Salomon *et al*, 1996; Apfelbaum *et al*, 2003) (**Tabla 1**)

Un estudio más reciente realizado en nuestro país, muestra que el 61 % de los pacientes presenta dolor inmediatamente tras la intervención y prácticamente el 100 % en las primeras 12 horas; además el 23,9 % de los pacientes pensaba que el dolor iba a ser menor al que finalmente padeció (Puig *et al*, 2001),

El dolor postoperatorio es más frecuente e intenso en aquellos pacientes sometidos a cirugía abdominal, cirugía torácica, renal, uroginecológica y traumatológica. Así, la prevalencia de enfermos con dolor moderado-severo es del 71,3 % tras cirugía ginecológica, del 58,6 % en los pacientes traumatológicos y del 47,2 % tras cirugía general (Soler *et al*, 2001).

Tabla 1. Epidemiología del dolor postoperatorio.

AUTOR	AÑO	PAIS	PACIENTES CON DOLOR
Cohen <i>et al</i>	1980	EE.UU.	75 %
Donovan <i>et al</i>	1983	EE.UU.	21,5 %
Oates <i>et al</i>	1994	Reino Unido	33 %
Poisson-Salomon <i>et al</i>	1996	Francia	46 %
Apfelbaum <i>et al</i>	2003	EE.UU.	59 %

Además, la mayoría de los enfermos no reciben las dosis analgésicas prescritas y en el 35 % de los casos, la dosis analgésica no es la correcta (Puig *et al*, 2001).

Los principales motivos de la alta prevalencia de dolor agudo postoperatorio en nuestro medio son entre otros:

- miedo exagerado del personal sanitario a los efectos adversos de los opioides.
- prescripción de dosis inferiores a las

analgésicas y a intervalos superiores a los recomendados.

- alta frecuencia de las pautas *a demanda*.
- resignación del enfermo hacia el dolor y reticencia para solicitar analgésicos.
- falta de planificación y protocolización de su manejo sin tener en cuenta las características individuales del paciente y de su cirugía.
- insuficientes esfuerzos destinados a la en-

señanza e investigación en dolor.

–la falta de recursos que dificulta la introducción de nuevas técnicas de tratamiento.

1.3. BASES FISIOLÓGICAS DEL DOLOR

El concepto actual de dolor lleva implícito tres componentes: nocicepción, o capacidad del organismo para detectar un estímulo nocivo; percepción, o reconocimiento de la sensación dolorosa; y sufrimiento, o conducta emocional asumida por el individuo ante el dolor. Así pues, existen dos componentes fundamentales en la experiencia dolorosa: uno discriminativo y otro afectivo; el primero constituye la capacidad para identificar cualquier situación lesiva a nivel de los tejidos, localizarla en tiempo y espacio, y captar su intensidad; el componente afectivo es el que define la respuesta emocional y la conducta asumida.

Para que se perciba la sensación dolorosa es necesaria la existencia de receptores (nociceptores) y de unas vías que permitan la transmisión hasta el sistema nervioso central. Los nociceptores pueden dividirse en dos grupos, los que responden a estímulos térmicos y mecánicos, que transmiten la señal a través de fibras mielínicas Aδ, y los receptores polimodales, que responden a la presión, temperatura, estímulos químicos u otro tipo de estímulos y transmiten la señal a través de fibras amielínicas C (Muriel *et al*, 1994) (**Figura 2**).

Hasta el momento, se desconoce el mecanismo por el que los estímulos inducen la despolarización de las terminaciones sensitivas desnudas, pero se piensa que el receptor de la

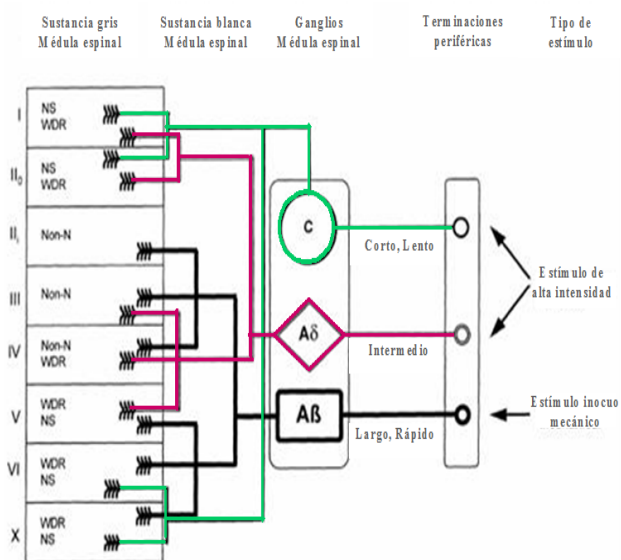


Figura 2. Tipos de fibras que conducen la señal dolorosa hasta la médula espinal (Tomado de Armero, 2005).

capsaicina (receptor vanilloide VR-1) puede estar implicado en este proceso. Por otra parte, las sustancias químicas liberadas por el proceso inflamatorio como la bradicinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos, acetilcolina, serotonina y sustancia P actúan sobre los nociceptores y modulan la transmisión del dolor. Las enzimas implicadas en la regulación de la síntesis de estas sustancias también desempeñan un papel indirecto en la regulación de la sensación dolorosa.

Una vez activados, los nociceptores transmiten la información hasta las neuronas del asta posterior de la médula espinal, donde se liberan neurotransmisores, principalmente el gluta-

mato, que actúa a nivel local sobre receptores de tipo AMPA y NMDA, y diferentes neuropéptidos que no sólo actúan a nivel local sino que pueden activar neuronas alejadas de su lugar de liberación. Además, otros neurotransmisores como la sustancia P, serotonina, catecolaminas y, sobre todo, los péptidos opiáceos endógenos intervienen en la modulación de la señal a este nivel.

El estímulo es transmitido desde la médula espinal a través de vías ascendentes a diferentes regiones del SNC, principalmente al tálamo a través de los haces espinotalámico, espinoreticular y cervicotálamico; al mesencéfalo, sustancia gris periacueductal y núcleos parabraquiales a través del haz espinomesencefálico, y al hipotálamo a través del haz espinohipotálamico. La estimulación de los núcleos parabraquiales se proyecta al núcleo amigdalino implicado en el control de las emociones y se piensa que interviene en el componente afectivo del dolor. Desde el tálamo la información nociceptiva es transmitida a la corteza cerebral, donde se produce el procesamiento definitivo de la sensación dolorosa. (**Figura 3**).

En el procesamiento de la señal dolorosa a través de todas estas vías desempeñan un papel fundamental los diferentes tipos de neurotransmisores, sus receptores y, por extensión, las proteínas encargadas de regular su síntesis y transporte. Además, no debemos olvidar que en la regulación de la sensación dolorosa intervienen fibras aferentes no nociceptivas primarias, principalmente fibras de tipo A β de gran tamaño, y que la sustancia gris periacueductal inhibe neuronas nociceptivas de la médula es-

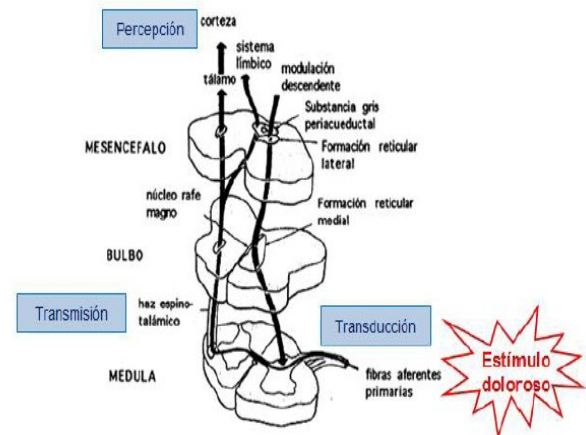


Figura 3. Vías de transmisión del dolor (Tomado de Armero, 2005).

pinal principalmente a través de conexiones excitatorias con neuronas de la parte rostroventral del bulbo raquídeo, sobre todo con neuronas serotoninérgicas del núcleo magno del rafe. Desde el *locus coeruleus* noradrenérgico y diferentes núcleos del bulbo y la protuberancia parten sistemas inhibidores descendentes que modulan la actividad de las neuronas nociceptoras del asta posterior de la médula. En estos sistemas desempeñan una función central el sistema opioide junto con otros neurotransmisores como el GABA, la noradrenalina, serotonina, acetilcolina, dopamina, somatostatina, calcitonina, etc.

La importancia de un adecuado control del dolor postoperatorio radica en que la agresión quirúrgica y, por ende, el dolor que esta ocasiona va a desencadenar una cascada fisiopatológica con repercusión en múltiples órganos y sistemas (**Figura 4**).

Esta afectación se va a manifestar de forma más evidente cuanto más agresivo sea el procedimiento quirúrgico y cuando el paciente presenta patología concomitante previa, de tal

forma que puede llegar a ensombrecer el pronóstico vital del paciente.

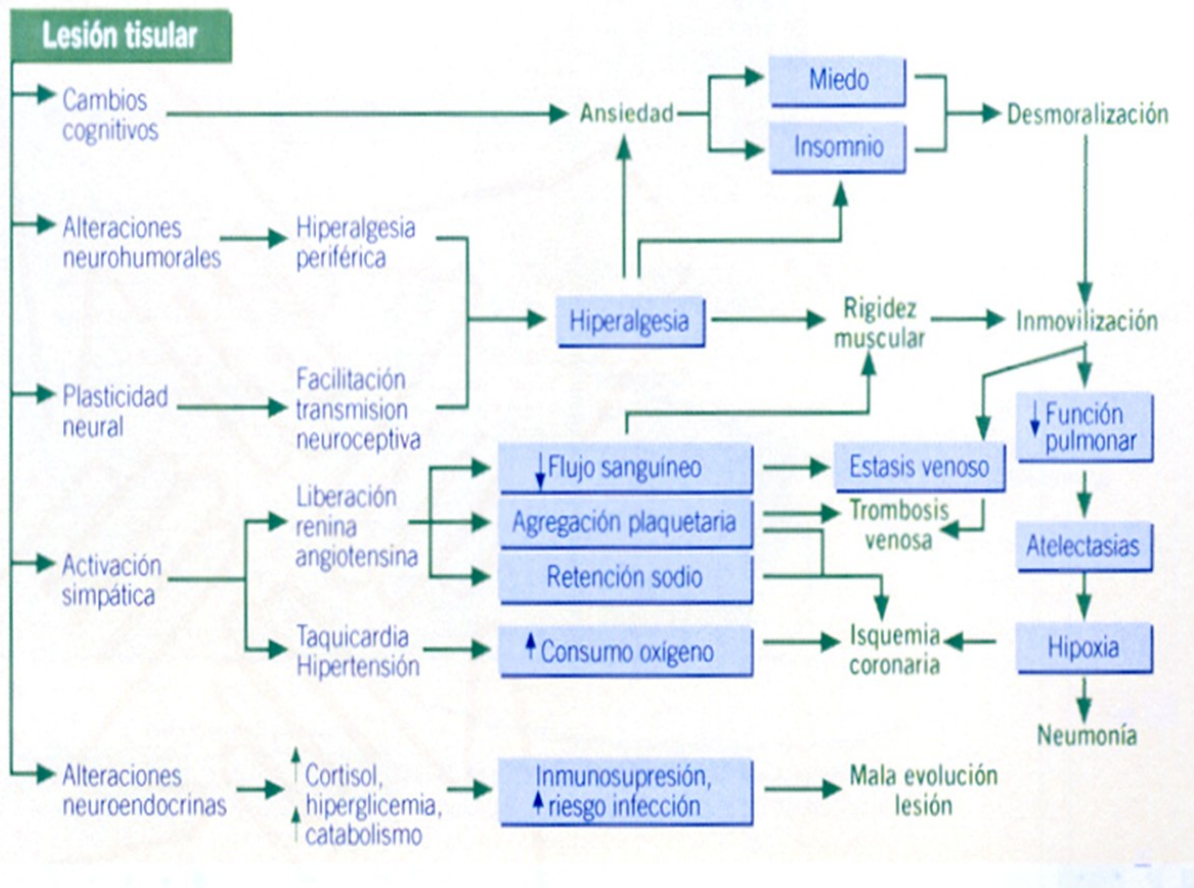


Figura 4. Cascada fisiopatológica desencadenada por el dolor. (Tomado de Zaragoza *et al*, 2005).

1.4. EL DOLOR EN CIRUGÍA TORÁCICA

La realización de una toracotomía supone una de las experiencias álgicas más intensas que se conocen. La incisión inicial sobre la piel se sigue con la sección y retracción de los músculos intercostales y, en función del abordaje, en ocasiones también del serrato anterior, pectoral mayor y dorsal ancho; más allá del plano muscular, se realiza una separación de las costillas mediante el empleo de separa-

dores costales que pueden comprimir el paquete vasculonervioso y ocasionar fisuras y fracturas costales o luxaciones costovertebrales; la disección mediastínica y pulmonar ocasiona señales nociceptivas que son transmitidas por el vago; por último la irritación pleural ocasionada por la cirugía y los drenajes son también fuentes conocidas de dolor postoperatorio. Estos múltiples orígenes nociceptivos

dan lugar al llamado “*fenómeno de desagregación del dolor torácico*” y hacen que en la práctica clínica sea a veces difícil de tratar mediante un único método analgésico y que habitualmente sea necesario el empleo de distintos procedimientos para conseguir un adecuado confort analgésico del paciente (Sastre, 2005). La cirugía torácica abierta se realiza habitualmente mediante una toracotomía posterolateral en el espacio delimitado por la 4^o y 5^o o la 5^a y 6^a costillas. En relación con lo anterior se han señalado diversos factores que podrían influir sobre la intensidad del dolor postoperatorio; una incisión de gran tamaño, la sección de los músculos dorsal ancho y trapecio, la resección o fractura costal y la duración de la cirugía son factores que se han relacionado con un dolor postoperatorio más intenso y una peor función pulmonar postoperatoria (Hazelrigg *et al*,

1991). Sin embargo, el empleo de un abordaje quirúrgico anterior con preservación de estructuras musculares (fundamentalmente los músculos dorsal ancho y serrato anterior) no ha demostrado claramente el beneficio esperado en términos de menor dolor y mejor función pulmonar tras la cirugía, arrojando resultados controvertidos en los estudios realizados (Ochroch *et al*, 2005; Nosotti *et al*, 2010; Rodney *et al*, 1996).

El dolor postoracotomía es un dolor de tipo nociceptivo y neuropático, de carácter moderado o severo en cuanto a intensidad y que puede durar días o semanas (Barberá *et al*, 2005). En un 55 % de los pacientes puede cronificarse y dar lugar a un *síndrome de dolor postoracotomía*, siendo su intensidad habitualmente leve o moderada; sin embargo, en el 5 % de los pacientes será muy intenso y puede

Tabla 2. Aferencias nociceptivas en cirugía torácica.

<i>Vías nerviosas</i>	<i>Estructuras</i>
Nervios intercostales	Pared torácica Pleura parietal Diafragma (zona periférica) Músculos serratos
Nervio frénico (C ₃ -C ₄ -C ₅)	Diafragma (zona central) Pleura mediastínica Pericardio Estructuras mediastínicas
Nervio vago	Estructuras mediastínicas
Fibras simpáticas (T ₁ -T ₆)	Pulmones y pleura
C ₇ -C ₈	Músculo dorsal ancho
XI par craneal, C ₃ -C ₄	Músculo trapecio

estar causado por progresión de la enfermedad de base o tener un origen miofascial o neuropático (Dajczman *et al*, 1991).

La dificultad para tratar el dolor en cirugía torácica obliga a realizar un abordaje del mismo mediante diversas estrategias. En este sentido las técnicas de analgesia mediante bloqueos regionales y especialmente mediante analgesia epidural, han cobrado un papel protagonista por permitir en muchos casos una reducción importante del dolor y una disminución de la morbilidad pulmonar perioperatoria. Sin embargo, en muchas ocasiones, estas técnicas son insuficientes para lograr un alivio satisfac-

torio del dolor y deben asociarse fármacos analgésicos menores, antiinflamatorios y opiáceos para lograr dicho objetivo. En 1993, Burgess describió que el 88 % de los enfermos sometidos a lobectomía pulmonar presentaban dolor del hombro homolateral y relacionó su aparición con la sección de un bronquio mayor o con irritación de estructuras inervadas por el frénico (Burgess *et al*, 1993); además este dolor no respondía a la analgesia epidural pero era susceptible a la acción de los analgésicos antiinflamatorios y de los opiáceos.

1.5. ESCALAS DE MEDICIÓN DEL DOLOR

1.5.1. PRINCIPIOS BASICOS

El dolor agudo postquirúrgico es uno de los principales problemas a los que se enfrentan los profesionales de la sanidad. Un gran número de estudios han resaltado la inaceptable alta incidencia de presentación del dolor agudo tras la intervención (Puig *et al*, 2001), posiblemente motivada por razones fundamentalmente organizativas, entre las que se incluyen dificultades tanto en la evaluación del síntoma como a la hora de instaurar un tratamiento eficaz (Salomäki *et al*, 2000) La ausencia de una evaluación rutinaria y sistemática del dolor tras la intervención se ha identificado como la principal causa responsable de un control inadecuado del dolor postoperatorio. Es por tanto obvio que se debe valorar cuidadosamente a los pa-

cientes para administrarles la analgesia necesaria, que permita eliminar el dolor y minimizar la repercusión de un tratamiento insuficiente del mismo evitando, en lo posible, los efectos derivados de los analgésicos.

El dolor tiene una naturaleza subjetiva y compleja, por lo que su medición es una de las tareas más arduas e importantes tanto para el investigador como para el clínico. El único indicador fiable de la existencia e intensidad del dolor, y por tanto el elemento fundamental de la evaluación del mismo, es la información que proporciona el propio paciente (Miranda *et al*, 1995). De este modo, la estrategia más importante a la hora de evaluar el dolor agudo postoperatorio en el adulto es la información que

nos transmite el propio paciente, seguido de la valoración del tipo de procedimiento causante del dolor, la observación de los comportamientos del paciente (expresión facial, movimiento corporal, lloro), la información obtenida de allegados del paciente y finalmente los datos fisiológicos como la frecuencia cardíaca y presión arterial (Agency for Health Care Policy and Research, 1992).

El dolor agudo se caracteriza por su transmisión, intensidad y ansiedad asociada, es decir, por el componente nociceptivo del dolor; esto conlleva que las técnicas para evaluar el mismo se basan simplemente en la evaluación subjetiva de su intensidad, sin tener en cuenta

variables psicológicas y sociales como ocurre con el dolor crónico (Asensio *et al*, 2005).

Las variaciones individuales en el umbral del dolor dificultan su evaluación, por lo que es preciso cuantificarlo mediante el empleo de escalas de medida, que permitan a los pacientes describir la intensidad del dolor que sienten, y así instaurar un tratamiento analgésico adecuado y monitorizar la respuesta al mismo. Estas escalas de medición deben ser sencillas para que el paciente pueda comprender bien las explicaciones del médico responsable.

1.5.2. MÉTODOS DE VALORACIÓN DEL DOLOR

Métodos observacionales

Se basan en la observación de la conducta del sujeto con dolor. El dolor se acompaña de cambios del comportamiento y de la conducta (llanto, agitación, muecas, etc.) que indican su padecimiento y puede ser medido por personas cercanas al paciente o por personal entrenado en el empleo de estas escalas de observación. Un ejemplo de ello es la *escala de Andersen*, que mide el dolor desde un punto de vista dinámico y relaciona su intensidad en relación con el reposo, el movimiento y la tos. Esta escala tiene muy buena correlación con otras escalas y es útil en la valoración del dolor agudo postoperatorio (Asensio *et al*, 2005).

Métodos fisiológicos

Se basan en medir las respuestas fisiológi-

cas (frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria, dilatación pupilar, niveles de catecolaminas, etc.) como un índice de dolor. Estas escalas no son muy fiables puesto que el dolor es subjetivo y ninguna medición fisiológica puede considerarse como un indicador puro de dolor; además pueden modificarse en situaciones no relacionadas con el dolor. Actualmente se utilizan como valoración complementaria en el abordaje del dolor (Asensio *et al*, 2005).

Métodos subjetivos

Consisten en conseguir información subjetiva por parte del paciente a través de manifestaciones verbales o escritas. Son los mejores indicadores de dolor.

Dentro de los modelos subjetivos nos en-

contramos con dos tipos: los *modelos unidimensionales* o *escalas cuantitativas* y los *modelos multidimensionales*.

Métodos unidimensionales

Consideran el dolor como una dimensión única o simple, por lo que valoran solamente su intensidad. Son fáciles de aplicar y su fiabilidad es aceptable, aunque no contemplan la naturaleza multidimensional del dolor, por lo que su empleo se limita a la valoración del dolor agudo. Dentro de estos métodos tenemos (Asensio *et al*, 2005):

- *Escala de valoración verbal.*
- *Escala verbal simple.* Contempla diez grados de intensidad: dolor ausente, muy débil, débil, muy moderado, moderado, moderadamente severo, severo, muy severo, extremadamente severo y máximo.
- *Escala descriptiva simple.*
- *Escala numérica.* Es una de las más empleadas, introducida por Downie en 1978. El paciente debe asignar un valor entre dos puntos extremos desde el 0, o no dolor, al 10 o dolor insoportable. Aunque debe instruirse previamente al paciente en su uso, es fácilmente comprensible por la mayoría de los pacientes.
- *Escala visual analógica (EVA).* Fue ideada por Scout-Huskinsson en 1976. Se compone de una línea horizontal continua de 10 cm de longitud con los extremos marcados con dos líneas verticales donde figuran las expresiones no dolor y máximo dolor imaginable. Actualmente es de uso universal, ya que es un método relativamente simple, que ocupa poco tiempo, y aun cuando requiere

de un cierto grado de comprensión y de colaboración por parte del paciente, tiene buena correlación con las escalas descriptivas, buena sensibilidad y buena confiabilidad, es decir, es fácilmente reproducible. Su principal ventaja es que no contiene números o palabras descriptivas; sin embargo, el 7-11 % de los enfermos son incapaces de completar la escala o la encuentran confusa (**Figura 5**).

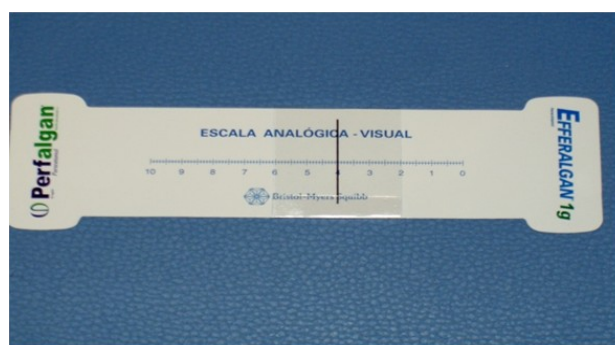


Figura 5. Escala visual analógica (EVA).

- *Escala de expresión facial de Wong-Baker (Figura 6).* Esta escala es útil en pacientes en los que la comunicación sea compleja o con incapacidad para describirlo o comprender las formas de valoración.
- *Escala luminosa de Nayman*

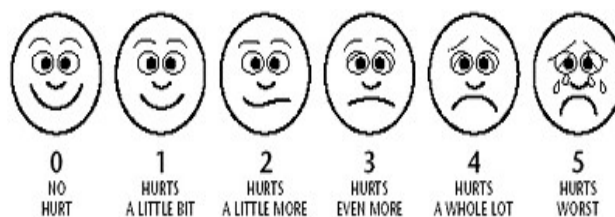


Figura 6. Escala facial de Wong-Baker. (Tomado de Asensio *et al*, 2005).

Multidimensionales

Valoran diferentes dimensiones del dolor, no sólo su intensidad. Son de aplicación más compleja, difícilmente comprensibles por los pacientes en algunas ocasiones. Se emplean para valorar dolor crónico. Entre ellas podemos citar:

- *Cuestionario de McGill.*
- *Test de Lattinen.*
- *Cartilla de autodescripción diaria del dolor.*
- *Brief Pain Inventory (BPI).*
- *Chronic Pain Grade Questionnaire (CPQ).*

1.6. OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Los opioides son un grupo de fármacos que interactúan con receptores específicos acoplados a la proteína G y localizados en distintas zonas del sistema de transmisión nociceptiva ocasionando analgesia. Existen varios tipos de receptores opioides (μ , κ , δ , ζ y ϵ) de los cuales los tres primeros tienen una función antinociceptiva y el ζ actualmente se considera que constituye una parte del receptor NMDA. La *Internacional Union of Pharmacology (IUPHAR)* ha adoptado una nueva denominación para los receptores opioides tras su clonación: OP₁ (δ), OP₂ (κ), OP₃ (μ) y OP₄ (ORL₁), cuyo único agonista conocido es la nociceptina (Dhawan *et al*, 1996). La localización y función de estos receptores se resume en la **tabla 3**.

La interacción del opioide con su receptor inhibe la actividad bioeléctrica neuronal y la liberación de neurotransmisores. Este efecto se desencadena por varios mecanismos:

- la activación de los receptores μ y δ ocasiona una hiperpolarización de la membrana por apertura de canales de K⁺.
- la activación del receptor κ inhibe los

canales de calcio voltaje-dependientes, lo que deprime la entrada de Ca⁺⁺ en la terminación nerviosa y provoca una inhibición de la liberación de transmisores en las terminaciones axonales.

- inhibición de la actividad de la adenilato-ciclase, ocasionando una disminución del AMPc.

La distribución de los receptores opioides en diferentes áreas del SNC (sustancia gris periaqueductal, núcleos del rafe, locus coeruleus, nucleus reticularis gigantocellularis, médula espinal) explica no sólo su acción inhibitoria sobre la transmisión nociceptiva, sino también sus efectos sobre el sistema cardiovascular, respiratorio, neuroendocrino y gastrointestinal. En la actualidad también se acepta que existen receptores a nivel periférico capaces de ser activados por opioides exógenos. Recientes estudios indican que los opioides endógenos acceden a los receptores opioides durante la inflamación y que durante la misma existe una “*up-regulation*” de dichos receptores en las terminaciones periféricas de los nociceptores, La activación de los receptores μ , δ y κ disminuye la excitabilidad de los neuronas sensitivas y la liberación de sus-

Tabla 3. Receptores opioides y funciones.

<i>Efecto</i>	<i>Receptor</i>			
	OP ₁ (δ)	OP ₂ (κ)	OP ₃ (μ)	OP ₄ (ORL1)
Analgesia				
Supraespinal	+	+	+	
Espinal	+	+	+	
Depresión respiratoria		+	+	
Sedación		+	+	
Miosis		+	+	
↓ actividad gastrointestinal		+	+	
Emesis			+	
Antidiuresis			+	
Euforia			+	
Disforia		+		
Tolerancia/dependencia			+	
Supresión inmunológica			+	
Elevación de GH y prolactina			+	
Hiperalgnesia				+

tancias hiperalgésicas tales como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la met-enkefalina y la colecistocinina a

nivel espinal (González *et al*, 2005).

1.7. LA ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS

La piel es uno de los órganos más grandes del cuerpo y representa el 12 % del peso corporal de un adulto. La piel puede emplearse como vía de administración de fármacos, tanto para tratamientos locales como sistémicos. En la absorción transdérmica de un fármaco se van a producir una serie de pasos que condicionan la biodisponibilidad de éste (Riviere *et al*, 2001):

- liberación, disolución y difusión del fármaco en el vehículo.

- difusión desde la formulación hasta las capas más superficiales de la piel.
- partición y difusión en el *stratum corneum*.
- partición del fármaco desde el *stratum corneum* (medio lipídico) hacia la epidermis (medio acuoso).
- difusión de la epidermis a la dermis.
- entrada a la circulación sistémica desde los capilares dérmicos.

Teóricamente pueden considerarse dos vías fundamentales para explicar el paso de fármacos a través de la piel (Mills *et al*, 2006). La principal vía de acceso sería la trans-epidérmica, a través del *stratum corneum*, ya sea por vía intracelular como intercelular; la segunda vía sería la transfolicular y transudoripara (100 a 1000 veces menor que la anterior).

Entre los factores que afectan la absorción cutánea tenemos:

– *Fisiológicos:*

- Estado de la piel: Cualquier lesión de la piel podrá incrementar su permeabilidad.
- Región corporal y flujo sanguíneo: En el hombre la absorción cutánea varía según la región corporal a considerar: escroto > frente > axila > espalda/abdomen > palmas y plantas (Mills *et al*, 2006). El incremento del flujo sanguíneo, al aumentar el gradiente de concentración entre la piel y los tejidos aumenta la absorción transdérmica (Ritschel *et al*, 1988).
- La piel posee un efecto de primer paso al metabolizar algunos fármacos antes de que lleguen a la circulación sistémica (Wester *et al*, 1983).

– *Factores físico-químicos:*

- La hidratación del *stratum corneum* incrementa la hidratación de la piel a todas las sustancias,

tanto polares como no polares (Chang *et al*, 1993).

- Un aumento de temperatura facilita la absorción de fármacos a través de la piel, bien directamente o a través del aumento del flujo sanguíneo.

– *Propiedades físico-químicas del fármaco.* Un fármaco debe poseer las siguientes propiedades para ser administrado transdérmicamente:

- Elevada permeabilidad a través de la epidermis y dermis.
- Adecuado coeficiente de partición octanol/agua (ideal entre 1 y 3) (Mills *et al*, 2006).
- Bajo peso molecular, inferior a 500 Dalton.
- Bajo punto de fusión.
- Elevada potencia y afinidad por sus receptores, para asegurar la mayor eficacia de la proporción de fármaco que alcanza los receptores.
- Prolongada duración de su acción.
- Tanto el fármaco como los excipientes no deben irritar la piel.

Sistemas para administración transdérmica

Estos sistemas están constituidos por una estructura multilaminar donde el fármaco, contenido en un reservorio o bien dispersado en un material polimérico, se libera a una velocidad controlada o durante un periodo de tiempo establecido. En función del mecanismo de liberación del componente activo, existen dos presentaciones:

– El fármaco está en un reservorio, envuelto externamente por una capa impermeable e internamente por una membrana y una capa adhesiva. La membrana controla la velocidad de liberación del fármaco siguiendo una cinética de orden cero (**Figura 7**). Un inconveniente de este sistema es que cualquier rotura del reservorio o de la membrana puede alterar la velocidad de difusión del fármaco pudiendo causar una sobredosificación del mismo. Un ejemplo de este diseño son los parches de fentanilo.

– El fármaco está en la lámina adhesiva o en una matriz laminada. Esta matriz puede hallarse rodeada de otra capa adhesiva sin fármaco y por una capa impermeable. Con este sistema es más difícil la aparición de cuadros tóxicos por rotura de la matriz. Aunque este sistema no sigue una verdadera cinética de orden cero porque el fármaco situado en las capas profundas debe “acercarse” a la piel para ser liberado, los parches ac-

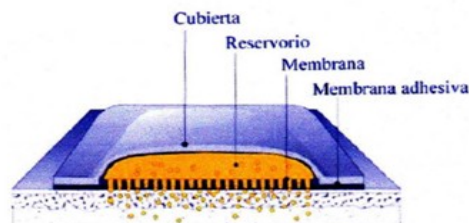


Figura 7. Parche con fármaco en el reservorio (Tomado de Moll, 2008).

tuales permiten que el fármaco más cercano siga una cinética de orden cero (Bogner *et al*, 2003). El parche de buprenorfina es un ejemplo de este diseño (**Figura 8**).

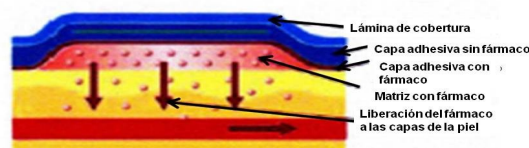


Figura 8. Parche con fármaco en el adhesivo o en una matriz laminada (Tomado de Moll, 2008).

Las principales características de estos parches son (Riviere *et al*, 2001):

- es un sistema oclusivo que hidrata el *stratum corneum* y facilita la absorción.
- la mayoría de ellos poseen uno o varios promotores de la permeabilidad para facilitar el paso del fármaco a través de la piel.
- la proporción de fármaco liberado está relacionado al área de superficie del parche.

La administración transdérmica de fármacos tiene una serie de ventajas entre las que se encuentran:

- se evita el entorno químico agresivo gástrico (bajo pH).
- No presenta algunas de las limitaciones de la vía oral (vaciado gástrico, motilidad intestinal, interacción con los alimentos, pri-

- mer paso hepático).
- permite el empleo de fármacos con margen terapéutico estrecho.
- consigue niveles terapéuticos estables, lo que evita las fluctuaciones plasmáticas (picos y valles) de otras vías y minimiza los efectos adversos.
- aumenta el grado de cumplimiento de la

- pauta de dosificación por parte del paciente.
- es una vía no agresiva ni invasiva.

1.8. GENERALIDADES DEL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

Cuando los fármacos penetran en el organismo, la mayoría de ellos son transformados parcial o totalmente en otras sustancias por enzimas localizadas fundamentalmente en el hígado, aunque también en menor proporción en otros órganos, como riñón, pulmón, intestino, glándulas suprarrenales y otros tejidos, así como en la propia luz intestinal mediante acción bacteriana.

Las reacciones involucradas en el proceso de metabolización son múltiples y diversas, y en general puede considerarse que tienen lugar en dos fases (**Figura 9**). Las *reacciones de fase I* consisten en reacciones de *oxidación* y *reducción*, que alteran o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de *hidrólisis*, que rompen enlaces ésteres y amidas liberando también nuevos grupos funcionales. La ma-

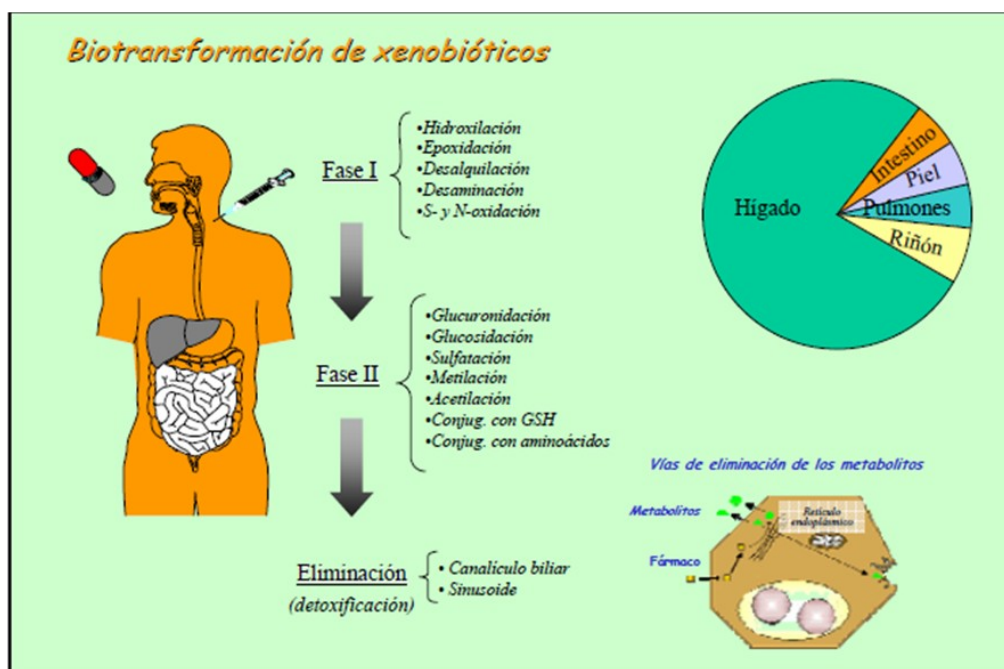


Figura 9. Mecanismos de transformación de fármacos (Tomado de Castell, 2010).

yoría de los procesos metabólicos de los fármacos utilizan sólo unas pocas formas de citocromo P-450, fundamentalmente la formas CYP2D6 y CYP3A4; de hecho, el CYP3A4 representa el 60 % del total de citocromo P-450 (Del Arco *et al*, 1997).

Las *reacciones de fase II* son reacciones de

conjugación, en las cuales el fármaco o el metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre se inactiva el fármaco y se facilita su excreción.

1.9. BUPRENORFINA

1.9.1. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

La buprenorfina ((2S)-2-[-(-)-(5R,6R,7R,14S)-9 α -cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6,14-ethano-3-hydroxy-6-methoxymorphinan-7-yl]-3,3-dimethylbutan-2-ol) es un derivado sintético de la tebaína con acción analgésica entre 75 y 115 veces más potente que la morfina (Sittl *et al*, 2006; Likar *et al*, 2008). La fórmula empírica de la buprenorfina es C₂₉H₄₁NO₄. Tiene una estructura típica de los opioides, con un grupo butil en el C-7 (**Figura 10**), que coincide estructuralmente con el grupo fenil de las encefalinas y contribuye en gran medida a la lipofilia de la molécula y en la afinidad hacia sus receptores (Lewis, 1985). El coeficiente octanol/agua de la molécula a 25 °C es de log K_{oct} 2,9 (Stinchcomb *et al*, 1996).

Entre las propiedades físico-químicas de la buprenorfina cabe destacar su bajo peso molecular, que es de 467,6 Dalton (504,09 en forma de sal); además es una base con un pKa entre 8,24 y 10 (Edward *et al*, 1985) y tiene un punto de fusión estimado de 218 °C (Stinchcomb *et*

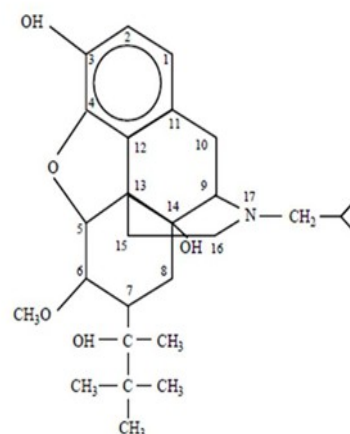


Figura 10. Buprenorfina (Tomado de Mico, 2002).

al, 1996). La buprenorfina fue sintetizada por vez primera en 1966, mostrando una acción analgésica en animales, pero no se comercializó para su uso en humanos hasta 1977 como forma inyectable en el Reino Unido (Harcus *et al*, 1979). En 1981 se desarrolló en tabletas sublinguales y desde el 2001 se puede utilizar como parche transdérmico.

Mecanismo de acción

La cinética de las moléculas en sus receptores es una función de la unión (afinidad) y de la capacidad para activar dichos receptores (actividad intrínseca). Así los fármacos agonistas presentan afinidad y actividad intrínseca en los receptores, los antagonistas tienen afinidad por los receptores pero carecen de actividad intrínseca y los agonistas parciales tienen afinidad a los receptores pero la activación de los mismos no produce el 100 % de la respuesta.

La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores μ (Cowan *et al*, 1977 (a); Martin, 1979), antagonista de los receptores κ (Cowan *et al*, 1977 (a); Leander, 1988; Richards *et al*, 1985), y agonista débil de los δ (Negus *et al*, 2002; Lewis, 1985).

Aunque la buprenorfina también actúa sobre los receptores κ y δ , la acción analgésica se debe principalmente a la unión a los receptores μ (Cowan *et al*, 1977(b)), actuando como un agonista parcial, con una elevada afinidad (superior a la morfina) (Cowan *et al*, 1977 (a)), una moderada actividad intrínseca (1/3 de la morfina) (Martin, 1979), y una lenta disociación de los mismos (Boas *et al*, 1985).

Debido a su especial cinética hacia los receptores (unión con el receptor opioide relativamente lenta) (Boas *et al*, 1985) y por ser un fármaco muy liposoluble, el inicio de acción debiera ser lento; sin embargo la instauración de su efecto no es diferente al de otros opioides, ya que la buprenorfina produce un efecto analgésico eficaz con una ocupación de receptores relativamente baja (5-10%) (Tyers *et al*, 1980).

El efecto analgésico de la buprenorfina varía según la dosis administrada, y a dosis menores se ha observado un mayor efecto (Cowan *et al*, 1977 (a)). Dum y Herz demostraron que con una dosis de $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ se conseguía el máximo efecto antinociceptivo (equivalente a una ocupación del 95 % de los receptores) (Dum *et al*, 1981). La unión del fármaco sobre los receptores opioides condiciona en animales de laboratorio una *curva dosis-respuesta* con forma de campana o U invertida, de tal forma que a bajas dosis, un incremento de la dosis ocasiona un aumento de la eficacia analgésica (efecto máximo con dosis de $1-3 \text{ mg.kg}^{-1}$), sin embargo con dosis altas llega un momento que no se produce una mayor eficacia analgésica e incluso puede producirse una disminución de la misma (Cowan *et al*, 1977 (a); Dum *et al*, 1981). La buprenorfina parece presentar en humanos una *curva dosis-respuesta* con forma sigmoidea (con *efecto techo*), ya que la actividad intrínseca a nivel de los receptores no alcanza el 100 % (Budd, 2002). Existen distintas hipótesis para explicar estos hallazgos. La hipótesis prevalente hasta hace poco implicaba una autoinhibición no competitiva entre los diferentes receptores opioides. Así, con el efecto analgésico máximo ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) se produciría saturación *in vivo* de los puntos de unión de los opioides (Dum *et al*, 1981); en el intervalo de dosis de $0,01 - 0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ los efectos agonistas obedecerían a la interacción con los receptores μ y κ ; y, finalmente, en el intervalo de dosis antagonista ($0,5 - 10 \text{ mg/kg}$) la interacción con los receptores δ y κ es la responsable del efecto (Sadée *et al*, 1982).

La segunda hipótesis, a la que actualmente se le confiere más importancia, explicaría esta *curva dosis-respuesta* por la unión del fármaco a los receptores ORL-1 (opioid receptor-like receptor-1) presentes en la médula espinal y en el tronco del encéfalo (Bloms-Funke *et al*, 2000). Según esta hipótesis, la activación de los ORL-1 supraespinales disminuiría la acción antinociceptiva de la buprenorfina. Lufly confirmó dicha conjetura, al observar que ratas a las que se administraba un antagonista específico de los receptores ORL-1 o que carecían de dicho receptor no presentaban una *curva dosis-respuesta* en U invertida tras la administración de buprenorfina (Lufly *et al*, 2003).

La buprenorfina también posee un efecto antihiperalgésico, probablemente relacionado con su acción antagonista κ (Vadivelu *et al*, 2008).

Debido a la inusual cinética de la buprenorfina por los receptores, posee una serie de particularidades:

- presenta una larga duración de acción, al tener una lenta disociación a los receptores (Boas *et al*, 1985), lo que la hace muy útil para formulaciones de liberación controlada.
- como resultado de esta elevada afinidad, la buprenorfina no es fácilmente desplazada por los antagonistas como la naloxona, pues estos tienen una menor afinidad por dicho receptor (Eissenberg *et al*, 1996).
- ocasiona una ocupación casi máxima de los receptores μ , disminuyendo la

disponibilidad de los mismos, por lo que reemplaza el efecto de otros agonistas y alivia los síntomas del síndrome de abstinencia (Greenwald *et al*, 2003).

- produce una estabilización submembrana de los receptores μ e incrementa la expresión de los mismos lo que facilitarían su empleo para la sustitución de otros opioides (Evans *et al*, 2003).
- en ensayos clínicos en humanos se ha visto que, la buprenorfina, a las dosis clínicas habituales es un potente analgésico sin *efecto techo* para la analgesia, aunque sí para la depresión respiratoria (Walsh *et al*, 1994; Dahan *et al*, 2006).
- la unión al receptor μ no es persistente, por lo que no impediría la utilización de otros opioides para el tratamiento del dolor agudo (Budd *et al*, 2003).
- en los casos de suspensión brusca del tratamiento, es más infrecuente la aparición de un síndrome abstinencia con buprenorfina que con otros opioides, ya que el fármaco tarda mucho tiempo en liberarse del receptor (Kress, 2009).
- finalmente, como la buprenorfina no induce la internalización de los receptores opioides, las probabilidades de tolerancia o dependencia después del tratamiento a corto o largo plazo pueden ser menores que con otros opioides (Zaki *et al*, 2000).

1.9.2. FARMACODINÁMICA Y FARMACOCINÉTICA

La presentación de buprenorfina en forma de parche matricial (TDS) contiene 20, 30 o 40 mg de buprenorfina equivalentes a una tasa de liberación de 35, 52,5 y 70 $\mu\text{g/h}$ (dosis diaria de buprenorfina de 0,84, 1,26 y 1,68 mg respectivamente) y permite su administración cada 72 h (Sanz, 2003). Los parámetros farmacocinéticos de la buprenorfina transdérmica administrada en dosis sucesivas se reco-

gen en la **tabla 4** (Budd, 2003). El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es de unas 60 h. La biodisponibilidad de la buprenorfina TDS es de un 50% y se une a proteínas plasmáticas en un 96 %, en particular a las fracciones alfa y beta-globulina (Heel *et al*, 1979; Evans *et al*, 2003).

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos tras la aplicación de varias dosis de buprenorfina TDS. AUC: Área bajo la curva concentración-tiempo; Cmax: concentración máxima; t_e : Tiempo hasta alcanzar la concentración mínima efectiva (100 pg/mL). $t_{1/2\beta}$: Vida media terminal.

	Intervalo (h)	TDS 35 $\mu\text{g/h}$	TDS 52,5 $\mu\text{g/h}$	TDS 70 $\mu\text{g/h}$
AUC (pg.h/mL)	0-72	12,732	17,090	19,049
	72-144	18,817	25,780	28,245
	144-216	21,902	29,557	34,723
Cmax (pg/mL)	0-72	263	332,1	390,1
	72-144	312,3	451,4	449,7
	144-216	379,4	528,7	578,2
t_e (h)	-	30,9	13,9	12,6
$t_{1/2\beta}$ (h)	144-216	34,5	32,6	36,8

En el hígado, la buprenorfina sufre una N-dealquilación de su grupo ciclopropilo dando lugar a N-dealquilbuprenorfina o norbuprenorfina (Cone *et al*, 1984), en una reacción mediada por el citocromo P450 (fundamentalmente la isoforma CYP3A4, y en menor medida por las isoformas 2C8, 3A5, 3A7, 2D6, 2C18 y 2C19 (Moody *et al*, 2002).

Ambas moléculas, buprenorfina y norbuprenorfina, pueden ser hidroxiladas dando

origen a metabolitos polares (Picard *et al*, 2005) (**Figura 11**). La norbuprenorfina presenta una potencia analgésica débil (aproximadamente $\frac{1}{4}$ de la potencia del compuesto original) y presenta poca capacidad de penetración cerebral; sin embargo, provoca una depresión respiratoria diez veces mayor que el compuesto original fundamentalmente por acción directa sobre receptores μ del parénquima pulmonar (Ohtani *et al*, 1997), aunque dicho efecto es fácilmente rever-

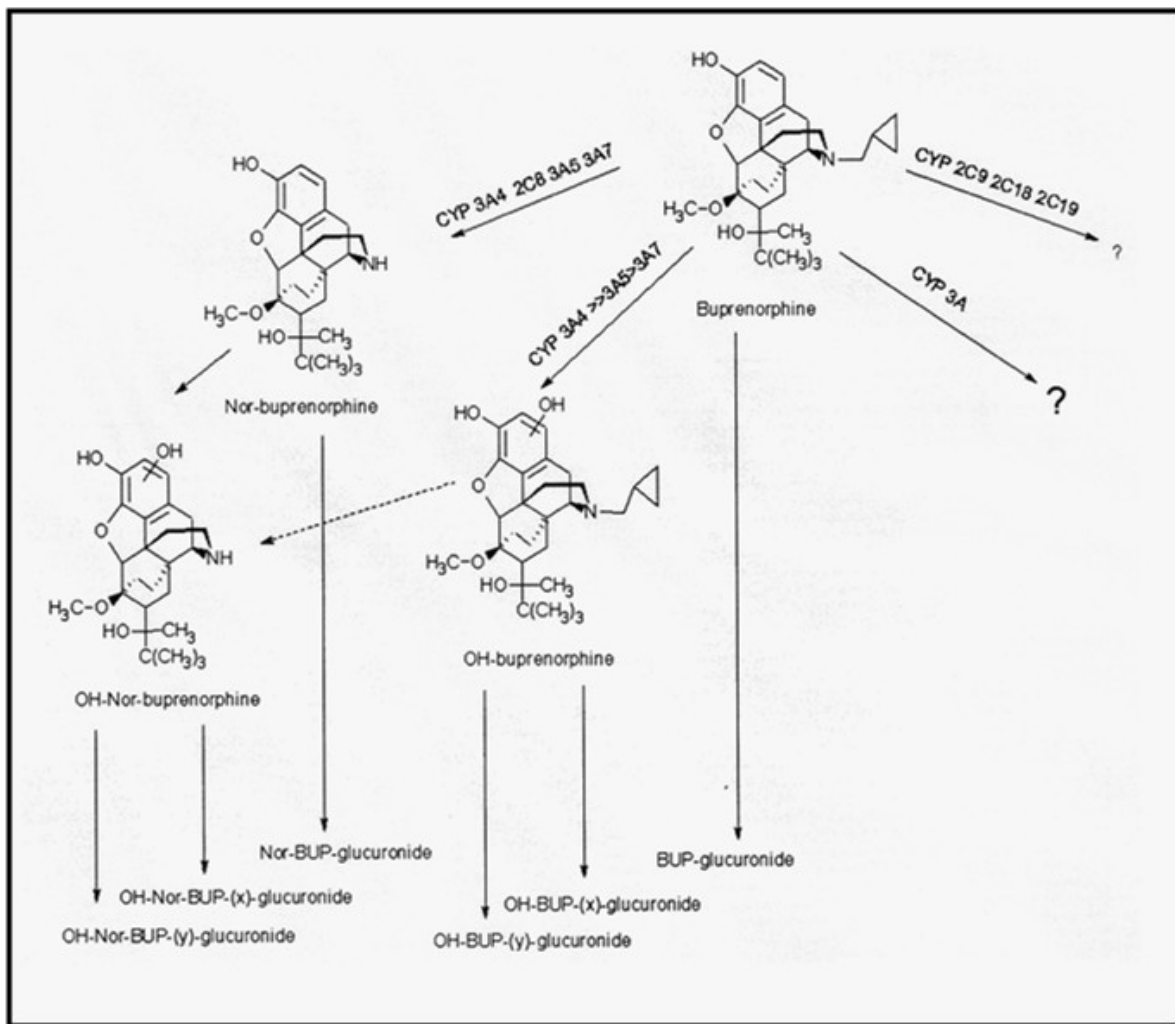


Figura 11. Metabolismo de la buprenorfina. (Tomado de Picard *et al*, 2005).

tido por la naloxona.

Tanto la buprenorfina como sus metabolitos sufrirán una subsecuente conjugación en la pared intestinal y en el hígado por acción de las UDP-glucuroniltransferasas UGT1A1, UGT1A3 y UGT2B7 dando lugar a conjugados de glucurónico que son hidrolizados en el intestino por la flora intestinal y después reabsorbidos por la circulación enterohepática (Rouguieg *et al*, 2010).

La buprenorfina tiene una vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) larga. Aproximadamente un 68-71 % de la dosis administrada de buprenorfina

es eliminada por las heces, la mayoría sin metabolizar, y entre el 15 y el 27 % se elimina por la orina fundamentalmente en forma de metabolitos (buprenorfina 3-glucorónico, norbuprenorfina y norbuprenorfina 3-glucorónico (Heel *et al*, 1979; Cone *et al*, 1984). La insuficiencia renal terminal no parece afectar la excreción del fármaco (Hand *et al*, 1990). La vida media de eliminación de la norbuprenorfina es más larga que la del fármaco original (Kuhlman *et al*, 1996).

Existen una serie de fármacos que pueden influir sobre el metabolismo de la buprenorfina

al inducir (barbitúricos, dexametasona, rifampicina, carbamacepina, alcohol) o inhibir (diltiazem, inhibidores de la recaptación de la serotonina como la fluoxetina o la paroxetina, espironolactona, cloranfenicol, ciprofloxacino,

macrólidos como la eritromicina y la claritromicina, antimicóticos azólicos como el itraconazol, fluconazol o ketoconazol) la actividad de la enzima CYP3A4 (Stockley, 2004).

1.9.3. EFECTOS ADVERSOS

Las características físico-químicas de la buprenorfina (lenta asociación y disociación con sus receptores, actividad agonista parcial sobre el receptor μ , *efecto techo*, etc.) han facilitado

su empleo en humanos, al ser considerado más seguro que otros opioides. No obstante, no está exenta de efectos adversos entre los que se encuentran:

1.9.3.1. EFECTOS SOBRE EL SNC Y PERIFÉRICO

El *mareo* es el efecto adverso más habitual y su frecuencia oscila entre el 4,9 y el 10,7 % en el tratamiento de pacientes con dolor crónico (Torres, 2003; Sittl, 2000). Entre un 3 y un 8,5 % de pacientes tratados con buprenorfina transdérmica refieren *sensación de cansancio* (Torres, 2003; Sittl, 2000). Algunos autores han descrito una prevalencia de *somnolencia* del 0,8 % en pacientes con dolor crónico (Torres, 2003) y del 6 % en pacientes con dolor agudo postoperatorio (Bravo *et al*, 2003). Otras com-

plicaciones que aparecen con poca frecuencia con la buprenorfina transdérmica son la *cefalea* (1,5 %) y la *confusión* (0,69 %) (Torres, 2003).

Se han descrito algunas complicaciones cuya aparición es inusual. Así se han descrito *alucinaciones auditivas o visuales*, *vértigo* y *convulsiones* en el 0,009 %, 0,002 % y 0,001% de los pacientes respectivamente (Radbruch, 2003).

1.9.3.2. EFECTOS SOBRE LA PIEL

Respecto a la administración transdérmica, es frecuente la aparición de efectos adversos en la zona de aplicación del parche. Estos

habitualmente son de escasa importancia, son ocasionados por el material adhesivo del parche, disminuyen con el tiempo y empeoran con

el fuerte calor del verano (Muriel, 2004) . Su aparición habitualmente no suele implicar la suspensión del tratamiento. Los más frecuentes son la *sudación*, cuya aparición se ha objetivado en un 1,3-12,4 % de pacientes con dolor crónico (Torres, 2003; Sittl 2000; Sittl *et al*, 2000), y el *eritema*, que presenta una incidencia que oscila entre el 11,3 % y el 32,4 % según distintos investigadores (Vielvoeye-Kerkmeer, 2003; Sittl *et al*, 2003). El *prurito*

también es relativamente frecuente, con una prevalencia entre 0,98 % y el 26,8 %, aunque en la mayoría de los casos tiene un carácter leve-moderado y suele ser bien tolerado por los enfermos (Torres, 2003; Sittl *et al*, 2000). Se han descrito otras alteraciones dérmicas muy poco frecuentes como *exantema* y *dermatitis* en el 0,34 - 7,5 % y en el 1,58 % de los pacientes respectivamente (Torres, 2003; Sittl 2000).

1.9.3.3. EFECTOS SOBRE EL APARATO DIGESTIVO

Las *náuseas* (4-16,7 %) y los *vómitos* (1,6-9,3 %) son efectos adversos frecuentes en los tratamientos a corto plazo con buprenorfina (Griessinger *et al*, 2005; Evans *et al*, 2003). La incidencia de estas complicaciones es menor con la buprenorfina que con otros opioides (Campora *et al*, 1991) y guarda relación tanto con la dosis administrada, como con la concentración plasmática del fármaco, así como con la velocidad de infusión intravenosa, mejorando en todos los casos con la deambulación del paciente y con la administración de antieméticos.

El *estreñimiento* es un efecto adverso referido por un 1-7,8% de los pacientes tratados con

este fármaco (Griessinger *et al*, 2005; Muriel *et al*, 2005). Se ha descrito la existencia de un efecto techo para el estreñimiento con dosis de 1 mg.kg⁻¹ (Cowan *et al*, 1977 (b)), y por ello la buprenorfina se encuentra entre los opioides menos astringentes, fundamentalmente cuando la administración es sublingual y/o transdérmica.

En pacientes con infección viral hepática B o C activa se recomienda monitorizar la función hepática, pues se han descrito casos aislados de hepatitis aguda tras la administración de buprenorfina fundamentalmente por vía sublingual (Berson *et al*, 2001; Peyrière *et al*, 2009).

1.9.3.4. EFECTOS SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO

Todos los opioides con acción agonista μ disminuyen de forma dosis-dependiente la respuesta de los centros respiratorios cerebrales a los incrementos de pCO₂ y deprimen en la

médula los centros reguladores de la frecuencia respiratoria. Como consecuencia de ello se produce una disminución de la frecuencia respiratoria, se prolonga la apnea entre respiracio-

nes y se produce una leve disminución del volumen tidal con incremento de la $p\text{CO}_2$ (DuBose *et al*, 1997).

La buprenorfina ocasiona un cierto grado de depresión respiratoria, aunque en menor medida que otros opioides como el fentanilo (Dahan *et al*, 2005). La depresión respiratoria alcanza su máximo (disminución del 50 % de la ventilación minuto) con dosis de $0,1 \text{ mg kg}^{-1}$, y no empeora aumentando dicha dosis, por lo que en individuos no comprometidos el riesgo de depresión letal es raro. Este efecto responde sólo parcialmente a dosis normales de naloxona ($0,2\text{--}0,4 \text{ mg}$), requiriéndose dosis muy superiores ($2\text{--}4 \text{ mg}$) para una neutralización satisfactoria (Gal, 1989; van Dorp *et al*, 2006).

La depresión respiratoria importante es

inusual con la administración de dosis habituales de buprenorfina (Knape, 1986; Moro *et al*, 2006), por lo que la buprenorfina se ha recomendado y utilizado para revertir los efectos del fentanilo y prolongar la analgesia después de la cirugía (Robertson *et al*, 1980); sin embargo, se ha observado una mayor incidencia de esta complicación en sujetos tratados simultáneamente con benzodiazepinas (Nielsen *et al*, 2007).

Una rara complicación del tratamiento es el edema pulmonar agudo no cardiogénico, del cual se ha descrito algún caso aislado, resuelto espontáneamente tras la suspensión del fármaco, y atribuido a una reacción alérgica a la buprenorfina (Thammakumpee *et al*, 1994).

1.9.3.5. EFECTOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

La buprenorfina tiene un efecto mínimo sobre el aparato cardiovascular tanto en pacientes normales como en aquellos con patología previa (Melon *et al*, 1980; Rosenfeldt *et al*, 1978; Hayes *et al*, 1979). Los pacientes tratados pueden presentar una mínima bradicardia e hipotensión, con una reducción del gasto cardiaco inferior al 5%, y sin modificación de la contractilidad del miocardio (Rosenfeldt *et al*, 1978). Por otra parte se ha demostrado clínicamente que la buprenorfina ejerce una acción analgésica útil en pacientes con dolor miocárdico de tipo isquémico e incluso presenta cierta actividad antiarrítmica al reducir la severidad de las arritmias ventriculares tras

infarto de miocardio (Hayes *et al*, 1979; Boachie-Ansah *et al*, 1989). Por último, se ha descrito un caso aislado de miocardiopatía de Takotsubo tras la retirada brusca del fármaco (Maruyama *et al*, 2006).

1.9.3.6. EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL

La farmacocinética de la buprenorfina no se ve afectada en pacientes con alteración de la función renal (Moore *et al*, 1994; McQuay *et al*, 1986), ya que su metabolismo es fundamentalmente hepático, pudiéndose objetivar en estos casos un aumento en la concentración plasmática de la norbuprenorfina sin consecuencias para el paciente, debido a su menor potencia y afinidad por el receptor opioide (Hand *et al*, 1990).

Un reciente estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal terminal tratados con buprenorfina transdérmica ha demostrado que estos pacientes no presentan cambios en los niveles plasmáticos del fármaco, por lo que no es preciso un ajuste de dosis para conseguir mantener el efecto analgésico, incluso cuando los pacientes son hemodializados (Filitz *et al*, 2006).

1.9.3.7. EFECTOS SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO

Los opioides son reguladores de las respuestas inmunitarias en pacientes con dolor, tanto agudo como crónico, debido a una alteración en las propiedades bioquímicas (menor producción de interferón- γ y menor capacidad de fagocitosis frente a *Candida albicans*) y proliferativas de los diversos componentes del sistema inmunitario (Linfocitos B y T) (Wang *et al*, 1998; Wang *et al*, 2002; Wang *et al*, 2005). Se ha observado en pacientes en tratamiento con

opioides una mayor predisposición a las infecciones bacterianas y virales (Wang *et al*, 2005), y, en pacientes oncológicos, una disminución de la supervivencia por un aumento de las metástasis a distancia (Yeager *et al*, 1991). La buprenorfina es uno de los pocos analgésicos opioides que no produce inmunodepresión de importancia clínica (Van Loveren *et al*, 1994; Sacerdote, 2008; Sacerdote *et al*, 2008).

1.9.3.8. EFECTOS SOBRE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Aunque no se ha demostrado que la buprenorfina tenga potencial teratógeno en el ser humano (Kayemba-Kay's *et al*, 2003), su uso está contraindicado durante el embarazo (categoría C) (Martin, 2006). Estudios experimentales en animales han evidenciado un aumento en la incidencia de mortalidad intrauterino

y neonatal, así como anomalías en la mielinización del cerebro de los fetos (Robinson *et al*, 2001; Sánchez *et al*, 2008).

Hacia el final del embarazo dosis altas de buprenorfina pueden inducir hipoxia fetal (detectada por niveles elevados de eritropoyetina en el neonato) (Kahila *et al*, 2008) y se ha

relacionado con casos aislados de muerte súbita (Kahila *et al*, 2007). La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses de embarazo puede producir un síndrome de abstinencia en el neonato, correlacionándose la aparición de éste con la concentración del fármaco en el meconio (Kacinko *et al*, 2008).

Finalmente, en aquellas pacientes embarazadas con dependencia a opioides, la buprenorfina es más aconsejable que la metadona para el tratamiento del síndrome de abstinencia,

ya que, por su escaso paso a través de la placenta y a la capacidad metabólica de la misma, presenta una menor incidencia de síndrome de abstinencia neonatal (Nanovskaya *et al*, 2002; Comer *et al*, 2004; Kakko *et al*, 2008).

La buprenorfina se excreta en la leche materna; sin embargo, la cantidad de opioide que pasa al neonato es mínima, por lo que no se contraindica su utilización si ésta es imprescindible (Jones *et al*, 2008).

1.9.3.9. ADMINISTRACIÓN EN NIÑOS Y ANCIANOS

La buprenorfina ha sido empleada en niños para tratamiento del dolor, incluso postoperatorio, habiéndose mostrado eficaz y segura independientemente de la vía de administración (Maunuksela *et al*, 1988). La formulación transdérmica se presenta como un analgésico ideal para edades pediátricas, al ser no invasiva, aunque su uso no está aceptado en pacientes menores de 18 años (Michel *et al*, 2011).

La buprenorfina ha demostrado que puede ser empleada para el tratamiento del dolor crónico de los pacientes ancianos, con una buena efectividad y un margen de seguridad suficiente (Vadivelu *et al*, 2008; Nasar *et al*, 1986).

1.9.3.10. CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES

En humanos la buprenorfina está contraindicada en las siguientes situaciones (Rull *et al*, 2006):

- hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes del parche.
- pacientes con importantes afecciones

del sistema respiratorio o miastenia gravis.

- en pacientes tratados activamente en los últimos 14 días con medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa.
- en los casos de delirium tremens.
- durante el embarazo y la lactancia.

No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años, por falta de estudios en esa franja de edad.

Ya hemos comentado antes que existen una serie de fármacos que pueden influir sobre el metabolismo de la buprenorfina al inducir (barbitúricos, dexametasona, rifampicina, carbamacepina, alcohol) o inhibir (diltiazem, inhibi-

dores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina o la paroxetina, espironolactona, cloranfenicol, ciprofloxacino, macrólidos como la eritromicina y la claritromicina, antimicóticos azólicos como el itraconazol, fluconazol o ketoconazol y los zumos de pomelo y carambola) la actividad de la enzima CYP3A4 (Stockley, 2004).

1.9.3.11. ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA. PAUTAS.

Como hemos señalado anteriormente, la buprenorfina transdérmica (TTS) es un candidato ideal para administración transdérmica por las siguientes razones:

- buena liposolubilidad e hidrosolubilidad, con un coeficiente de partición octanol/agua de 2,9.
- peso molecular bajo, inferior a 500 Dalton.
- elevada afinidad por los receptores, que compensa el lento inicio de acción (Cowan *et al*, 1977 (a)).
- duración de acción prolongada (Harcus *et al*, 1980).
- buena permeabilidad a través de la epidermis y capas más profundas.

El parche de buprenorfina presenta el fármaco incorporado dentro de la matriz, en la capa adhesiva, recubierta por una segunda capa adhesiva carente de fármaco y por una capa impermeable de recubrimiento; entre las dos capas adhesivas existe una lámina separadora de tereftalato de polietileno (PET). Con este sistema, la liberación del fármaco hacia la circulación sistémica es continua aunque se

produzcan roturas y/o lesiones en la matriz; además, como al fraccionar el parche con una tijera no se altera la liberación controlada del principio activo, esto permite administrar dosis bajas durante el ajuste inicial.

Los parches deben aplicarse sobre piel no irritada, en una zona lisa y exenta de pelo, cicatrices o lesiones, preferentemente en la parte superior de la espalda o en el pecho. En caso de existir vello, debe cortarse con una tijeras (no rasurarlo). Si el lugar de aplicación necesita lavarse, debe hacerse con agua sin jabón y secar la piel completamente antes de su colocación (Moll, 2008). El parche será presionado firmemente en el lugar de aplicación con la palma de la mano durante aproximadamente 30 segundos. Al reemplazar el parche, el nuevo será aplicado en un lugar diferente de la piel. Para poder poner un parche nuevo en la misma área de la piel, deberá esperarse al menos dos aplicaciones. Se debe tener precaución en los pacientes con fiebre o en situaciones de excesivo calor (sauna, infrarrojos), pues la misma puede incrementar la absorción del fármaco y ser causa de toxicidad (Rull *et al*, 2006).

La vía transdérmica para la administración de la buprenorfina evita el metabolismo hepático de primer paso, permite controlar la velocidad de liberación del medicamento de la matriz y proporciona concentraciones plasmáticas estables, evitando los picos y valles que caracterizan la administración por otras vías. La menor fluctuación de las concentraciones plasmáticas garantiza un alivio constante y duradero del dolor, lo que se traduce en una analgesia de mejor calidad y una reducción de los efectos adversos (Muriel *et al*, 2005). Este sistema permite alcanzar concentraciones plasmáticas analgésicas a partir de las primeras 24-72 horas de tratamiento; debido a que éstas se alcanzan en forma lenta, se debe mantener la pauta analgésica previa durante al menos las primeras 12-24 horas después de colocar el primer parche. La buprenorfina se libera en cantidades suficientes durante un periodo máximo de 96 horas, esto significa que para garantizar un alivio continuo del dolor el parche se debe cambiar al menos dos veces a la semana. Habitualmente se realiza el cambio tras 72 horas, pero recientes estudios demuestran que realizar el cambio al cuarto día no afecta la eficacia analgésica, ni la satisfacción del paciente (Likar *et al*, 2007; Kress, 2009). El estado de equilibrio se alcanza tras la aplicación del tercer parche, con posterioridad no se observan fluctuaciones en la concentración plasmática (Sorge *et al*, 2004).

Al igual que con otros opioides, el tratamiento debe iniciarse utilizando dosis bajas de buprenorfina, que se pueden incrementar hasta obtener el efecto deseado (por ejemplo medio

parche de 35 µg/h). Los pacientes deben controlarse después de 24 horas con el fin de evaluar la analgesia y la presencia e intensidad de efectos adversos. Si se presenta dolor intercurrente durante el tratamiento con buprenorfina transdérmica, se deben administrar como rescate otros fármacos analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos, e incluso opioides de acción inmediata y duración corta (Alford *et al*, 2006; Sorge, 2004). Si se constata que el paciente ha requerido frecuentes dosis analgésicas de rescate, es preferible aumentar la dosis de buprenorfina transdérmica, pasando a un parche completo de 35 µg/h, o administrando uno de mayor dosificación. Nunca se deberán aplicar más de dos parches simultáneamente, independientemente de su concentración.

Es importante señalar que en los casos de dolor crónico intenso (fundamentalmente dolor oncológico), en los que es necesario rotar opioides, la buprenorfina TTS es una buena opción a la morfina o al fentanilo TTS (Freye *et al*, 2007), ya que al realizar el cambio a dosis equipotentes de buprenorfina TTS, no se ha constatado la existencia de un periodo ventana entre el inicio de la acción de buprenorfina y la desaparición del efecto de los otros opioides (Mercadante *et al*, 2009); tampoco se ha observado un posible efecto antagonista de la buprenorfina que teóricamente podría reducir la analgesia o inducir síntomas de abstinencia (Kress, 2009). Al suspender el tratamiento con buprenorfina TTS se debe recordar que la disociación fármaco-receptor es muy lenta, por lo que su efecto persistirá varias horas después de

retirar el parche; por consiguiente, si el paciente se encuentra libre de dolor no se debe administrar un nuevo opioide durante las primeras 12-24 horas después de retirado el

parche (Sittl *et al*, 2005).

1.9.3.12. BUPRENORFINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO

La buprenorfina ha sido empleada por distintas vías para el control del dolor postoperatorio desde su comercialización en 1977 en el Reino Unido y en 1981 en Estados Unidos. Los primeros estudios con buprenorfina por vía parenteral mostraron que era un potente analgésico, de tal forma que 0,3 mg del fármaco eran equivalentes a 10 mg de morfina en pacientes sin dependencia a opioides .

La utilización del fármaco vía epidural ha sido empleada con éxito en cirugía cardíaca (Mehta *et al*, 1999), obstétrica (Ipe *et al*, 2010) y abdominal y de miembros inferiores (Kamal *et al*, 1995); sin embargo, por su elevada liposolubilidad se ha recomendado la localización metámerica del catéter epidural cuando se emplea por dicha vía (Vadivelu *et al*, 2010).

La buprenorfina también ha mostrado su eficacia por vía subaracnoidea, prolongando el periodo libre de dolor en mujeres sometidas a cesáreas bajo anestesia intradural (Celleno *et al*, 1989; Ipe *et al*, 2010).

La buprenorfina se ha usado de forma eficaz por vía sublingual como único agente analgésico en pacientes sometidos a colecistectomía (Witjes *et al*, 1992).

En pacientes con malos accesos venosos, el empleo de buprenorfina por vía subcutánea

o intramuscular puede tener cierta utilidad; además ha mostrado ser un método analgésico eficaz en pacientes sometidos a cirugía de fusión de columna lumbar (Kawamata *et al*, 2005).

La buprenorfina por vía intraarticular parece disminuir los requerimientos de analgesia tras artroscopia de rodilla y es igual de eficaz que la bupivacaina intraarticular (Varrassi *et al*, 1999).

También se ha empleado como complemento de los anestésicos locales en bloqueos de troncos nerviosos para prolongar los efectos de la analgesia en pacientes sometidos a cirugía traumatológica (Candido *et al*, 2002; Candido *et al*, 2010).

Finalmente, la vía transdérmica ha sido empleada como tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía cardíaca, y su empleo se ha asociado con un menor deterioro de la función respiratoria postoperatoria en comparación con la analgesia proporcionada por antiinflamatorios no esteroideos (Eremenko *et al*, 2006).

1.10. ESTUDIOS GENÉTICOS

1.10.1. FARMACOGENÉTICA. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Uno de los grandes problemas al que se enfrenta la *Farmacología Clínica* es la gran variabilidad interindividual que existe en la respuesta a los medicamentos. En las últimas décadas, el enorme desarrollo de la *Biología Molecular* y el mejor conocimiento del genoma humano ha permitido el desarrollo de la *Farmacogenética*, que es la ciencia que se ocupa del estudio de los factores genéticos que influyen en la variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica, tanto en la eficacia como en la tolerancia. El primer relato escrito en relación con la *Farmacogenética* data del año 510 a.C., cuando Pitágoras observó que la ingesta de habas producía en algunos individuos una reacción potencialmente fatal, la cual con el tiempo se reconoció que se trataba de una anemia hemolítica ocasionada por el déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Fue Arno Motulski en 1957 quién primero documentó el concepto de que los defectos heredados en el metabolismo de fármacos podían explicar las diferencias individuales en la respuesta a medicamentos; posteriormente Friedrich Vogel fue el primero que propuso el término *Farmacogenética* en el año 1958, y, en 1962, Werner Kalow escribió la primera monografía sobre el tema, por lo que fue considerado como el padre de la *Farmacogenética* moderna.

Gracias a la publicación de la secuencia completa del genoma humano se sabe que el 99,9 % de nuestros 3 billones de nucleótidos

son idénticos en dos individuos cualesquiera, y que el restante 0,1 % es la responsable de la mayoría de las diferencias que existen entre los individuos. Esta variación común se denomina *polimorfismo*, definido como la coexistencia de genomas que muestran variaciones alélicas en la población; así, los polimorfismos de genes específicos explican la variabilidad en la respuesta farmacológica. Se habla de *polimorfismo genético* cuando existe una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población y esta aparece con una frecuencia superior al 1 % (Meyer, 1991). Dentro de estas variaciones se incluyen los polimorfismos de un sólo nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphism* o SNP), inserciones o deleciones que pueden incluir el gen completo, y repeticiones. La forma más común de todas es la sustitución de una base o SNP (*Figura 12*).

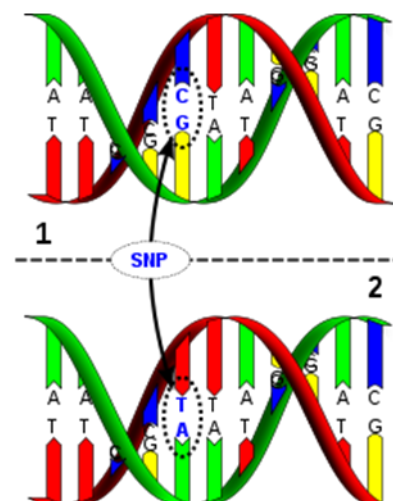


Figura 12. Polimorfismo de un sólo nucleótido. (Tomado de Wikipedia, 2011).

Los alelos se clasifican en *principal*, también llamado *normal*, *salvaje* o *silvestre*, y *raro* o *mutante*, en función de la frecuencia con la cual se observan en las poblaciones. Debido a que el ser humano es diploide, un individuo puede tener uno de los tres posibles genotipos dependiendo de los alelos: homocigoto para el alelo más frecuente, heterocigoto, u homocigoto para el alelo menos frecuente. Los SNP constituyen hasta el 90% de todas las variaciones genómicas humanas, y aparecen cada 1300 bases en promedio. Dos tercios de los SNP corresponden a la sustitución de una citosina (C) por una timina (T). Estas variaciones en la secuencia del ADN pueden afectar a la respuesta de los individuos a enfermedades o fármacos. Los SNP que se localicen dentro de una secuencia codificante pueden modificar o no la cadena de aminoácidos que producen,

1.10.2. FARMACOGENÉTICA DEL DOLOR

Uno de los retos más apasionantes de la ciencia actual es adentrarse en el sustrato molecular y genético que subyace a la individualidad. La investigación del porqué los individuos responden de forma diferente a los medicamentos y en qué medida la variabilidad genética es responsable de las diferencias interindividuales observadas en la eficacia terapéutica y en la aparición de efectos adversos, es el objetivo de la *Farmacogenética*. Un reciente meta-análisis realizado en EE.UU. sugiere que un 6,7 % de los pacientes hospitalizados sufren reacciones adversas graves a medicamentos y el 0,32 % fatales (Lazarou *et al*, 1998), de ahí

así hablamos de *SNP no-sinónimos* en los primeros y *SNP sinónimo* o *mutación silenciosa* en los segundos (Duan *et al*, 2003). Asimismo, existen variaciones que pueden estar asociadas con alguna enfermedad o susceptibilidad a ésta, localizándose en la región promotora del gen, con influencia sobre la actividad transcripcional del gen (modulando la unión de factores de transcripción), en intrones (modulando la estabilidad de la proteína), en regiones de "splicing" (regiones de eliminación de intrones y unión de exones) o en regiones intragénicas (Betticher *et al*, 1995). Debido a que los SNP no cambian mucho de una generación a otra, es sencillo seguir su evolución en estudios de poblaciones. También se utilizan en algunos tipos de pruebas genéticas y su estudio es de gran utilidad para la investigación médica en el desarrollo de fármacos.

la importancia de intentar mejorar la efectividad de los fármacos y de reducir sus efectos secundarios.

Aunque existen muchos factores no genéticos que influyen en los efectos farmacológicos como son el medio ambiente, el estilo de vida (consumo de tóxicos como el alcohol y el tabaco y la dieta), la edad, el sexo, la función de órganos, los tratamientos concomitantes, las interacciones farmacológicas y la propia naturaleza de la enfermedad, existen en la actualidad numerosos ejemplos donde las diferencias interindividuales en la respuesta a los medicamentos se deben a variaciones en la secuencia

de los genes que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos, transportadores de los mismos o dianas farmacológicas. Las mutaciones en el código genético pueden afectar la actividad de las enzimas que intervienen en el metabolismo de fármacos y dar lugar a variantes enzimáticas con una actividad mayor, menor o sin actividad (mutaciones funcionales) (Hasler *et al*, 1999) (**Figura 13**). Un ejemplo de esto es la existencia de polimorfismos que alteran la capacidad metabólica frente a algunos fármacos con ventana terapéutica estrecha y dar lugar a una respuesta farmacológica exagerada como se ha descrito para la variante CYP2C9*3 en relación con la ingesta de warfarina (Takahashi *et al*, 1998).

Actualmente se estima que la genética es responsable de grandes diferencias en la respuesta farmacológica y que puede representar entre un 20 y un 95 % de la variabilidad en la disposición, en el efecto de los fármacos y en su toxicidad (Tabarés *et al*, 2004).

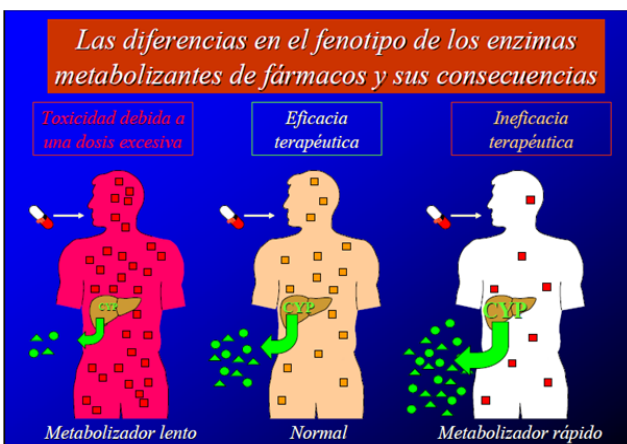


Figura 13. Efectos funcionales de los polimorfismos (Tomado de Castell, 2010).

Del mismo modo que con otros fármacos, la existencia de polimorfismos genéticos puede condicionar la acción de los fármacos opioides. Varios mecanismos genéticos han sido propuestos como posibles candidatos a modificar la respuesta a los mismos (Lötsch *et al*, 2004) (**Figura 14**). Entre estos podemos citar:

A. *Cambios farmacogenéticos en la biotransformación de opioides.* El metabolismo de los opioides está estrechamente relacionado con su estructura química y se realiza fundamentalmente a través de tres mecanismos: O-desalquilación (O-desmetilación), catalizada por el CYP2D6; N-desmetilación, catalizada por el CYP3A4; y 6-cetorreducción, catalizada por varias enzimas como la carbonil reductasa, aldehído reductasa y dihidrodiol deshidrogenasa. Los polimorfismos de los genes que codifican estas enzimas pueden influir en el metabolismo de los opioides:

A.1. *Polimorfismos del gen CYP2D6.* Este gen cataliza la biotransformación de varios opiáceos como la codeína, oxycodona y dextropropoxifeno. De los 43 alelos del gen CYP2D6, los alelos CYP2D6*3 (A2549del), CYP2D6*4 (1846G>A), CYP2D6*5 (delección del gen), CYP2D6*6 (T1707del) y CYP2D6*7 (2935A>C) aparecen en la mayoría de los caucásicos metabolizadores lentos (Murphy *et al*, 2000), mientras que el CYP2D6*10 se relaciona en población chino-asiática con una disminución de actividad del enzima (Johansson *et al*, 1994). Una dis-

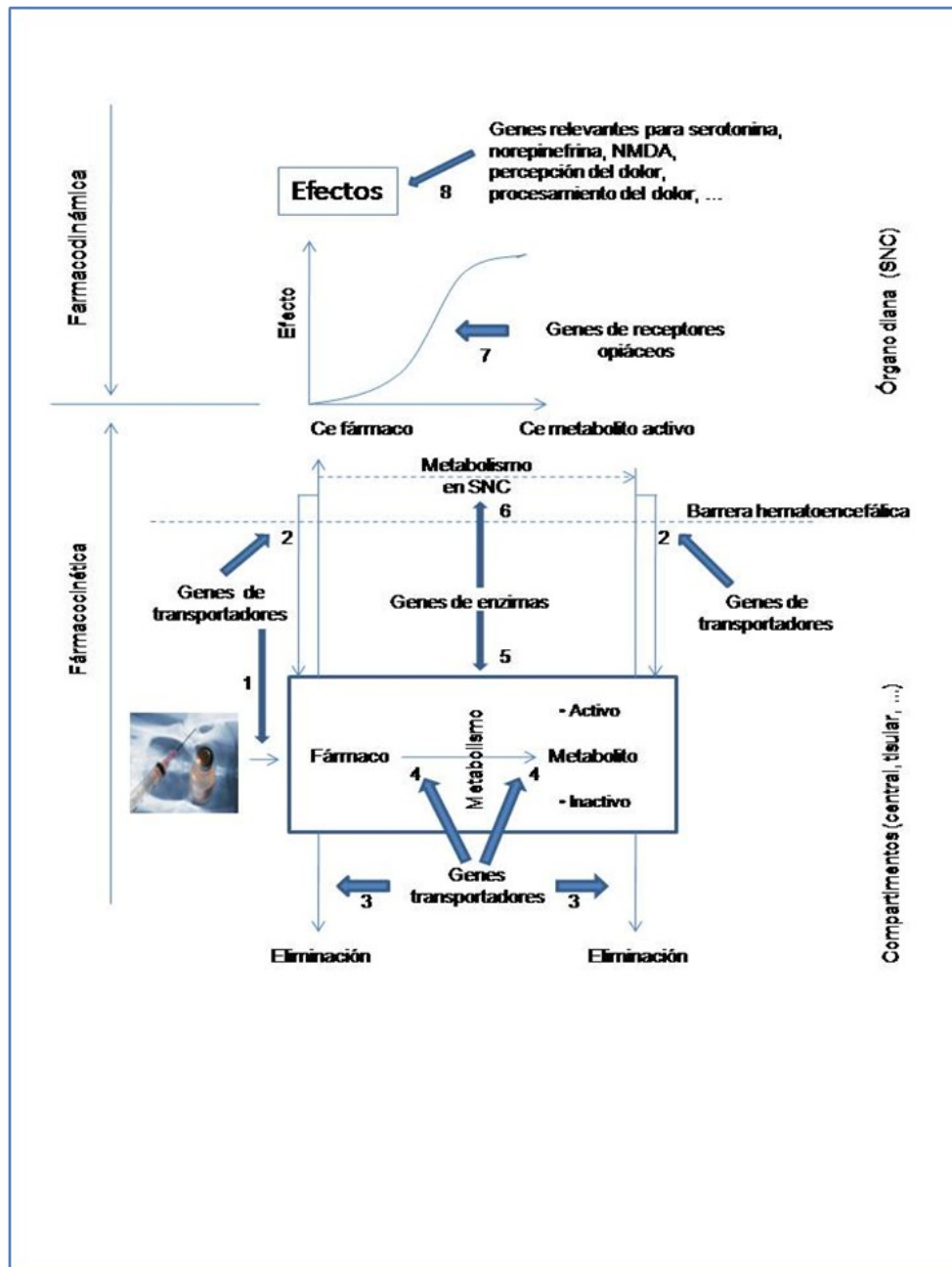


Figura 14. Posibles moduladores farmacogenéticos de los opioides. La farmacogenética puede afectar primariamente la farmacocinética del opiáceo (parte inferior del esquema) o su farmacodinamia (parte superior). Los polimorfismos genéticos que afectan la función de los transportadores de membrana, tales como la glicoproteína P, modifican la biodisponibilidad (1), la distribución al SNC (2) y la eliminación (3) del opiáceo, y puede influenciar incluso el metabolismo del opiáceo al modular tanto la captación del fármaco por las células u órganos metabolizadores como la eliminación de los metabolitos de las estructuras donde se han formado (4). Los polimorfismos de enzimas sistémicas afectan la formación sistémica (5) o local (6) de metabolitos activos, o el aclaramiento de los opioides en general. Los polimorfismos de los receptores opioides afectan la farmacodinamia del fármaco (7). Por último, los polimorfismos genéticos que afectan al receptor de la serotonina, norepinefrina o transportadores pueden afectar la actividad del tramadol o de otros opioides (8), junto con otros genes relevantes en dolor. En esta figura no se incluyen posibles mecanismos vinculados con la acción periférica de los opioides. Ce= concentración del fármaco en el órgano diana; SNC= sistema nervioso central; NMDA: N-metil-D-arpartato. (Modificado de Lötsch *et al*, 2004) .

minución o ausencia de la función enzimática acontece cuando los dos alelos codifican un CYP2D6 disfuncionante. Esta situación aparece en un 7 % de la población caucasiana y en el 1-2 % de los individuos chinos o japoneses (Bertilsson *et al*, 1993). La duplicación del gen CYP2D6 (Johansson *et al*, 1993) y algunos SNP, como el CYP2D6*35 (31G>A) se asocian a un aumento de la actividad metabolizadora (metabolizadores ultrarrápidos) (Lovlie *et al*, 2001). Dado que la acción analgésica de la codeína se debe a su O-desmetilación hacia morfina, su administración a individuos con fenotipo metabolizador lento o en situaciones donde el CYP2D6 es inhibido puede resultar carente de acción analgésica (Chen *et al*, 1988). Por otro lado, se ha descrito un incremento de efectos adversos tras la administración de codeína en pacientes metabolizadores ultrarrápidos (Dalen *et al*, 1997).

A.2. Polimorfismos del gen CYP3A4. Este gen interviene en el metabolismo de opioides como la metadona, la buprenorfina, el fentanilo y el alfentanilo. El metabolismo de la metadona se realiza fundamentalmente a través del CYP3A4; la administración concomitante de ritonavir en pacientes con VIH tratados con metadona desencadena la aparición de

un síndrome de abstinencia en los mismos (Geletko *et al*, 2000); por esta razón se ha sugerido que los polimorfismos de este gen podrían influenciar la respuesta a opioides.

A.3. Polimorfismos de las uridindifosfatoglucoroniltransferasas (UGTs). La conjugación con ácido glucurónico mediada por la UGT2B7 es un mecanismo de biotransformación de varios opioides como la morfina, codeína, naloxona, nalbufina y buprenorfina. Un ejemplo de este tipo de modulación es la observación de una tasa 10 veces mayor de conjugación "in vitro" de la buprenorfina con la isoforma UGT2B7 Tyr268 en comparación con la isoforma His268 (Coffman *et al*, 1998).

B. Cambios farmacogenéticos en la distribución de opiáceos:

B.1. Alteraciones de los genes de glicoproteína P o ABCB1 (ABCB=adenosine triphosphate binding cassette transporter subfamily B) o de la MDR1 (multidrug resistance protein 1). La importancia de la glicoproteína P en la distribución de los fármacos opioides ha sido demostrada con ratones deplecionados de la misma, en los cuales se observó un aumento de la acción antinociceptiva de morfina y otros opioides en comparación con ratones con *alelo silvestre* (Thompson *et al*, 2000). Entre las mutaciones del gen MDR1, varios SNP se han propuesto por sus posibles con-

secuencias fenotípicas: el polimorfismo 3435C>T (Schwab *et al*, 2003), el 2677G>T(A) o la combinación de ambos, esta última muy frecuente pues aparece hasta en un 60% de individuos de la raza caucasiana (Kim *et al*, 2001).

B.2. *Polimorfismos en los genes que codifican proteínas transportadoras como las multidrug resistance proteins (MRP) tipos 1, 2 y 3.* Estos transportadores se han encontrado en localizaciones relevantes en la distribución de los fármacos opioides como el riñón y la barrera hematoencefálica. El hallazgo de que el probenecid, un inhibidor de tales transportadores, incrementa el efecto antinociceptivo de la morfina en ratas sugiere que los polimorfismos de los genes que codifican dichos transportadores pueden alterar la respuesta a los opioides (Morin *et al*, 1983).

B.3. *Polimorfismos en los genes que codifican proteínas transportadoras de aniones orgánicos (organic anion transporters u OAT tipos 1 y 3) y transportadores de aniones orgánicos polipéptidicos (organic anion transporter polypeptides u OATP tipos 1 y 2)* (Lida *et al*, 2001).

C. *Mutaciones del gen del receptor opioide μ (OPRM1).* Un polimorfismo poco frecuente (<1 %) es el 802T>C SNP que resulta en un cambio Ser268Pro que afecta a la región intracelular del receptor y ocasiona una desensibilización del mismo y una disminución del acoplamiento a proteína G (Koch *et al*,

2000). Otro polimorfismo como el SNP 118A>G resulta en un cambio Asn40Asp que afecta a la región extracelular del receptor y ocasiona un aumento de la unión al receptor μ y una disminución de la actividad opioide (Bond *et al*, 1998).

D. *Genética y acción no opioide de los opioides.* Algunos fármacos como el tramadol desarrollan parte de su acción analgésica a través de receptores no opioides. Así, se ha postulado que polimorfismos de los genes que codifican los receptores de la serotonina o de sus transportadores, de los enzimas responsables del metabolismo de neurotransmisores como la catecol-O-metiltransferasa o la monoaminooxidasa, mutaciones de los α -adrenoceptores o de los transportadores de noradrenalina pueden influenciar la analgesia producida por dicho fármaco.

E. *Otros factores:*

E.1. *Mutaciones en la proteína G.*

E.2. *Mutaciones en la proteinkinasa A.*

E.3. *Mutaciones en los transportadores de glutamina y dopamina.*

E.3. *Factores relacionados con la raza y el sexo.* El hallazgo de que los pacientes caucásicos muestran mayores requerimientos de morfina que los afroasiáticos o que los agonistas κ y μ tengan mayor efecto en mujeres sugiere la existencia de algún factor genético implicado.

Teniendo en cuenta que las variantes genéticas más comunes presentan una frecuencia del 10-50%, que cada paciente presenta varios

polimorfismos simultáneamente, que cada polimorfismo de manera independiente puede influir en el fenotipo de cada paciente de manera sinérgica o antagonística con los demás polimorfismos (Lötsch *et al*, 2009), que existen factores no genéticos (Fillingim *et al*, 2005), étnicos (Greenwald *et al*, 1991), sexuales (Berkley *et al*, 1997), familiares (Violon *et al*, 1984) y

socio-culturales (Neaves *et al*, 2008) que influyen el fenotipo, y que actualmente sólo conocemos una pequeña proporción de los genes que influyen la percepción y el tratamiento del dolor, resulta difícil determinar la funcionalidad real de cada polimorfismo sobre el fenotipo del paciente, lo que dificulta la interpretación de este tipo de estudios.

1.11. GENES ESTUDIADOS

1.11.1. CYP3A4

El citocromo P450 es una enorme y diversa superfamilia de unas 1000 hemoproteínas encontradas en procariontas y eucariotas con actividad enzimática (mono-oxigenasas) (**Figura 15**).

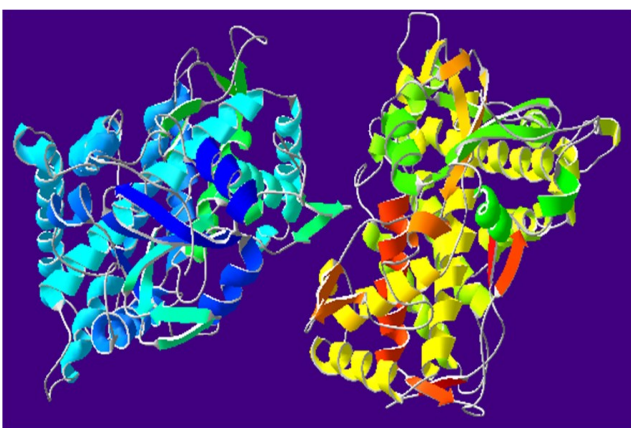


Figura 15. Citocromo P450. (Tomado de Wikipedia, 2011).

El ser humano tiene 57 genes y más de 59 pseudogenes agrupados en 18 familias y 43 subfamilias que codifican otras tantas hemoproteínas que juegan un papel crucial en reacciones catalíticas (**Figura 16**) utilizando un amplio

rango de compuestos exógenos (fármacos) y endógenos (colesterol, esteroides y lípidos) como sustratos de sus reacciones, y que se encuentran en diversos tejidos del organismo, fundamentalmente el hígado (Nelson *et al*, 1999).

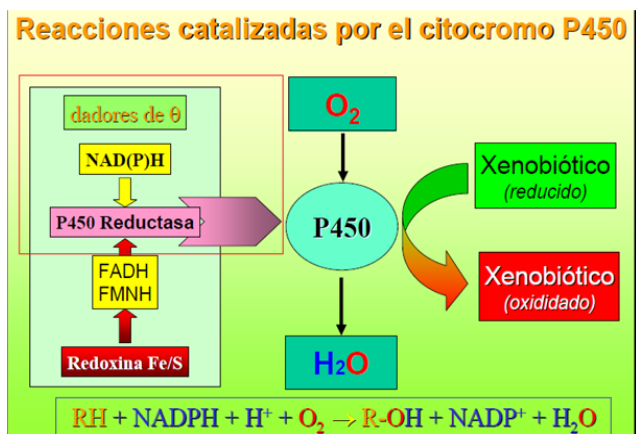


Figura 16. Reacciones catalizadas por el citocromo P450 (Tomado de Castell, 2010).

Fue identificado por Klingerber y Garfinkel en 1958 (Klingerberg, 1958; Garfinkel, 1958) como un pigmento unido a la membrana de los hepatocitos, con un pico de absorción de la luz

a los 450 nanómetros y, posteriormente, Omura y Sato en 1964 sugirieron el nombre de *citocromo P450* (Omura *et al*, 1964).

En la actualidad existe una base de datos con más de 11500 polimorfismos del complejo CYP descritos (Nelson, 2009). Los polimorfismos de las enzimas del citocromo P450 pueden afectar el metabolismo y la eficacia de diversos medicamentos, entre ellos de los opioides, como ha sido demostrado en mujeres histerectomizadas analgesiadas con fentanilo (Zhang *et al*, 2010). Del mismo modo la actividad de estas enzimas se ve afectada por múltiples fármacos como ya hemos comentado anteriormente.

La principal enzima responsable del metabolismo de la buprenorfina ha sido identificado como la P450, fundamentalmente la isoforma CYP 3A4, y en menor medida por las isoformas 3A5, 3A7, 2C8, 2D6, 2C18 y 2C19 (Moody, 2002; Kobayashi *et al*, 1998). Esta enzima constituye un 20-40% de todos los CYP hepáticos e interviene en el metabolismo de al menos

el 50 % de los fármacos empleados actualmente, Presenta un polimorfismo en la posición 290, con cambio de adenina por guanina en la región promotora 5', que se asocia con una menor expresión y actividad de la enzima (Sata *et al*, 2000). Esta menor actividad enzimática se ha asociado con una disminución del aclaramiento de algunos fármacos como el midazolam (Wandel *et al*, 2000), fármacos antitumorales (Ekhardt *et al*, 2009), y de opioides como el fentanilo (Jin *et al*, 2005).

Tanto la buprenorfina como su metabolito, la norbuprenorfina, son inhibidores de las enzimas CYP2D6 y CYP3A4, aunque a dosis terapéuticas este efecto no tiene implicaciones para la clínica (Umehara *et al*, 2003; Zhang *et al*, 2003).

El gen que codifica el CYP3A4 forma parte de un conglomerado de genes que codifica el citocromo P450 localizado en el cromosoma 7q21.1. (**Figura 17**).



Figura 17. Localización del gen CYP3A4 en el cromosoma 7. (Tomado de GeneCards V3, 2011)

1.11.2. CYP2D6

El citocromo P450 2D6, debrisoquina/esparteina 4-hidroxilasa, codificado por el gen CYP2D6, está implicado en el metabolismo de, al menos, el 25% de los fármacos. El gen que

codifica el CYP2D6 se localiza en el cromosoma 22 (22q13.1), consta de 9 exones y 8 intrones contenidos en 5 Kb de DNA genómico que codifican un ARNm de 1665 pb y se traducen

en una proteína de 55.8 kDa (**Figura 18**). Se conocen al menos 43 alelos y se han identificado unas 55 variantes genéticas. Los polimorfismos encontrados en el gen CYP2D6 definen varias clases de individuos en la población: el metabolizador lento o pobre (PM), el metaboli-

zador normal y un grupo de metabolizadores ultrarrápidos, debiéndose este último a la presencia de dos o más alelos CYP2D6 funcionalmente activos lo que da lugar a la expresión de una mayor concentración de enzima. (Bertilsson *et al*, 1993).

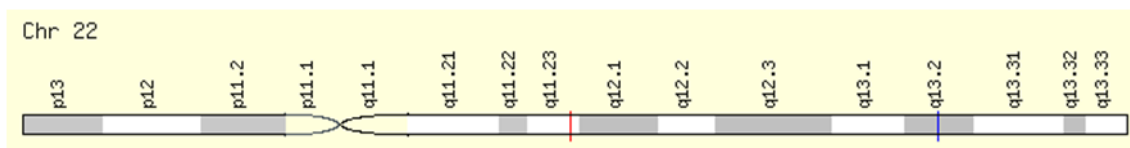


Figura 18. Localización del gen CYP2D6 en el cromosoma 22. (Tomado de GeneCards V3, 2011).

1.11.3. UGT2B7

La UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) es una enzima de fase II que se localiza fundamentalmente en el retículo endoplasmático de los hepatocitos, pero también en células del intestino, riñón, pulmón, ovario, próstata y glándula mamaria (Tukey *et al*, 2000) (**Figura 19**). La UGT humana presenta dos familias: UGT1 y UGT2 (Maruo *et al*, 2005) La primera, UGT1, cataliza la conjugación de una variedad de fenoles xenobióticos y de la bilirrubina. La UGT2 cataliza fundamentalmente la glucuronidación de los esteroides y ácidos biliares, además de diversos fármacos, convirtiéndolos en moléculas más hidrofílicas lo que favorece la eliminación renal o biliar.

La enzima UGT2B7 es codificada por un gen localizado en el cromosoma 4q13 (Riedy *et al*, 2000) (**Figura 20**). Este gen presenta varios polimorfismos que han sido descritos en la

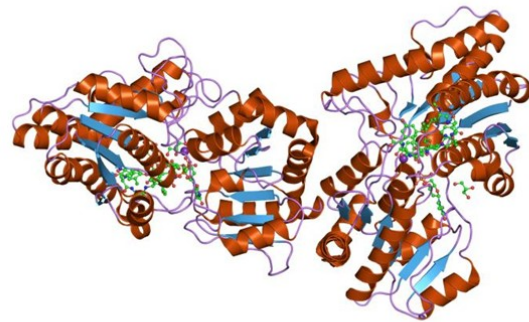


Figura 19. UDP-glucuroniltransferasa. (Tomado de Wikipedia, 2011).

literatura (Bhasker *et al*, 2009; Innocenti *et al*, 2008; Holthe *et al*, 2003; Maruo *et al*, 2005), y que son variables entre las diferentes etnias (Saito *et al*, 2006; Mehlotra *et al*, 2007).

La actividad de esta enzima puede ser alterada con la administración concomitante de otros fármacos, como el diclofenaco (Tighe *et*

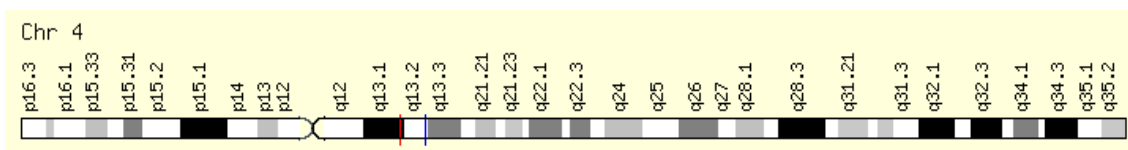


Figura 20. Localización del gen UGT2B7 en el cromosoma 4. (Tomado de GeneCards V3, 2011).

al, 1999), los antidepresivos tricíclicos (la amitriptilina y la clomipramina) (Wahlström *et al*, 1994), el tamoxifeno, el tacrólimus, las benzodiazepinas, y el ketoconazol (Takeda *et al*, 2006).

Inicialmente los estudios genéticos se centraron en el metabolismo de los diferentes opioides (Evans *et al*, 2003), como es el caso de la morfina, metabolizada en el hígado a morfina-6-glucurónido (M6G) y a morfina-3-glucurónido (M3G) mayoritariamente por la UGT2B7 (Milne *et al*, 1996; Coffman *et al*, 1997; Coller *et al*, 2009). La M6G ha demostrado ser un potente analgésico, potenciando las propiedades de la morfina (Christrup, 1997), sin embargo la M3G contrarresta la acción de la morfina y la M6G (Smith *et al*, 1990; Christrup, 1997) y es la responsable de la aparición de los efectos secundarios tras la administración de morfina a altas dosis (hiperalgesia, aparición de mioclonias, etc.).

Los polimorfismos del gen UGT2B7 se aso-

cian con alteraciones de las concentraciones plasmáticas de los opioides y de sus metabolitos (Innocenti *et al*, 2008), aunque según señalan algunos autores no sólo estos polimorfismos serían los responsables de la variabilidad en el metabolismo de los opioides (Holthe *et al*, 2003). Uno de estos polimorfismos, en el nucleótido 802 (c.802 C>T) es responsable de una modificación en la secuencia de aminoácidos (posición 268 histidina por tirosina), que altera la función de la proteína, aumentando diez veces su actividad *in vitro* con la consecuente variación de la respuesta al tratamiento con morfina (Coffman *et al*, 1997). Estudios recientes muestran que los portadores de este polimorfismo presentan una velocidad máxima (V_{max}) de glucoronización 1,7 veces mayor que los portadores del alelo *salvaje* (Rouguieg *et al*, 2010).

1.11.4. OPRM1

Los receptores opioides fueron descritos por primera vez en 1976 por Martin (Martin *et al*, 1976).

Los receptores opioides μ son el principal objetivo de la acción de los analgésicos opioi-

des (Matthes *et al*, 1996); producen una analgesia profunda, pudiendo provocar euforia, depresión respiratoria, dependencia física y bradicardia. Se localizan pre y post-sinápticamente (Olive *et al*, 1997) en la región de la sustancia

gris periacueductal y superficialmente en las astas de los cordones posteriores de la médula espinal (específicamente en la sustancia gelatinosa de Rolando) (Abbadie *et al*, 2001), aunque también se encuentran en el bulbo olfativo, el núcleo accumbens, en el cortex cerebral (Lewis *et al*, 1983), y en los núcleos amígdalinos y del tracto solitario (Pickel *et al*, 1999); finalmente se ubican fuera del sistema nervioso central en las terminaciones nerviosas de la piel (Ständer *et al*, 2002) y del tracto intestinal, por lo que los agonistas μ provocan una inhibición del peristaltismo, condicionando estreñimiento (DeHaven-Hudkins *et al*, 2008).

El gen OPRM1 que codifica el receptor opioide μ , localizado en el cromosoma 6q24-q25 (Pan *et al*, 2005) (**Figura 21 y 22**), presenta más de 1700 polimorfismos recogidos en la base de datos NCBI SNP (Sherry *et al*, 2001), y aunque algunos de ellos presentan frecuencias mayores al 5% de la población, sus implicaciones clínicas son escasas o nulas (Uhl *et al*, 1999; Lötsch *et al*, 2006), salvo el polimorfismo 118A>G, que codifica un receptor tres veces más activo (Shabalina *et al*, 2009). Este polimorfismo modifica los efectos de la morfina y sus derivados, ya que los homocigotos para

el alelo G en el nucleótido 118, que presentan asparagina en lugar de ácido aspártico en la posición 40 de la proteína en el exón 1 (Bergen *et al*, 1997), tienen una delección de un sitio de glicosilación extracelular, lo que condiciona una menor expresión del receptor opioide (Zhang *et al*, 2005) o de su señal (Oertel *et al*, 2009). Diversos trabajos han concluido que estos pacientes requieren mayores dosis de morfina para conseguir el efecto analgésico, tanto en estudios experimentales (Beyer *et al*, 2004; Oertel *et al*, 2006) como clínicos (Chou *et al*, 2006; Campa *et al*, 2008; Hayashida *et al*, 2008) sin que éstas dosis provoquen más efectos adversos (náuseas, vómitos y depresión respiratoria) (Oertel *et al*, 2006), sin implicaciones para el abuso de drogas (Arias *et al*, 2006) y con efectos protectores frente a la toxicidad por metabolitos de la morfina-6-glucurónido (Lötsch *et al*, 2002).

Otro gen que se ha señalado como potencial fuente de alteraciones en la respuesta a opioides ha sido el polimorfismo OPRM1 1443 A>T (rs540825) situado en el exón X del receptor μ , que resulta en una sustitución de histidina por glicina en la posición 402 de la proteína, en la región intracelular de una variante del re-

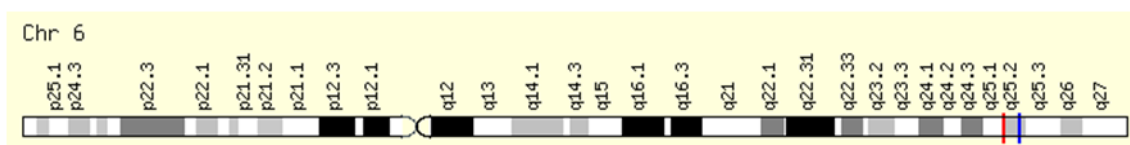


Figura 21. Localización del gen OPRM1 en el cromosoma 6. (Tomado de GeneCards V3, 2011).

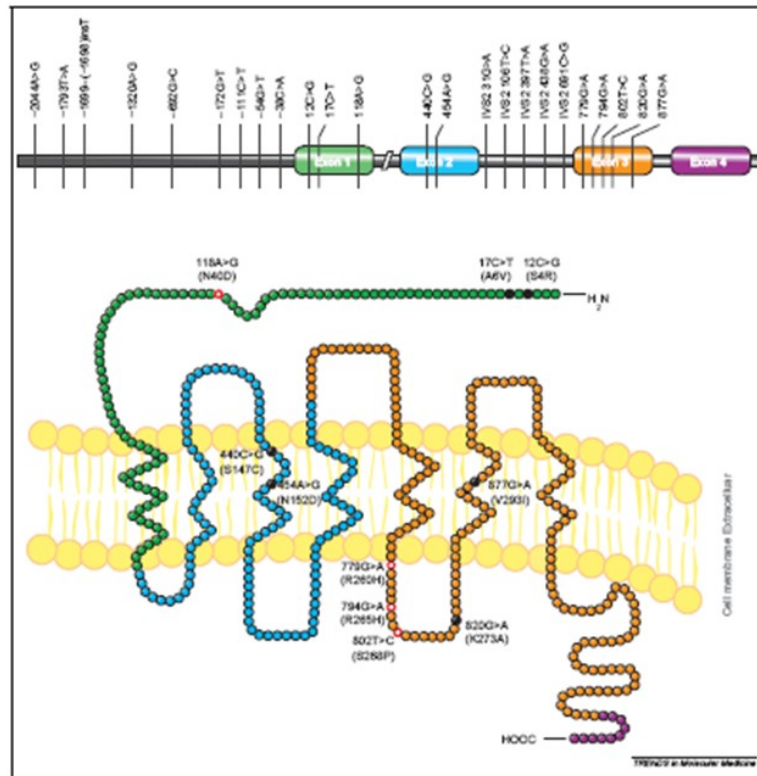


Figura 22. Estructura del gen y del receptor μ . (Tomado de Lötsch, 2002).

ceptor llamada MOR-1X (Pan *et al*, 2003; Garrick *et al*, 2010; Shabalina *et al*, 2009) (**Figura 23**). Un estudio reciente ha mostrado que los pacientes con este polimorfismo muestran una mejor respuesta al tratamiento antidepresivo del citalopram (Garrick *et al*, 2010).

Sin embargo, en relación con este polimorfismo, algunos autores no han encontrado diferencias en las puntuaciones del dolor (Shabalina *et al*, 2009) ni una mayor incidencia de dependencia a opioides (Smith *et al*, 2005).

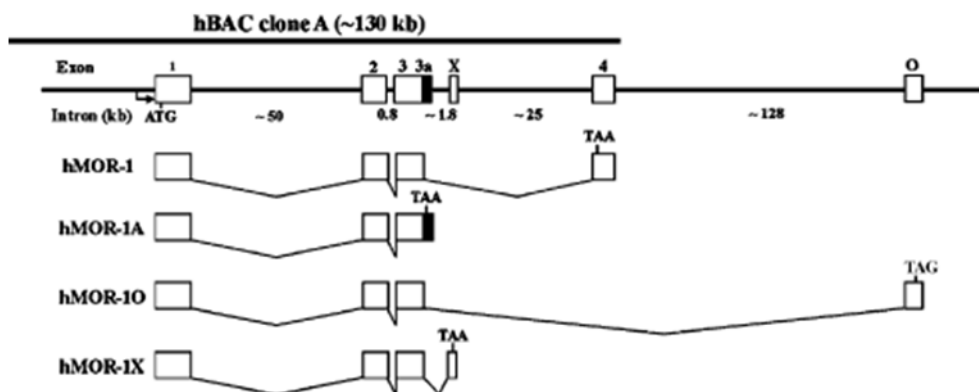


Figura 23. Esquema de la estructura del gen OPRM1 y de la variante MOR-1X. (Tomado de Pan *et al*, 2003)

1.11.5. OPRK1

El receptor OPRK1 es un tipo de receptor opioide que tiene a la dinorfina como ligando endógeno y se encuentra ampliamente distribuido por el cerebro y la sustancia gelatinosa de la médula espinal (Mansour *et al*, 1995). El gen del receptor OPRK1 se localiza en el cromosoma 8q11.2, contiene 22 kb y contiene 4 exones y 3 intrones (Yuferov *et al*, 2004) (**Figura 24**).

Algunos autores han encontrado que el SNP 36G>T, localizado en el exon 2 se aso-

ciaba con adicción a opiáceos (Yuferov *et al*, 2004). Posteriormente Loh *et al* no han encontrado que los SNP 36G>T, 459C>T y 843A>G (T>C) (rs702764) se asociaran con alcoholismo en 307 pacientes taiwaneses (Loh *et al*, 2004). Por último, algunos autores han estudiado una posible influencia del SNP 36G>T sobre la sensibilidad al dolor en mujeres, sin que se haya encontrado ningún tipo de asociación (Huang *et al*, 2008).



Figura 24. Localización del gen OPRK1 en el cromosoma 8. (Tomado de GeneCards V3, 2011).

2. OBJETIVOS

Como hemos visto anteriormente se han descrito una serie de mecanismos que “potencialmente” pueden modificar la farmacocinética o farmacodinamia de los fármacos opiáceos y de esta forma influir en su eficacia e incidencia de efectos adversos.

En este trabajo nos planteamos como *objetivo principal* analizar el grado de analgesia obtenido con la buprenorfina transdérmica en pacientes sometidos a toracotomía.

Para este fin nos hemos planteado los siguientes *objetivos específicos*:

- Valorar la prevalencia de los polimorfismos de algunos genes que codifican enzimas que intervienen en el metabolismo de la buprenorfina o en los receptores opioides:
 - Polimorfismo 290A>G SNP del gen CYP3A4 (CYP3A4*1B).
 - Polimorfismo 1934G>A SNP del gen CYP2D6 (CYP2D6*4).
 - Polimorfismos 802C>T SNP del gen UGT2B7 (UGT2B7*1).
 - Polimorfismo 118A>G SNP del gen OPRM1.
 - Polimorfismo 402A>T SNP del gen OPRM1.
 - Polimorfismo 843A>G SNP del gen OPRK1.
- Valorar la influencia de dichos polimorfismos en el grado de analgesia
- Valorar la influencia de dichos polimorfismos en la aparición de efectos adversos.
- Valorar la influencia de los polimorfismos en la estancia de los pacientes.

3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE PACIENTES

Se diseñó un estudio con carácter prospectivo para analizar la calidad de la analgesia alcanzada con los pacientes operados en cirugía torácica entre el 1 de Octubre de 2004 y el 1 de Octubre de 2006. El estudio fue aprobado previamente por el Comité Ético del Hospital Universitario de Salamanca (**Anexo 1**).

Se consideraron inicialmente como sujetos susceptibles de entrar en el estudio todos aquellos pacientes que cumplieron todos estos requisitos:

- estado físico según la escala de la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) igual o inferior a III.
- ser mayor de edad.
- haber dado su consentimiento por escrito después de haber sido informado, tanto de forma verbal como escrita, mediante el documento de consentimiento avalado por la Comisión de Ética del Hospital Universitario de Salamanca (**Anexos 2 y 3**).
- cirugía programada de resección pulmonar mediante toracotomía axilar o posterior sin sección muscular ni resección costal.
- presencia de catéter epidural torácico entre los niveles T2 y T6 durante la cirugía y durante los dos primeros días del postoperatorio perfectamente funcionante (comprobado mediante prick-test y prueba de sensibilidad al frío).

A partir de este grupo de pacientes se excluyeron aquellos enfermos que cumplían alguna

de las siguientes características:

- dependencia a drogas o alcoholismo.
- paciente incapaz de utilizar una escala visual analógica para autovaloración de dolor.
- consumo previo de analgésicos, anti-convulsivantes, antidepresivos o corticoides .
- enfermedad psiquiátrica.
- hipersensibilidad conocida al principio activo buprenorfina o a cualquiera de los excipientes.
- mujeres embarazadas.
- pacientes con miastenia gravis.
- complicación severa perioperatoria.
- abandono voluntario del paciente.
- IMC inferior a 18,5 kg/m² y superior a 40 kg/m².
- alteración de la función renal o hepática.
- ingesta crónica o perioperatoria de fármacos con influencia conocida sobre el sistema del citocromo P450.

En todo momento se han seguido las normas establecidas en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de "Protección de Datos de Carácter Personal". El estudio se ha realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, y con el protocolo y los procedimientos normalizados de trabajo que aseguran el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica, tal como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la International Conference on Harmonization (ICH) para

la buena práctica clínica de 1996.

Se incluyeron inicialmente 91 pacientes programados por el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de Salamanca para la realización de una toracotomía para el tratamiento de un cáncer de pulmón. A lo largo del procedimiento se produjeron pérdidas de pacientes por diferentes motivos, por lo que finalmente concluyeron todo el estudio 70 pacientes, según se detalla en el siguiente diagrama de flujo (**Figura 25**).

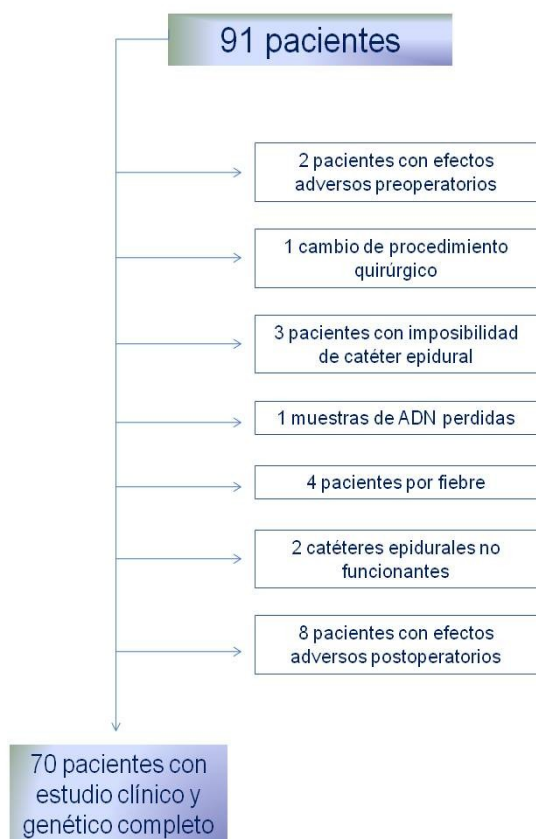


Figura 25. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

La buprenorfina transdérmica (Transtec[®], Grünenthal Pharma, S.A.) se administró en la

espalda de los pacientes al menos 15 horas antes de la inducción de la anestesia, se cambió cada 72 horas y se retiró el sexto día post-cirugía. Para lograr que todos los pacientes recibieran dosis de buprenorfina similares (entre 0,39 y 0,47 $\mu\text{g}/\text{h}$), los parches se cortaron cuando fue preciso para realizar el siguiente ajuste según el peso (**Tabla 5**):

Tabla 5. Ajuste del fármaco según el peso

Peso (kg)	Dosis ($\mu\text{g}/\text{h}$)
50-71	28
72-85	35
86-115	41,6

A su llegada al quirófano se colocó a todos los pacientes un acceso venoso periférico. Tras la administración de 1 mg intravenoso de midazolam, se procedió a colocar un catéter epidural un espacio por debajo de la toracotomía y se administró por el mismo un bolo de 5 mL de ropivacaína al 0,5 % junto con 50 μg de fentanilo. Se realizó la inducción de la anestesia con fentanilo $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, propofol $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ y besilato de cisatracurio $0,2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ por vía intravenosa. El mantenimiento de la anestesia se realizó con propofol $4 \text{ mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{h}^{-1}$ y bolos de cisatracurio a demanda para mantener una adecuada relajación neuromuscular. La analgesia intraoperatoria consistió en una perfusión epidural de ropivacaína al 0,2% con fentanilo a una concentración de $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ a un ritmo entre 4 y $8 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ según el estado hemodinámico del paciente. Como analgesia de rescate se administró fen-

tanilo a demanda cuando la frecuencia cardíaca o la presión arterial del paciente superaban en un 20 % la basal. Se administraron paracetamol 1 gr y dexketoprofeno 50 mg 30 minutos antes del final de la intervención, ambos por vía intravenosa. Al finalizar el acto quirúrgico se retiró el hipnótico, se revirtió la relajación neuromuscular cuando fue preciso y el paciente fue extubado, siendo trasladado a la Unidad de Reanimación Postanestésica (URPA). No se administró fentanilo en los 30 minutos previos a la finalización de la cirugía.

En esta unidad, la analgesia consistió en una perfusión de ropivacaina 0,2 % con fentanilo 2 µg/mL a un ritmo de 6-8 mL.h⁻¹. Se pautó analgesia de rescate con bolos de morfina intravenosa a criterio del anestesiólogo de guardia cuando el paciente refería una intensidad de dolor superior a 4 en una escala EVA de 0 a 10. También se inició una profilaxis antiemética por vía intravenosa con ondansetrón 4 mg cada 8 horas durante 24 horas. Si el enfermo presentaba más de 3 episodios en una hora de náuseas o vómitos se administraba un bolo de dexametasona intravenosa de 8 mg (máximo 16 mg/día).

En la planta se mantuvo una pauta analgésica epidural similar hasta las 48 h de la cirugía, momento en el cual se retiraba el catéter epidural. Al día siguiente a la cirugía se comenzaba también con analgesia oral con paracetamol 650 mg y dexketoprofeno 25 mg, ambos cada 8 h. La analgesia de rescate se realizó con bolos de morfina intramuscular a criterio de la enfermera de turno cuando el paciente refería una intensidad de dolor superior a 4 en una

escala EVA de 0 a 10 sólo durante el segundo día. Se recogieron las siguientes variables:

Variables preoperatorias:

- Edad.
- Sexo.
- Peso en kilogramos.
- Altura en centímetros.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Clasificación del estado físico según la American Society of Anesthesiologist:
 - I: Paciente normal sano.
 - II: Paciente con enfermedad sistémica leve que no produce limitación funcional.
 - III: Paciente con enfermedad sistémica grave que produce limitación funcional.
 - IV: Paciente con enfermedad sistémica grave que representa un peligro constante para la vida.
 - V: Paciente moribundo del cual no se espera que sobreviva sin la operación.
 - VI: Paciente con muerte cerebral ya declarada, cuyos órganos se están extrayendo para donación.
- Antecedente de cirugías previas (Si/No).

Variables intraoperatorias:

- Tipo de toracotomía (Anterior / Posterior).
- Fentanilo intravenoso intraoperatorio empleado a lo largo de la cirugía expresado en µg.

Variables postoperatorias

- Estancia hospitalaria desde el ingreso, el día previo a la cirugía, hasta el alta del paciente).
- Consumo de morfina en mg en los siguientes tiempos: estancia en URPA, a las 24 y a las 48 horas.
- Náuseas. Se establecieron 3 grados según la frecuencia: no, entre 1 y 3 episodios al día, más de 3 episodios al día o más de 3 en 2 horas y que requieren tratamiento antiemético.
- Vómitos. Codificado igual que las náuseas.
- Prurito en la zona de aplicación del parche (Si /No).
- Eritema en la zona de aplicación del parche (Si /No).

- Diaforesis. Se codificó en 3 grados: No, ocasional (1 a 3 episodios/día), continua (más de 3 episodios/día).
- Número de días hasta primera deposición.
- Necesidad de medicación laxante por molestias abdominales.
- Mareo, en tres grados: No, algún episodio ocasional al día, continuo a lo largo del día.
- Cefalea (Si /No).
- Somnolencia, en 3 grados: No, ocasional, continua.

Se recogieron además todas aquellas complicaciones o efectos adversos que potencialmente pudieron ser causados por la buprenorfina.

3.2. DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE DOLOR

Para la valoración de la intensidad del dolor de los pacientes se utilizó una escala de auto-evaluación, concretamente, la escala visual analógica (EVA). Consiste en una raya horizontal de 10 cm en cuyos extremos se contraponen los términos *no dolor* (0) y *dolor máximo imaginable* (10). El paciente marca en la raya horizontal el sitio que cree que se corresponde con su dolor y posteriormente se mide la distancia en milímetros desde el punto marcado hasta el que representa la ausencia de dolor y se asume como medida representativa del dolor padecido en ese momento. Se tomaron tres

medidas del dolor correspondientes al dolor en reposo, con la tos profunda y dolor de hombro. Para facilitar a los pacientes la comprensión de la técnica se les facilitó además una escala verbal simple de 10 grados: dolor ausente, muy débil, débil, muy moderado, moderado, moderadamente severo, severo, muy severo, extremadamente severo y máximo.

La eficacia del régimen analgésico se midió de forma independiente por el cirujano y la enfermera responsables del paciente usando una modificación de la escala facial de Wong-Baker (0 en la escala = ausencia de dolor; 1= dolor

leve; 2 = dolor leve-moderado; 3 = dolor moderado; 4 y 5: dolor severo). Las mediciones del dolor se realizaron a las 0, 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120 y 144 horas tras la cirugía. Dichas mediciones fueron recogidas por los médicos en la Unidad de Reanimación y en la planta durante las primeras 24 horas y, después, por los propios pacientes durante todo el periodo de seguimiento a través de un cuaderno de recogida de datos. Las mediciones empleando la escala facial se recogieron en los mismos momentos que las mediciones de la EVA, pero sólo hasta las 72 horas.

3.3. OBTENCIÓN DEL ADN A PARTIR DE SANGRE PERIFÉRICA

Se obtuvieron 10mL de sangre a través de un catéter situado en arteria radial. Las células nucleadas de la sangre se aislaron mediante centrifugación repetida y lisis eritrocitaria con solución hipotónica (centrifugación de la sangre total en 50 mL de ddH₂O durante 30 minutos, 1500 rpm, a 4°C). Tras la recuperación de la interfase y lisis de los glóbulos rojos con agua destilada, se lavaron las células mononucleadas en tampón Fornace (0.25 M Sacarosa; 50 mM Tris-HCl pH: 7.5; 25 mM KCl; 5 mM MgCl₂) y se precipitaron mediante centrifugación a 580 g durante 20 minutos. El botón de células nucleadas de la sangre se resuspendió en tampón Fornace a una concentración estimada de 5x10⁶ células/mL, tras lo cual se añadió EDTA (ácido etilendiamino-tetraacético, concentración final 10 mM), SDS (dodecil sulfato sódico, concentración final 1%) y Proteinasa K

Al finalizar el periodo de estudio, los pacientes debían valorar de forma global la eficacia del tratamiento analgésico mediante un cuestionario de dos puntos:

- ¿Ha experimentado en algún momento tras la cirugía dolor severo? Si/No
- Por favor, valore en una escala de 1 a 5 su grado de satisfacción con el tratamiento analgésico (1 = muy malo, 2 = malo, 3 = regular, 4 = bueno, 5 = excelente).

(Boehringer Mannheim, concentración final 50 µg/mL). La mezcla se incubó a 55 °C durante 8 -16 horas. Tras la incubación, se procedió a purificar el ADN con fenol y cloroformo.

La concentración y el grado de contaminación proteica del ADN así obtenido se calculó, tras medir su absorbancia a 260 y 280 nm respectivamente, en un espectrofotómetro (GeneQuant, Pharmacia) por medio de la siguiente fórmula:

$$\mu\text{g de DNA/mL} = (\text{D.O.}_{260}) \times (\text{factor de dilución}) \times (50)$$

Nota: 50 es un factor de corrección introducido ya que una unidad de densidad óptica con una luz incidente de 260 nm es el valor de absorbancia que tienen 50 µg de ADN/mL.

El cociente $D.O_{.260}/D.O_{.280}$ se utiliza para determinar el grado de contaminación proteica, considerando como valores adecuados un cociente entre 1.65 y 2.0. Valores inferiores a los señalados indican contaminación por proteínas o por solventes orgánicos, realizándose en estos casos una nueva purificación del ADN. Valores superiores parecen indicar un exceso de ARN, el cuál se eliminó tratando la solución de ADN con ribonucleasa y purificando nuevamente según el método antes descrito.

La muestra de ADN con una concentración aproximada entre 1,000 y 1,500 $\mu\text{g}/\text{mL}$, se almacenó en tubos Eppendorf® a -20°C , con el fin de evitar tanto la degradación progresiva del ADN como su posible contaminación por microorganismos.

3.4. AMPLIFICACIÓN DE FRAGMENTOS DE ADN MEDIANTE PCR

Las reacciones de amplificación se realizaron con los productos comerciales PCR Supermix (Gibco-BRL) y Master Mix (Promega) y se emplearon entre 1 μL y 4 μL de la mezcla de los dos oligonucleótidos flanqueantes y 1 μL del ADN obtenido por el método anteriormente descrito (concentración = 0,1-0,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Para asegurar que no existía contaminación y que las reacciones eran específicas para ca-

da muestra de partida, se preparó, como control, una reacción conteniendo todos los reactivos antes citados excepto ADN molde. Todas las reacciones de amplificación se llevaron a cabo en un termociclador automático y la manipulación post-PCR se realizó en un laboratorio distinto de donde se llevó a cabo la extracción del ADN.

3.5. DISCRIMINACIÓN ALÉLICA MEDIANTE DIGESTIÓN CON NUCLEASAS DE RESTRICCIÓN

Incubamos 7-17 μL del producto de PCR con 10 unidades de la endonucleasa de restricción correspondiente y 2 μL de tampón de digestión a la temperatura específica de cada enzima durante un tiempo que varía de 4-7 horas.

Posteriormente los alelos se identificaron mediante su visualización por electroforesis en gel de agarosa previamente teñido con Bromuro de etidio (**Figura 26**).

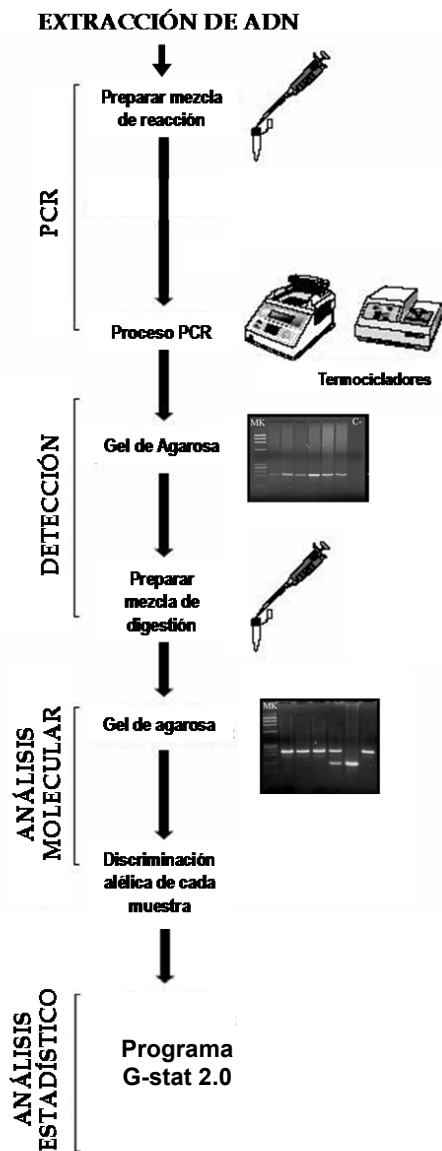


Figura 26. Esquema de la discriminación alélica mediante digestión con nucleasas de restricción.

3.6. DISCRIMINACIÓN ALÉLICA MEDIANTE PCR CON SONDAS TAQMAN

En la PCR con sondas Taqman, los procesos de amplificación y detección se producen de manera simultánea en el mismo vial cerrado, sin necesidad de ninguna acción posterior. Además, mediante detección por fluorescencia se puede medir durante la amplificación la cantidad de ADN sintetizado en cada momento, ya

que la emisión de fluorescencia producida en la reacción es proporcional a la cantidad de ADN formado. Esto permite conocer y registrar en todo momento la cinética de la reacción de amplificación. Los termocicladores para llevar a cabo la PCR con sondas Taqman incorporan un lector de fluorescencia y están diseñados para

poder medir, en cualquier momento, la fluorescencia emitida en cada uno de los viales donde se realiza la amplificación. Los sistemas de detección por fluorescencia empleados en la PCR con sondas Taqman pueden ser de dos tipos: agentes intercalantes y sondas específicas marcadas con fluorocromos.

Para la discriminación alélica nosotros hemos empleado sondas específicas marcadas con fluorocromos. Estas sondas de hibridación específica son oligonucleótidos marcados con un fluorocromo donador en el extremo 5' que emite fluorescencia al ser excitado y un aceptor en el extremo 3' que absorbe la fluorescencia liberada por el donador. Para que esto ocurra, las moléculas donadora y aceptora deben estar espacialmente próximas. Además, el espectro de emisión de la primera se ha de solapar con el espectro de absorción de la segunda. En todos nuestros ensayos de discriminación alélica mediante PCR con sondas Taqman los fluorocromos empleados fueron VIC y FAM.

Mientras la sonda está intacta, la fluorescencia emitida por el donador es absorbida por el aceptor. Sin embargo, durante la amplificación

del ADN diana, la sonda se hibrida con su cadena complementaria. Al desplazarse a lo largo de la cadena en su acción de síntesis, la ADN polimerasa de *Thermus aquaticus* que tiene actividad 5' exonucleasa, hidroliza el extremo libre 5' de la sonda. Como donador y aceptor están ahora espacialmente alejados, la fluorescencia emitida por el primero es captada por el lector (**Figura 27**).

El incremento de ADN en cada ciclo se corresponde con un aumento de hibridación de las sondas, lo que conlleva un aumento en la misma proporción de fluorescencia emitida. El empleo de estas sondas garantiza la especificidad de la detección y permite identificar polimorfismos o mutaciones puntuales.

Nuestro estudio se realizó en un termociclador de Applied Biosystems que dispone de varios canales de lectura y permite detectar la emisión de distintos fluorocromos a la vez. De esa manera, se pueden usar varias sondas marcadas con distintos fluorocromos, para identificar los diferentes alelos descritos en cada uno de los genes estudiados (**Figura 28**).

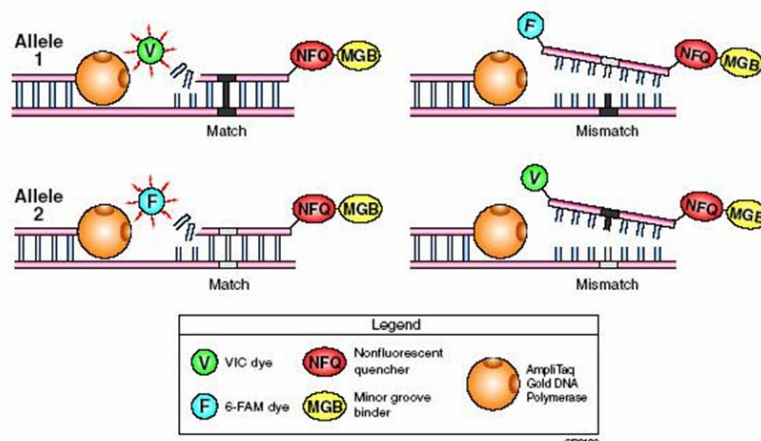


Figura 27. Mecanismo de actuación de las sondas Taqman (Tomado de Armero, 2005).

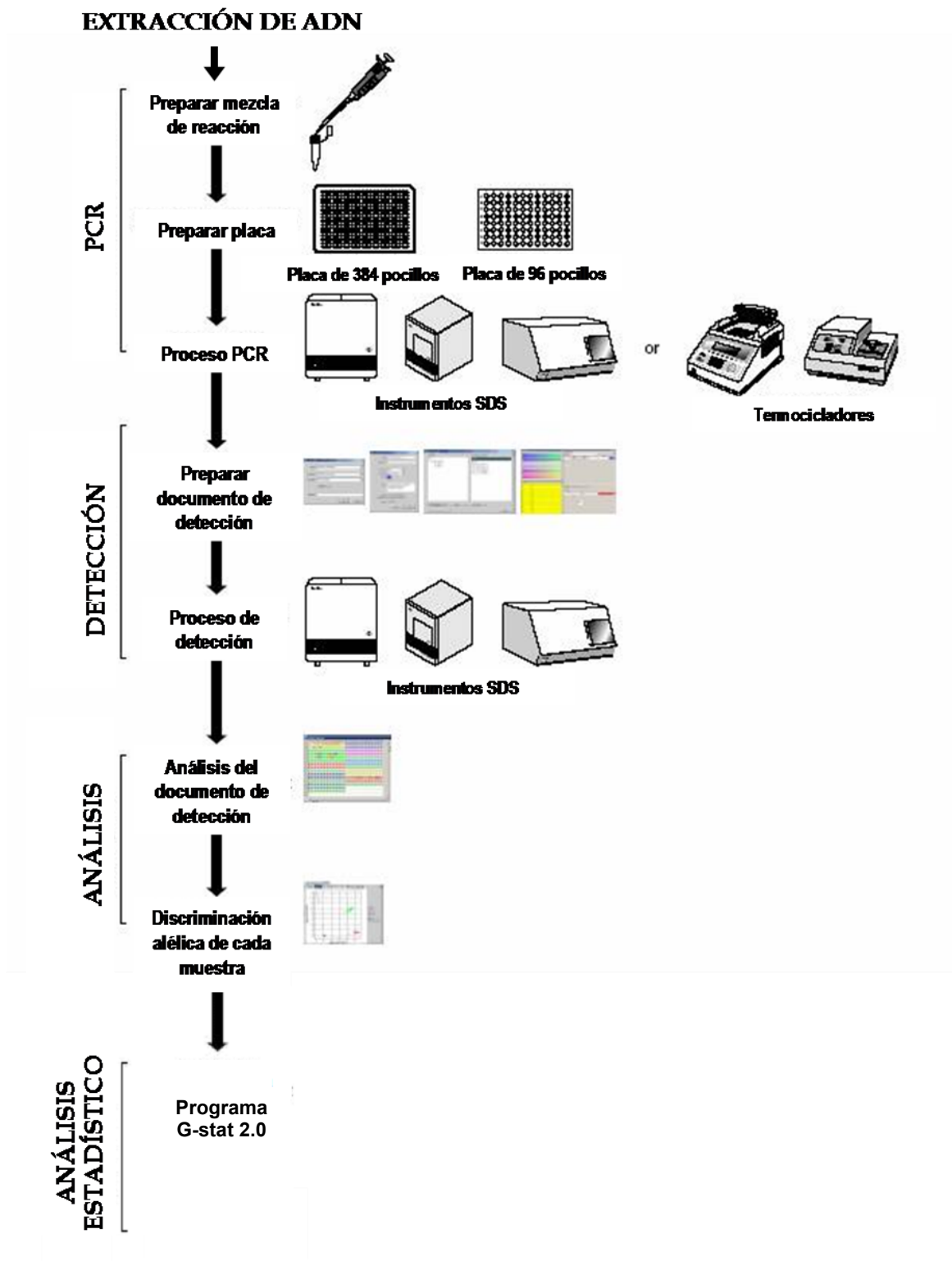


Figura 28. Esquema de la discriminación alélica mediante sondas Taqman.

3.7. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO 290A>G DEL GEN CYP3A4

La amplificación de fragmentos mediante PCR se realizó en las condiciones reflejadas en la **figura 29** (Cavalli , 2001).

Tras realizar la electroforesis de la PCR en gel de agar (**Figura 30A**), se procede a realizar

la digestión con enzimas de restricción (**Figura 30B**), obteniéndose 3 fragmentos de 210, 175 y 169 pb respectivamente.

Cebadores	
Sentido: 5'-GGAATGAGGACAGCCATAGAGACAAGCGGA-3'	
Antisentido: 5'-CCTTTCAGCTCTGTGTTGCTCTTTGCTG-3'	
Programa	
1 ciclo: 98 °C 10 minutos (DESNATURALIZACIÓN)	
30 ciclos: 95° C 1 minuto (AMPLIFICACIÓN)	
60° C 1,5 minutos	
72° C 2 minutos	
1 ciclo: 72° C 10 minutos (EXTENSIÓN)	
Fragmento: 210 pb	
Enzima: Mbo II	Digestión: 37° C / 4 horas
Alelos	
GG: 210 y 175 pb	
GA: 210, 175 y 169 (y 41 pb)	
AA: 175 y 169 (y 41 pb)	

Figura 29. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo 290A>G G del gen CYP3A4 (CYP3A4*1B).

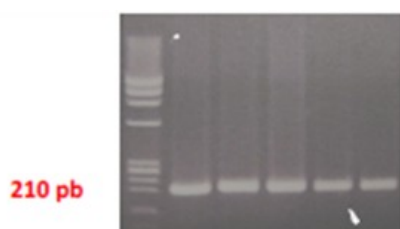


Figura 30A. Electroforesis de la PCR del gen CYP3A4.

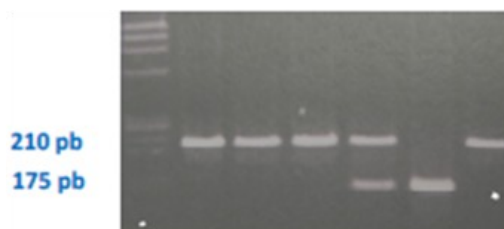


Figura 30B. Electroforesis de la digestión con enzimas de restricción del gen CYP3A4.

3.8. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO 1934G>A DEL GEN CYP2D6

El estudio se llevó a cabo mediante PCR y digestión con la enzima de restricción BstNI y se emplearon las condiciones que pueden verse en la **Figura 31**. Tras la PCR se obtuvo un

fragmento de 334 pb (**Figura 32A**) y como resultado de la digestión se obtuvieron hasta tres fragmentos de 334, 230, y 105 pb dependiendo del genotipo (**Figura 32B**).

Cebadores	
Sentido: 5'-GCCTTCGCCAACCACTCCG-3'	
Antisentido: 5'-AAATCCTGCTCTTCCGACGC-3'	
Programa	
1 ciclo: 94° C 5 minutos	
30 ciclos: 94° C 1 minuto	
60° C 1 minuto	
72° C 2 minutos	
1 ciclo: 72 °C 5 minutos	
Fragmento: 334 pb	
Enzima: BstNI	Digestión: 60° C / 3 horas
Alelos	
GG: 334 pb	
GA: 334, 230 y 105 pb	
AA: 230 y 105 pb	

Figura 31. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

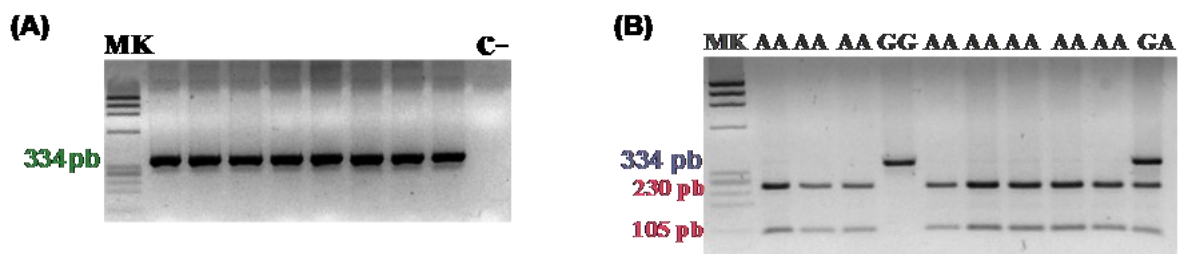


Figura 32. Fotos de los resultados de la electroforesis de la PCR (A) y de la digestión con enzimas de restricción (B) del polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

3.9. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO 802C>T DEL GEN UGT2B7

La amplificación de fragmentos mediante PCR se realizó en las condiciones reflejadas en la **figura 33** (Lin, 2005). Tras la PCR se obtuvo un fragmento de 116 pb (**Figura 34A**) y

como resultado de la digestión se obtuvieron dos fragmentos de 56 y 60 pb (**Figura 34B**), dependiendo del genotipo.

Cebadores	
Sentido: 5'-GACAATGGGGAAAGCTGACG-3'	
Antisentido: 5'-GTTTGGCAGGTTTGCAGTG-3'	
Programa	
1 ciclo: 94° C 10 minutos (DESNATURALIZACIÓN)	
30 ciclos: 94° C 0,5 minutos (AMPLIFICACIÓN)	
65° C 0,5 minutos	
72° C 0,5 minutos	
1 ciclo: 72° C 10 minutos (EXTENSIÓN)	
Fragmento: 116 pb	
Enzima: Bse G1 (FokI)	Digestión: 55 °C / 5 horas
Alelos	
GG: 116 pb	
GA: 116 y ~ 60 pb	
AA: ~ 60 pb	

Figura 33 Condiciones empleadas en el polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.

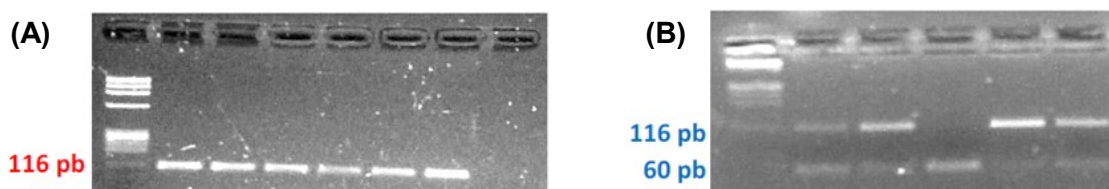


Figura 34. Fotos de los resultados de la electroforesis de la PCR (**A**) y de la digestión con enzimas de restricción (**B**) del polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.

3.10. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO 118A>G DEL GEN OPRM1

Se estudió mediante PCR con sondas Taqman el polimorfismo 118A>G situado en la región promotora del gen OPRM1 y se emplearon las condiciones detalladas en la **figura 35**.

Tras el análisis de la detección de fluorescencia obtuvimos la siguiente representación gráfica de los resultados (**Figura 36**).

Referencia del ensayo AB para el estudio del polimorfismo 118A>G	
C_8950074_1	
Programa	
1 ciclo:	50° C 3 minutos
30 ciclos:	95° C 30 segundos
	60° C 30 segundos
	72° C 1 minuto

Figura 35. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

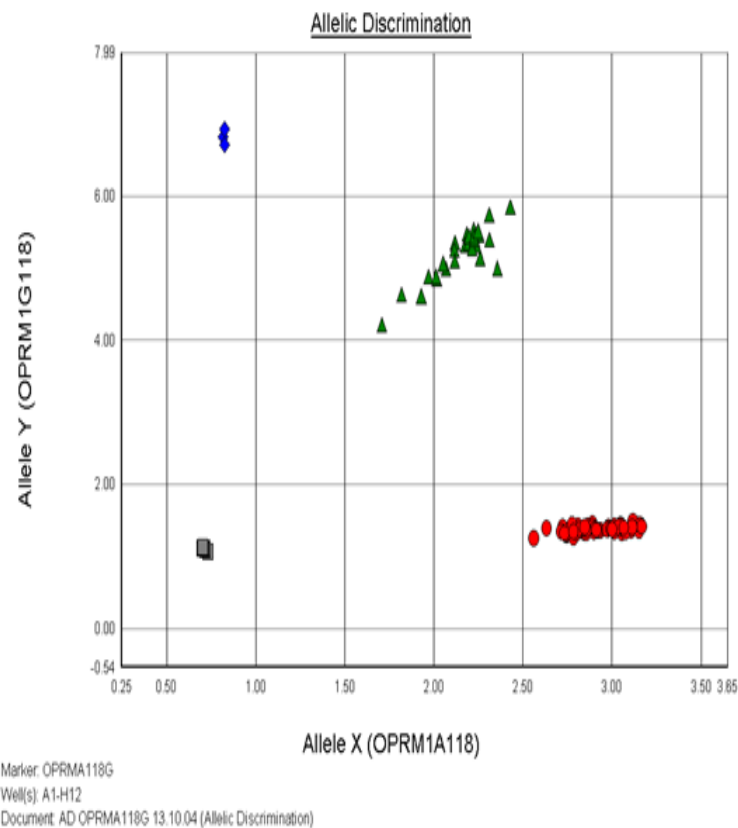


Figura 36. Discriminación alélica del polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

3.11. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO 1443A>T DEL GEN OPRM1

Se estudió mediante PCR con sondas Taq-man el polimorfismo 1443A>T situado en el exón X del gen OPRM1. La PCR se realizó empleando el protocolo que se detalla en la **figura 37**.

Tras el análisis de la detección de fluorescencia obtuvimos la siguiente representación gráfica de los resultados (**Figura 38**).

Referencia del ensayo AB para el estudio del polimorfismo 1443A>T	
C_3099144_10	
Programa	
1 ciclo:	50° C 3 minutos
30 ciclos:	95° C 30 segundos
	60° C 30 segundos
	72° C 1 minuto

Figura 37. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

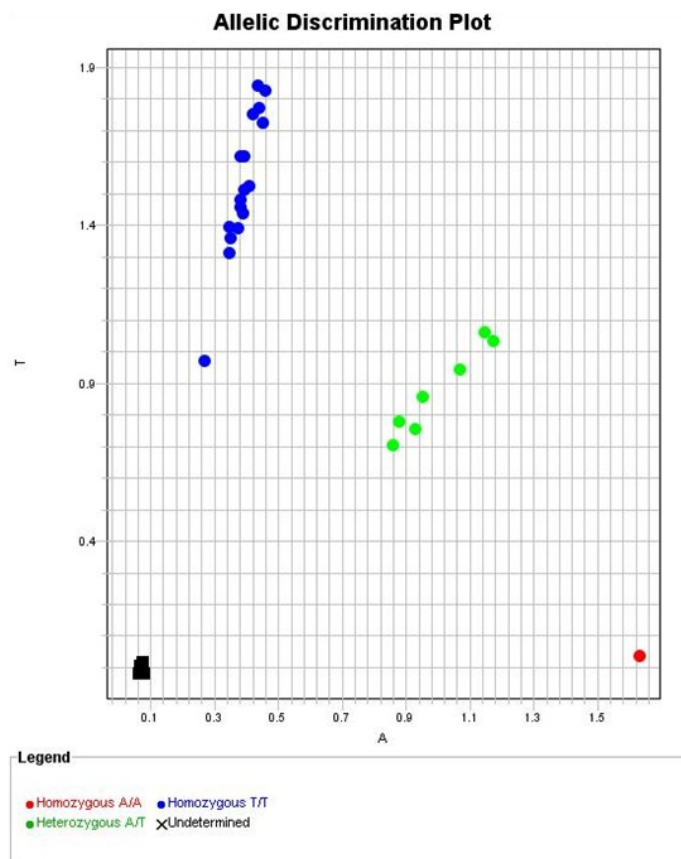


Figura 38. Discriminación alélica del polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

3.12. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO 843A>G DEL GEN OPRK1

Se estudió mediante PCR con sondas Taq-man el polimorfismo 843A>G, que resulta en un Ala281Ala, situado en la región promotora del gen OPRM1 y se emplearon las condiciones detalladas en la **figura 39**. Tras el análisis

de la detección de fluorescencia obtuvimos la siguiente representación gráfica de los resultados (**Figura 40**).

Referencia del ensayo AB para el estudio del polimorfismo 843A>G	
C_29934973_10	
Programa	
1 ciclo:	50° C 3 minutos
30 ciclos:	95° C 30 segundos
	60° C 30 segundos
	72° C 1 minuto

Figura 39. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

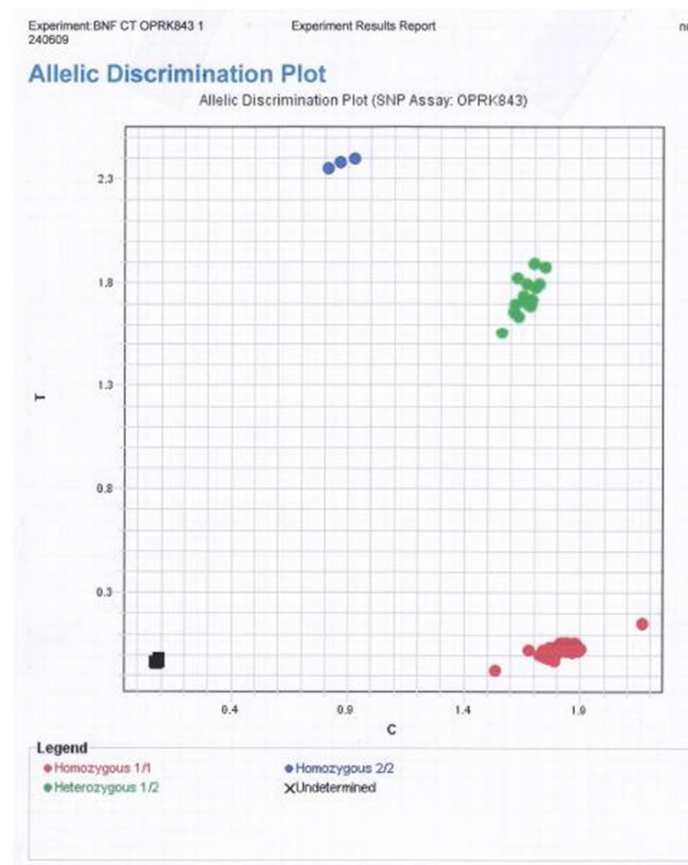


Figura 40. Discriminación alélica del polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa G-Stat 2.0 Programa de Análisis Estadístico (GlaxoSmithKline).

Los datos categóricos se analizaron mediante la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher utilizando tablas de contingencia. Para comprobar la distribución normal de las variables continuas se empleó la prueba de Kolmogorov empleando un p-valor Lilliefors corregido superior a 0,05; las variables que cumplieron criterios de normalidad se analizaron mediante la prueba *t* de Student y, en el resto de los casos se empleó una prueba no paramétrica alternativa (estadístico de Mann-Whitney y Wilcoxon). Para considerar como significativos los resultados de los test se empleó un valor de p inferior a 0,05 .

5. RESULTADOS

5.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS. RESULTADOS DEL ANÁLISIS GENÉTICO.

Las características demográficas de los 87 pacientes incluidos inicialmente en el análisis genético se detallan en la siguiente tabla (**Tabla 6**):

Tabla 6. Características demográficas de los pacientes del estudio.

	<i>Media y rango</i>
Edad	61,97 (35-79)
Edad hombres:	62,02 (35-79)
Edad mujeres:	61,69 (48-73)
Altura (cm)	167,32 (144-184)
Peso (kg)	75,58 (57,5-115)
IMC (kg/altura en m ²)	26,97 (19,66-37,55)
Consumo de fentanilo intraoperatorio (µg)	254,02 (100-650)
Duración del ingreso en Unidad de Reanimación (horas)	9,29 (2-22)
Duración del ingreso en el hospital	5,97 (3-15)
	<i>Media y porcentaje</i>
Sexo	
Hombre:	74 (85,06 %)
Mujer:	13 (14,94 %)
Grado ASA	
I	7 (8,05 %)
II	22 (25,29 %)
III	58 (66,67 %)
Antecedente de cirugía previa	
No	21 (24,14 %)
Si	66 (75,86 %)
Tipo toracotomía	
Anterior (axilar)	66 (75,86 %)
Posterior sin sección muscular	21 (24,14 %)
Procedimiento realizado:	
Toracotomía + biopsia	8 (9,20 %)
Neumonectomía	7 (8,05 %)
Lobectomía	57 (65,52 %)
Bilobectomía	4 (4,59 %)
Segmentectomía	10 (11,50 %)
Timectomía	1 (1,14 %)
Pacientes perdidos a lo largo del estudio	17 (19,54 %)
Fallecimientos durante el estudio	0 (0 %)

En nuestra investigación se analizaron los resultados del estudio genético en 87 pacientes, al no poderse colocar catéter epidural en 3 pacientes y perderse la muestra para la extracción del ADN en otro.

Los polimorfismos encontrados se recogen en la **tabla 7**.

Tabla 7. Alelos encontrados en el estudio.

GEN	Homocigoto para el alelo salvaje	Heterocigótico	Homocigótico para el alelo polimórfico	TOTAL
CYP3A4*1B	AA: 73 (83,91 %)	AG: 14 (16,09 %)	GG: 0 (0,00 %)	87
CYP2D6 1934G>A	GG: 67 (77,01%)	AG: 20 (22,99 %)	AA: 0 (00,00 %)	87
UGT2B7 802C>T	CC: 26 (70,11 %)	CT: 61 (29,89 %)	TT: 0 (0,00 %)	87
OPRM1 118A>G	AA: 51 (58,62 %)	AG: 34 (39,08 %)	GG: 2 (2,30 %)	87
OPRM1 1443A>T	AA: 50 (57,47 %)	AT: 34 (39,08 %)	TT: 3 (3,45 %)	87
OPRK1 843A>G	CC: 55 (63,22 %)	CT: 29 (33,33 %)	TT: 3 (3,45 %)	87

5.2 VALORACIÓN DEL DOLOR

La influencia de los polimorfismos genéticos sobre la respuesta al tratamiento se valoró a lo largo del periodo de seguimiento mediante una escala EVA de 10 puntos empleando la prueba t de Student o la prueba no paramétrica de Mann-Whitney y Wilcoxon en los casos en los que no se cumplían las condiciones de normalidad. Además, se realizó una recodificación de la EVA en una variable dicotómica con los valores *dolor leve-moderado* (EVA < 5) y *dolor severo* (EVA ≥ 5), estudiando la nueva variable mediante la prueba de χ^2 o el test de Fisher cuando no se cumplían las condiciones para la aplicación de la primera.

Como hemos reseñado anteriormente, la valoración de la respuesta al tratamiento con

la buprenorfina también se valoró de forma indirecta por el médico y la enfermera responsables del mismo en la planta de hospitalización mediante una variación de la escala facial de Wong y Baker. Para facilitar el análisis estadístico, los resultados de dicha escala se recodificaron en una nueva variable dicotómica con los valores *dolor leve-moderado* (puntuación en la escala de Wong < 3) y *dolor moderado-severo* (puntuación en la escala ≥3).

A continuación vamos a ver los resultados de las puntuaciones del dolor y de la respuesta al tratamiento para cada uno de los diferentes genes estudiados:

5.2.1. INFLUENCIA DEL CYP3A4*1B

En nuestro grupo de pacientes no hemos encontrado ningún homocigótico para el *alelo mutado*. Por ello, inicialmente hemos tratado de encontrar si había algún tipo de desequilibrio entre los dos grupos, pacientes homocigó-

ticos para el *alelo salvaje* y heterocigóticos, en relación con las variables demográficas. Los resultados de la comparativa con respecto a las variables cuantitativas se exponen en la **tabla 8**:

Tabla 8. Variables demográficas cuantitativas y CYP3A4*1B.

VARIABLE	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
Edad (años)	AA: 73 AG: 14	61,94 ± 8,96 (35-79), 62 62,14 ± 11,07 (44-76), 65,50	0,94	t
Altura (cm)	AA: 73 AG: 14	166,95 ± 8,30 (144-184), 168 169,21 ± 8,67 (149-183), 168,50	0,44	MW-W
Peso (Kg)	AA: 73 AG: 14	74,89 ± 12,42 (57,50-115), 71 79,17 ± 16,17 (60-115), 74,74	0,39	MW-W
IMC (kg/altura en m ²)	AA: 73 AG: 14	26,87 ± 4,00 (19,66-37,55), 26,48 27,49 ± 4,04 (20,47-34,71), 26,86	0,52	t
Fentanilo intraoperatorio (µg)	AA: 73 AG: 14	247,94 ± 124,28 (100-600), 200 285,71 ± 152,45 (150-650), 225	0,25	MW-W
Duración del ingreso en la Unidad de Reanimación (h)	AA: 72 AG: 14	9,63 ± 5,21 (2-22), 8 7,50 ± 2,92 (3-14), 7	0,21	MW-W
Duración del ingreso hospitalario (d)	AA: 69 AG: 13	6,01 ± 2,29 (3-15), 5 5,76 ± 2,12 (3-11), 6	0,89	MW-W

Con respecto a las variables nominales o dicotómicas, los resultados se expresan en las

siguientes tablas (**Tabla 9a y 9b**)

Tabla 9a. Variables demográficas nominales y CYP3A4*1B.

VARIABLE	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
Sexo	AA: Hombre: 61 (83,56 %) Mujer: 12 (16,44 %) AG: Hombre: 13 (92,86 %) Mujer: 1 (7,14 %)	0,68	F
Grado ASA	AA: I: 6 (8,22 %) II: 18 (24,66 %) III: 49 (67,12 %) AG: I: 1 (7,14 %) II: 4 (28,57 %) III: 9 (64,29 %)	0,95	X ²
Antecedente de cirugía previa	AA: Si: 55 (75,34 %) No: 18 (24,66 %) AG: Si: 11 (78,57 %) No: 3 (21,43 %)	1	F

Tabla . Variables demográficas nominales y CYP3A4*1B.

VARIABLE	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
Tipo de toracotomía	AA: Axilar: 54 (73,97 %) Posterior: 19 (26,03 %) AG: Axilar: 12 (85,71 %) Posterior: 2 (14,29 %)	0,50	F
Abandono del tratamiento	AA: Si: 7 (9,79 %) No: 66 (90,41 %) AG: Si: 3 (21,43 %) No: 11 (78,57 %)	0,19	F

Como podemos observar en las dos tablas anteriores, los dos grupos, homocigóticos y heterocigóticos respecto al gen estudiado, son similares con respecto a las variables edad, altura, peso, IMC, consumo de fentanilo intraoperatorio, duración del ingreso en la Unidad de Reanimación, duración del ingreso hospitalario, sexo, grado ASA, antecedente de cirugías previas, tipo de toracotomía y abandono del tratamiento.

En el estudio de este gen hemos empleado

como hipótesis nula que la media o la mediana de la EVA para el dolor en los distintos genotipos es igual, es decir que las diferencias en las puntuaciones del dolor no dependen del genotipo. Como hemos explicado anteriormente valoramos el dolor en tres situaciones: reposo, tos forzada y dolor referido al hombro. Tras la realización de los test estadísticos obtuvimos los siguientes resultados que se detallan en la **tablas 10a y 10b**:

Tabla 10a. EVA reposo para el polimorfismo CYP3A4*1B.

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	AA: 70 AG: 13	1,11 ± 2,13 (0-9), 0 0,61 ± 0,76 (0-2), 0	0,71	MW-W
1 h	AA: 70 AG: 13	1,54 ± 2,19 (0-8), 0,5 1,07 ± 1,55 (0-4), 0	0,53	MW-W
2 h	AA: 70 AG: 13	1,68 ± 2,09 (0-8), 1 1,15 ± 1,62 (0-4), 0	0,39	MW-W
6 h	AA: 70 AG: 13	1,40 ± 1,99 (0-8), 0 1,23 ± 1,73 (0-5), 0	0,89	MW-W
12 h	AA: 69 AG: 13	1,21 ± 1,69 (0-7), 0 1,07 ± 1,70 (0-5), 0	0,61	MW-W
24 h	AA: 68 AG: 13	1,82 ± 1,94 (0-9), 1 1,00 ± 1,47 (0-4), 0	0,11	MW-W
36 h	AA: 65 AG: 12	1,47 ± 1,79 (0-6), 1 1,00 ± 1,20 (0-4), 1	0,64	MW-W
48 h	AA: 64 AG: 11	2,03 ± 2,15 (0-7), 1 1,18 ± 1,32 (0-4), 1	0,33	MW-W

Tabla 10b. EVA en reposo para el polimorfismo CYP3A4*1B.

HORA	GEN	MEDIA \pm DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
60 h	AA: 64 AG: 11	1,95 \pm 2,13 (0-8), 1 1,27 \pm 1,10 (0-4), 1	0,62	MW-W
72 h	AA: 63 AG: 11	1,63 \pm 1,78 (0-8), 1 1,27 \pm 1,48 (0-4), 1	0,59	MW-W
96 h	AA: 61 AG: 10	1,32 \pm 1,51 (0-7), 1 1,30 \pm 1,33 (0-4), 1	0,87	MW-W
120 h	AA: 60 AG: 10	1,13 \pm 1,34 (0-4), 1 0,90 \pm 1,44 (0-4), 0	0,49	MW-W
144 h	AA: 60 AG: 10	0,73 \pm 1,08 (0-4), 0 0,66 \pm 1,11 (0-3), 0	0,82	MW-W

Los resultados de las puntuaciones de la EVA con la tos fueron los siguientes (**Tabla 11**):

Tabla 11. EVA con la tos para el polimorfismo CYP3A4*1B.

HORA	GEN	MEDIA \pm DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	AA: 70 AG: 13	1,65 \pm 2,61 (0-10), 0 1,07 \pm 1,18 (0-3), 1	0,87	MW-W
1 h	AA: 70 AG: 13	2,84 \pm 2,86 (0-10), 2,5 1,69 \pm 2,21 (0-7), 0	0,19	MW-W
2 h	AA: 70 AG: 13	3,07 \pm 2,80 (0-9), 3 1,92 \pm 2,49 (0-7), 1	0,15	MW-W
6 h	AA: 70 AG: 13	3,04 \pm 2,83 (0-10), 3 2,46 \pm 2,36 (0-6), 2	0,55	MW-W
12 h	AA: 69 AG: 13	3,62 \pm 2,97 (0-10), 4 2,38 \pm 2,18 (0-6), 3	0,17	MW-W
24 h	AA: 68 AG: 13	4,70 \pm 2,73 (0-10), 5 4,23 \pm 1,30 (2-7), 4	0,43	t
36 h	AA: 65 AG: 12	4,09 \pm 2,51 (0-10), 4 3,58 \pm 1,88 (0-6), 4	0,43	MW-W
48 h	AA: 64 AG: 11	4,78 \pm 2,78 (0-9), 5 4,09 \pm 1,51 (1-6), 4	0,34	t
60 h	AA: 64 AG: 11	4,75 \pm 2,53 (0-10), 5 3,81 \pm 1,94 (0-8), 4	0,23	MW-W
72 h	AA: 63 AG: 11	4,25 \pm 2,59 (0-10), 4 3,54 \pm 1,36 (1-6), 4	0,38	MW-W
96 h	AA: 61 AG: 10	3,96 \pm 2,30 (0-9), 4 3,30 \pm 1,41 (1-5), 3,5	0,43	MW-W
120 h	AA: 60 AG: 10	3,38 \pm 2,21 (0-8), 3 2,90 \pm 1,66 (1-5), 3	0,55	MW-W
144 h	AA: 60 AG: 10	2,56 \pm 1,98 (0-8), 2 2,55 \pm 1,66 (0-5), 3	0,77	MW-W

En vista de los resultados se confirma la hipótesis nula, es decir el polimorfismo CYP-3A4*1B no se asocia con diferencias en las puntuaciones de dolor en reposo y con la tos a lo largo del seguimiento de los pacientes de nuestro estudio.

Por último, los resultados para las puntuaciones del dolor referido al hombro fueron los siguientes (**Tabla 12**):

Tabla 12. EVA para el dolor referido al hombro para el polimorfismo CYP3A4*1B (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	AA: 70 AG: 13	1,14 ± 2,20 (0-10), 0 0,92 ± 1,25 (0-4), 0	0,54	MW-W
1 h	AA: 70 AG: 13	1,57 ± 2,39 (0-10), 0 0,84 ± 1,28 (0-4), 0	0,39	MW-W
2 h	AA: 70 AG: 13	1,77 ± 2,54 (0-10), 1 0,61 ± 1,04 (0-3), 0	0,11	MW-W
6 h	AA: 70 AG: 13	1,52 ± 2,18 (0-9), 0 0,15 ± 0,37 (0-1), 0	0,01	MW-W
12 h	AA: 69 AG: 13	1,46 ± 1,98 (0-9), 0 0,61 ± 1,44 (0-5), 0	0,10	MW-W
24 h	AA: 68 AG: 13	2,25 ± 2,69 (0-10), 1 1,30 ± 1,70 (0-5), 1	0,41	MW-W
36 h	AA: 65 AG: 12	1,95 ± 2,33 (0-8), 1 1,08 ± 1,37 (0-4), 0,5	0,35	MW-W
48 h	AA: 64 AG: 11	2,28 ± 2,60 (0-9), 1 0,90 ± 1,30 (0-4), 0	0,13	MW-W
60 h	AA: 64 AG: 11	1,96 ± 2,32 (0-10), 1 0,72 ± 0,90 (0-2), 0	0,14	MW-W
72 h	AA: 63 AG: 11	1,76 ± 1,98 (0-7), 1 0,63 ± 1,28 (0-4), 0	0,05	MW-W
96 h	AA: 61 AG: 10	1,45 ± 1,92 (0-8), 1 0,30 ± 0,67 (0-2), 0	0,03	MW-W
120 h	AA: 60 AG: 10	1,28 ± 1,75 (0-7), 1 0,30 ± 0,67 (0-2), 0	0,04	MW-W
144 h	AA: 60 AG: 10	1,10 ± 1,42 (0-7), 1 0,33 ± 0,70 (0-2), 0	0,08	MW-W

Se observan pequeñas diferencias en las puntuaciones de la EVA, que resultan significativas a las 6, 96 y 120 horas del seguimiento, pero no en el resto de las 13 determinaciones, en las cuales se confirma la hipótesis nula, es decir, no hay diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del dolor asociadas al polimorfismo CYP3A4*1B.

Los resultados de estas tablas se expresan gráficamente en las **figuras 41, 42 y 43**.

Por otro lado, la valoración de médicos y enfermeras empleando la escala de Wong recodificada y su relación con el polimorfismo se detalla en las **tablas 13 y 14**.

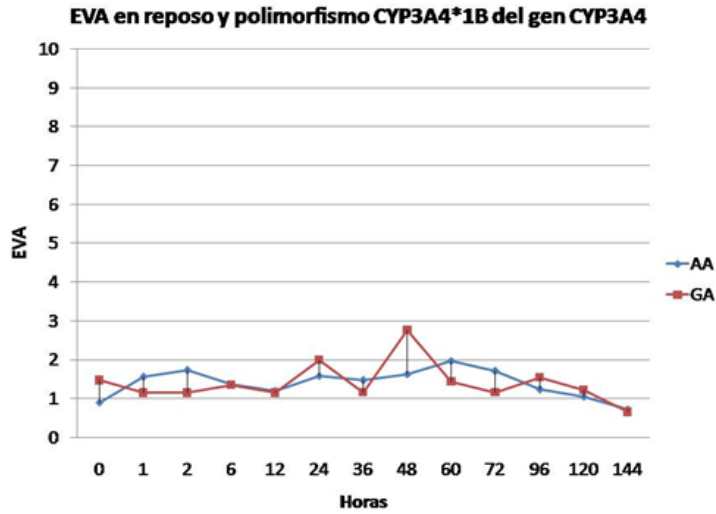


Figura 41. EVA media en reposo y polimorfismo CYP3A4*1B.

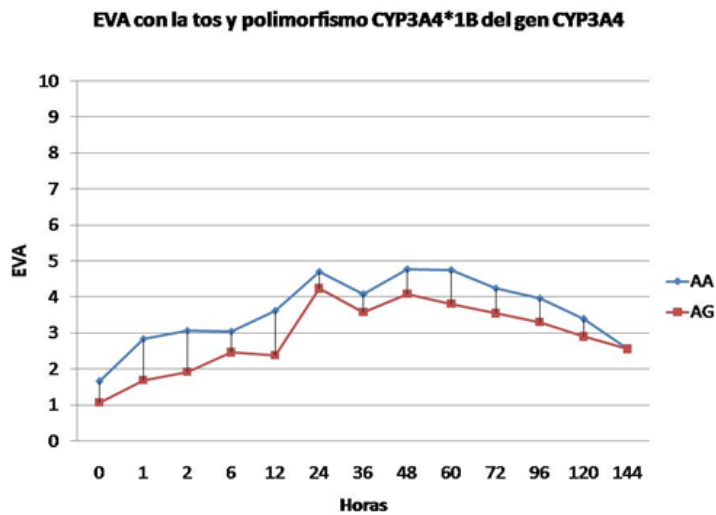


Figura 42. EVA media con la tos y polimorfismo CYP3A4*1B.

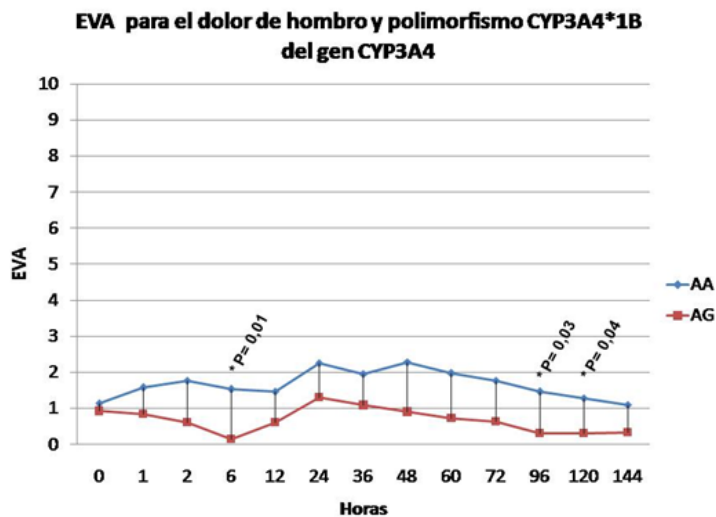


Figura 43. EVA media para el dolor referido al hombro y polimorfismo CYP3A4*1B.

Tabla 13. Valoración del médico y polimorfismo del gen CYP3A4*1B.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P VALOR	ESTADÍSTICO
0 h	AA: ≥3: 10 (14,29 %) <3: 60 (85,71 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 13 (100,00 %)	0,34	F
1 h	AA: ≥3: 10 (14,29 %) <3: 60 (85,71 %) AG: ≥3: 1 (7,69 %) <3: 12 (92,31 %)	1	F
2 h	AA: ≥3: 13 (18,57 %) <3: 57 (81,43 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 13 (100,00 %)	0,20	F
6 h	AA: ≥3: 7 (10,00 %) <3: 63 (90,00 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 13 (100,00 %)	0,58	F
12 h	AA: ≥3: 5 (7,25 %) <3: 64 (92,75 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 13 (100,00 %)	1	F
24 h	AA: ≥3: 17 (25,00 %) <3: 51 (75,00 %) AG: ≥3: 1 (7,69 %) <3: 12 (92,31 %)	0,27	F
36 h	AA: ≥3: 11 (16,92 %) <3: 54 (93,08 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 12 (100,00 %)	0,19	F
48 h	AA: ≥3: 15 (23,44 %) <3: 49 (76,56 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 10 (100,00 %)	0,19	F
60 h	AA: ≥3: 15 (24,59 %) <3: 46 (75,41 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 9 (100,00 %)	0,18	F
72 h	AA: ≥3: 8 (13,33 %) <3: 52 (86,67 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 9 (100,00 %)	0,58	F

Tabla 14. Valoración de la enfermera y polimorfismo CYP3A4*1B.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P VALOR	ESTADÍSTICO
0 h	AA: ≥3: 8 (11,43 %) <3: 62 (88,57 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 13 (100,00 %)	0,34	F
1 h	AA: ≥3: 9 (12,86 %) <3: 61 (87,14 %) AG: ≥3: 1 (7,69 %) <3: 12 (92,31 %)	1	F
2 h	AA: ≥3: 11 (15,71 %) <3: 59 (84,29 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 13 (100,00 %)	0,19	F
6 h	AA: ≥3: 7 (10,00 %) <3: 63 (90,00 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 13 (100,00 %)	0,58	F
12 h	AA: ≥3: 7 (10,14 %) <3: 62 (89,86 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 13 (100,00 %)	0,59	F
24 h	AA: ≥3: 16 (23,53 %) <3: 52 (76,47 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 13 (100,00 %)	0,06	F
36 h	AA: ≥3: 9 (13,85 %) <3: 56 (86,15 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 12 (100,00 %)	0,33	F
48 h	AA: ≥3: 10 (15,63 %) <3: 54 (84,37 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 10 (100,00 %)	0,33	F
60 h	AA: ≥3: 10 (16,39 %) <3: 51 (83,61 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 9 (100,00 %)	0,33	F
72 h	AA: ≥3: 8 (13,33 %) <3: 52 (86,67 %) AG: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 9 (100,00 %)	0,58	F

La posible asociación entre las variables dicotómicas *dolor severo en reposo*, *dolor severo con la tos* y *dolor de hombro severo* y la presencia o no del polimorfismo CY3A4*1B se estudió mediante tablas de contingencia y la

aplicación de la prueba χ^2 , o cuando era preciso, con el test exacto de Fisher. Los resultados para el dolor en reposo se recogen en la siguientes tablas (**tabla 15a y 15b**):

Tabla 15a. Dolor severo en reposo para el polimorfismo CYP3A4*1B.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	AA: ≥5: 8 (11,43 %) <5: 62 (88,57 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 13 (100,00 %)	0,34	F
1 h	AA: ≥5: 8 (11,43 %) <5: 62 (88,57 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 13 (100,00 %)	0,34	F
2 h	AA: ≥5: 9 (12,86 %) <5: 61 (87,14 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 13 (100,00 %)	0,34	F
6 h	AA: ≥5: 7 (10,00 %) <5: 63 (90,00 %) AG: ≥5: 1 (7,69 %) <5: 12 (93,31 %)	1	F
12 h	AA: ≥5: 5 (7,25 %) <5: 64 (92,75 %) AG: ≥5: 1 (7,69 %) <5: 12 (92,31 %)	1	F
24 h	AA: ≥5: 6 (8,82 %) <5: 62 (91,18 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 13 (100,00 %)	0,58	F
36 h	AA: ≥5: 5 (7,69 %) <5: 60 (92,31 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 12 (100,00 %)	1	F

Tabla 15b. Dolor severo en reposo para el polimorfismo CYP3A4*1B.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
48 h	AA: ≥5: 10 (15,63 %) <5: 54 (84,37 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 11 (100,00 %)	0,34	F
60 h	AA: ≥5: 9 (14,06 %) <5: 55 (85,94 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 11 (100,00 %)	0,34	F
72 h	AA: ≥5: 5 (7,94 %) <5: 58 (92,06 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 11 (100,00 %)	1	F
96 h	AA: ≥5: 2 (3,28 %) <5: 59 (96,72 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 10 (100,00 %)	1	F
120 h	AA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 60 (100,00 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 10 (100 %)		
144 h	AA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 60 (100,00 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 10 (100,00 %)		

Con respecto al dolor desencadenado por la tos, encontramos los resultados recogidos en las **tablas 16a, 16b y 16c.**

Tabla 16a. Dolor severo con la tos para el polimorfismo CYP3A4*1B.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	AA: ≥5: 10 (14,29 %) <5: 60 (85,71 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 13 (100,00 %)	0,34	F
1 h	AA: ≥5: 19 (27,14 %) <5: 51 (72,86 %) AG: ≥5: 1 (7,69 %) <5: 12 (92,31 %)	0,17	F

Tabla 16b. Dolor severo con la tos para el polimorfismo CYP3A4*1B.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
2 h	AA: ≥5: 22 (31,43 %) <5: 48 (68,57 %) AG: ≥5: 3 (23,08 %) <5: 10 (76,92 %)	0,74	F
6 h	AA: ≥5: 19 (27,14 %) <5: 51 (72,86 %) AG: ≥5: 3 (23,08 %) <5: 10 (76,92 %)	1	F
12 h	AA: ≥5: 26 (37,68 %) <5: 43 (62,32 %) AG: ≥5: 2 (15,38 %) <5: 11 (84,62 %)	0,20	F
24 h	AA: ≥5: 36 (52,94 %) <5: 32 (47,06 %) AG: ≥5: 6 (46,15 %) <5: 7 (53,85 %)	0,65	X ²
36 h	AA: ≥5: 27 (41,54 %) <5: 38 (58,46 %) AG: ≥5: 3 (25,00 %) <5: 9 (75,00 %)	0,34	F
48 h	AA: ≥5: 33 (52,38 %) <5: 30 (47,62 %) AG: ≥5: 5 (45,45 %) <5: 6 (54,55 %)	0,67	X ²
60 h	AA: ≥5: 33 (51,56 %) <5: 31 (48,44 %) AG: ≥5: 3 (27,27 %) <5: 8 (72,73 %)	0,13	X ²
72 h	AA: ≥5: 28 (44,44 %) <5: 35 (55,56 %) AG: ≥5: 2 (18,18 %) <5: 9 (81,82 %)	0,18	F
96 h	AA: ≥5: 23 (37,70 %) <5: 38 (62,30 %) AG: ≥5: 2 (20,00 %) <5: 8 (80,00 %)	0,47	F

Tabla 16c. Dolor severo con la tos para el polimorfismo CYP3A4*1B.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
120 h	AA: ≥5: 17 (28,33 %) <5: 43 (61,67 %) AG: ≥5: 1 (10,00 %) <5: 9 (90,00 %)	0,43	F
144 h	AA: ≥5: 6 (10,00 %) <5: 54 (90,00 %) AG: ≥5: 1 (10,00 %) <5: 9 (90,00 %)	1	F

Por último, el análisis de los resultados para **tablas 17a y 17b.**
el dolor referido al hombro se expresa en las

Tabla 17a. Dolor severo referido al hombro para el polimorfismo CYP-3A4*1B.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	AA: ≥5: 8 (11,43 %) <5: 62 (88,57 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 13 (100,00 %)	0,34	F
1 h	AA: ≥5: 7 (10,00 %) <5: 63 (90,00 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 13 (100,00 %)	0,58	F
2 h	AA: ≥5: 11 (15,71 %) <5: 59 (84,29 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 13 (100,00 %)	0,19	F
6 h	AA: ≥5: 7 (10,00 %) <5: 63 (90,00 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 13 (100,00 %)	0,58	F
12 h	AA: ≥5: 7 (10,14 %) <5: 62 (89,86 %) AG: ≥5: 1 (7,69 %) <5: 12 (92,31 %)	1	F

Tabla 17b. Dolor severo referido al hombro para el polimorfismo CYP3A4*1B.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
24 h	AA: ≥5: 15 (22,06 %) <5: 53 (77,94 %) AG: ≥5: 1 (7,69 %) <5: 12 (92,31 %)	0,44	F
36 h	AA: ≥5: 8 (12,31 %) <5: 57 (87,69 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 12 (100,00 %)	0,34	F
48 h	AA: ≥5: 11 (17,19 %) <5: 53 (82,81 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 11 (100,00 %)	0,35	F
60 h	AA: ≥5: 9 (14,06 %) <5: 55 (85,94 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 11 (100,00 %)	0,34	F
72 h	AA: ≥5: 8 (12,70 %) <5: 55 (87,30 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 11 (100,00 %)	0,59	F
96 h	AA: ≥5: 6 (9,84 %) <5: 55 (90,16 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 100 (100,00 %)	0,58	F
120 h	AA: ≥5: 4 (6,67 %) <5: 56 (93,33 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 10 (100,00 %)	1	F
144 h	AA: ≥5: 1 (1,67 %) <5: 59 (98,33 %) AG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 10 (100,00 %)	1	F

La utilización de cloruro mórfico como medicación de rescate durante los dos primeros días y su relación con el polimorfismos CYP3A-

*1B se muestra en la siguiente tabla (**Tabla 18**):

Tabla 18. Consumo de cloruro mórfico y polimorfismo CYP3A4*1B (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

CONSUMO DE CLORURO MÓRFICO	GEN	MEDIA en mg \pm DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
Unidad de Reanimación	AA: 70 AG:13	3,95 \pm 5,68 (0-22), 2,5 3,07 \pm 3,81 (0-10), 0	0,87	MW-W
24 h	AA: 69 AG:13	6,71 \pm 6,90 (0-28), 6 4,23 \pm 6,13 (0-14), 0	0,20	MW-W
48 h	AA: 67 AG:11	0,00 \pm 0,00 (0-0), 0 0,36 \pm 1,20 (0-4), 0	0,01	MW-W

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de medicación de rescate (cloruro mórfico) durante la estancia del paciente en la URPA ni durante las primeras 24 horas del postoperatorio. La mínima diferencia a las 48 horas, aunque es estadísticamente significativa, se produce a expensas de un solo paciente.

La variable *valoración del tratamiento analgésico* se recodificó en una nueva variable llamada *valoración muy buena*, con dos valores posibles: si (puntuación igual a 5) o no (puntuación menor de 5). Los resultados fueron analizados con el test exacto de Fisher sin que se encontraran diferencias con significación estadística (**Tabla 19**).

Tabla 19. Valoración del tratamiento analgésico por el paciente y polimorfismo CYP3A4*1B.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
VALORACIÓN MUY BUENA	AA: Si: 32 (51,61 %) No: 30 (48,39 %) AG: Si: 6 (66,67 %) No: 3 (33,33 %)	0,48	F

Por último, tras preguntar a los pacientes si a lo largo del ingreso habían percibido que el dolor fuera muy intenso en algún momento se obtuvieron los resultados que se detallan en la **tabla 20**. Se observan diferencias importantes en el porcentaje de pacientes que refieren

haber sufrido en algún momento dolor de intensidad importante en el grupo de los pacientes con el alelo AA (36,51 % versus el 0,00 %), alcanzando esta diferencia significación estadística con un $p=0,01$.

Tabla 20. Incidencia de dolor intenso y polimorfismo CYP3A4*1B (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
¿DOLOR INTENSO?	AA: Si: 23 (36,51 %) No: 40 (63,49 %) AG: Si: 0 (0,00 %) No: 11 (100,00 %)	0,01	F

5.2.2. INFLUENCIA DEL SNP 1934G>A DEL GEN CYP2D6

En nuestro grupo de pacientes no hemos encontrado ningún homocigótico para el *alelo mutado*. Por ello, inicialmente hemos tratado de encontrar si había algún tipo de desequilibrio entre los dos grupos, pacientes homocigóticos para el alelo salvaje y heterocigóticos, en relación con las variables demográficas cuantitativas y las dicotómicas o nominales.

Los resultados de la comparativa con respecto a las variables cuantitativas se exponen en la **tabla 21**.

Con respecto a las variables nominales o dicotómicas, los resultados se expresan en la **tablas 22a y 22b**.

Tabla 21. Variables demográficas cuantitativas y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

VARIABLE	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
Edad (años)	GG: 67 GA: 20	62,31 ± 9,04 (40-79), 63 60,85 ± 10,13 (35-76), 62,5	0,53	t
Altura (cm)	GG: 67 GA: 20	167,40 ± 7,87 (144-182), 169 167,05 ± 10,00 (149-184), 167	0,64	MW-W
Peso (Kg)	GG: 67 GA: 20	77,15 ± 13,56 (57,5-115), 75 70,32 ± 9,94 (60-96), 68	0,04	MW-W
IMC (kg/altura en m ²)	GG: 67 GA: 20	27,47 ± 3,92 (19,66-37,55), 26,75 25,32 ± 3,88 (20,08-35,85), 24,25	0,03	t
Fentanilo intraoperatorio (µg)	GG: 67 GA: 20	251,49 ± 126,12 (100-650) 262,50 ± 141,30 (150-600)	0,91	MW-W
Duración del ingreso en la Unidad de Reanimación (h)	GG: 67 GA: 20	9,30 ± 4,91 (2-22), 8 9,25 ± 5,27 (3-21), 8	0,83	MW-W
Duración del ingreso hospitalario (d)	GG: 62 GA: 20	6,03 ± 2,21 (3-15), 6 5,80 ± 2,46 (3-14), 5	0,48	MW-W

Tabla 22a. Variables demográficas nominales y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

VARIABLE	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
Sexo	GG: Hombre: 58 (86,57 %) Mujer: 9 (13,43 %) GA: Hombre: 16 (80 %) Mujer: 4 (20 %)	0,48	F
Grado ASA	GG: I: 5 (7,46 %) II: 13 (19,40 %) III: 49 (73,13 %) GA: I: 2 (10 %) II: 9 (45 %) III: 9 (45 %)	0,05	X ²

Tabla 22b. Variables demográficas nominales y polimorfismo 1934G>A del gen

<i>VARIABLE</i>	<i>NÚMERO Y PORCENTAJE</i>	<i>P</i>	<i>Test</i>
Antecedente de cirugía previa	GG: Si: 49 (73,13 %) No: 18 (26,87 %) GA: Si: 17 (85,00 %) No: 3 (15,00 %)	0,37	F
Tipo de toracotomía	GG: Axilar: 51 (76,12 %) Posterior: 16 (23,88 %) GA: Axilar: 15 (75,00 %) Posterior: 5 (25,00 %)	1	F
Abandono del tratamiento	GG: Si: 9 (13,43 %) No: 58 (86,57 %) GA: Si: 1 (5 %) No: 19 (95,00 %)	0,44	F

Como podemos observar en las dos tablas anteriores, los dos grupos, homocigóticos y heterocigóticos respecto al gen estudiado, son similares con respecto a las variables edad, altura, consumo de fentanilo intraoperatorio, duración del ingreso en la Unidad de Reanimación, duración del ingreso hospitalario, sexo, grado ASA, antecedente de cirugías previas, tipo de toracotomía y abandono del tratamiento. Sin embargo, observamos que existe un desequilibrio en el reparto de los pacientes con y sin el polimorfismo motivado porque en el grupo GG presentan mayor peso ($p=0,04$) e IMC ($p=0,03$).

En el estudio de este gen hemos empleado como hipótesis nula que la media o la mediana de las puntuaciones del dolor tras toracotomía es igual para los distintos genotipos, es decir que las diferencias en las puntuaciones del dolor no dependen del genotipo. Tras la realización de los test estadísticos obtuvimos los si-

guientes resultados que se detallan en las **tablas 23, 24 y 25** y se muestran gráficamente en las **figuras 44, 45 y 46**.

En vista de los resultados se confirma la hipótesis nula, es decir el polimorfismo CYP2D6 SNP 1934G>A no se asocia con diferencias en las puntuaciones de dolor en reposo, con la tos y del dolor referido al hombro a lo largo del periodo de seguimiento de los pacientes de nuestro estudio.

Tabla 23. EVA en reposo para el polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	GG: 64 GA: 19	0,90 ± 1,88 (0-9), 0 1,47 ± 2,29 (0-7), 1	0,10	MW-W
1 h	GG: 64 GA: 19	1,56 ± 2,15 (0-8), 0,5 1,15 ± 1,92 (0-7), 0	0,45	MW-W
2 h	GG: 64 GA: 19	1,73 ± 2,10 (0-8), 1 1,15 ± 1,74 (0-5), 0	0,25	MW-W
6 h	GG: 64 GA: 19	1,37 ± 1,88 (0-7), 0 1,36 ± 2,19 (0-8), 0	0,89	MW-W
12 h	GG: 63 GA: 19	1,20 ± 1,68 (0-7), 0 1,15 ± 1,74 (0-5), 0	0,72	MW-W
24 h	GG: 62 GA: 19	1,59 ± 1,76 (0-7), 1 2,00 ± 2,28 (0-9), 2	0,60	MW-W
36 h	GG: 59 GA: 18	1,47 ± 1,80 (0-6), 1 1,16 ± 1,42 (0-4), 0,5	0,65	MW-W
48 h	GG: 57 GA: 18	1,63 ± 1,83 (0-6), 1 2,77 ± 2,53 (0-7), 2	0,07	MW-W
60 h	GG: 57 GA: 18	1,98 ± 2,13 (0-8), 1 1,44 ± 1,61 (0-5), 1	0,35	MW-W
72 h	GG: 56 GA: 18	1,71 ± 1,79 (0-8), 1 1,16 ± 1,54 (0-4), 0,5	0,16	MW-W
96 h	GG: 53 GA: 18	1,24 ± 1,28 (0-5), 1 1,55 ± 1,97 (0-7), 1	0,96	MW-W
120 h	GG: 52 GA: 18	1,05 ± 1,39 (0-4), 1 1,22 ± 1,47 (0-4), 0,5	0,80	MW-W
144 h	GG: 52 GA: 18	0,74 ± 1,12 (0-4), 0 0,66 ± 0,97 (0-3), 0	0,96	MW-W

Tabla 24. EVA con la tos para el polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	GG: 64 GA: 19	1,37 ± 2,34 (0-10), 0 2,21 ± 2,76 (0-8), 1	0,11	MW-W
1 h	GG: 64 GA: 19	2,73 ± 2,87 (0-10), 2 2,42 ± 2,54 (0-8), 2	0,74	MW-W
2 h	GG: 64 GA: 19	3,01 ± 2,88 (0-9), 2,5 2,47 ± 2,43 (0-7), 2	0,45	MW-W
6 h	GG: 64 GA: 19	2,92 ± 2,71 (0-9), 3 3,05 ± 2,97 (0-10), 2	0,94	MW-W
12 h	GG: 63 GA: 19	3,34 ± 2,91 (0-10), 3 3,68 ± 2,86 (0-10), 3	0,77	MW-W
24 h	GG: 62 GA: 19	4,53 ± 2,55 (0-10), 5 4,94 ± 2,61 (0-9), 5	0,53	t
36 h	GG: 59 GA: 18	4,03 ± 2,56 (0-10), 4 3,94 ± 1,95 (0-7), 4	0,91	MW-W
48 h	GG: 57 GA: 18	4,38 ± 2,60 (0-9), 5 5,61 ± 2,61 (0-9), 6	0,08	t
60 h	GG: 57 GA: 18	4,66 ± 2,56 (0-10), 4 4,44 ± 2,20 (0-8), 4,5	0,80	MW-W
72 h	GG: 56 GA: 18	4,30 ± 2,51 (0-10), 4 3,66 ± 2,24 (0-7), 3,5	0,35	MW-W
96 h	GG: 53 GA: 18	3,83 ± 2,25 (0-9), 4 4,00 ± 2,08 (0-7), 4	0,59	MW-W
120 h	GG: 52 GA: 18	3,21 ± 2,20 (0-8), 3 3,61 ± 1,94 (0-6), 4	0,30	MW-W
144 h	GG: 52 GA: 18	2,58 ± 2,07 (0-8), 2 2,50 ± 1,54 (0-5), 2	0,80	MW-W

Tabla 25. EVA para el dolor referido al hombro para el polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	GG: 64 GA: 19	1,03 ± 2,13 (0-10), 0 1,36 ± 1,92 (0-7), 1	0,10	MW-W
1 h	GG: 64 GA: 19	1,64 ± 2,48 (0-10), 0 0,84 ± 1,16 (0-4), 0	0,36	MW-W
2 h	GG: 64 GA: 19	1,64 ± 2,54 (0-10), 0 1,42 ± 1,92 (0-7), 1	0,87	MW-W
6 h	GG: 64 GA: 19	1,25 ± 2,03 (0-9), 0 1,52 ± 2,24 (0-8), 0	0,58	MW-W
12 h	GG: 63 GA: 19	1,23 ± 1,99 (0-9), 0 1,63 ± 1,70 (0-5), 1	0,11	MW-W
24 h	GG: 62 GA: 19	2,11 ± 2,59 (0-10), 1 2,05 ± 2,59 (0-8), 1	0,92	MW-W
36 h	GG: 59 GA: 18	1,86 ± 2,15 (0-8), 1 1,66 ± 2,52 (0-7), 0	0,47	MW-W
48 h	GG: 57 GA: 18	1,80 ± 2,10 (0-8), 1 2,94 ± 3,40 (0-9), 1	0,37	MW-W
60 h	GG: 57 GA: 18	1,75 ± 2,27 (0-10), 1 1,88 ± 2,11 (0-5), 1	0,72	MW-W
72 h	GG: 56 GA: 18	1,48 ± 1,75 (0-6), 1 1,94 ± 2,93 (0-7), 0,5	0,75	MW-W
96 h	GG: 53 GA: 18	0,94 ± 1,27 (0-5), 0 2,33 ± 2,74 (0-8), 1,5	0,10	MW-W
120 h	GG: 52 GA: 18	0,75 ± 0,94 (0-3), 0 2,27 ± 2,63 (0-7), 2	0,05	MW-W
144 h	GG: 52 GA: 18	0,86 ± 1,14 (0-4), 0 1,38 ± 1,85 (0-7), 1	0,33	MW-W

Con respecto a la valoración del dolor mediante la escala facial por parte de los médicos y enfermeras, los resultados se exponen en las **tablas 26 y 27**.

Como se explicó con anterioridad, las variables *EVA en reposo, con la tos y para el dolor de hombro* se recodificaron en unas nuevas variables dicotómicas. La posible asociación entre estas variables y la presencia o no del polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6 se estudio mediante tablas de contingencia y la aplicación de la prueba χ^2 , o cuando era preciso, con el test exacto de Fisher. Los resultados para el dolor de intensidad severa en las diferentes situaciones (reposo, con la tos y dolor por irritación del frénico) se recogen en las **tablas 28a, 28b, 29a, 29b, 30a y 30b**.

En la **tabla 30b** podemos observar que existe un mayor porcentaje de pacientes con dolor de hombro severo en las determinaciones de las 96 y 120 horas en el grupo con alelo GA y que esta diferencia alcanza significación estadística.; sin embargo, en el resto de determinaciones se confirma la hipótesis nula, es decir las diferencias halladas en las puntuaciones de dolor no se explican por las diferencias en el genotipo.

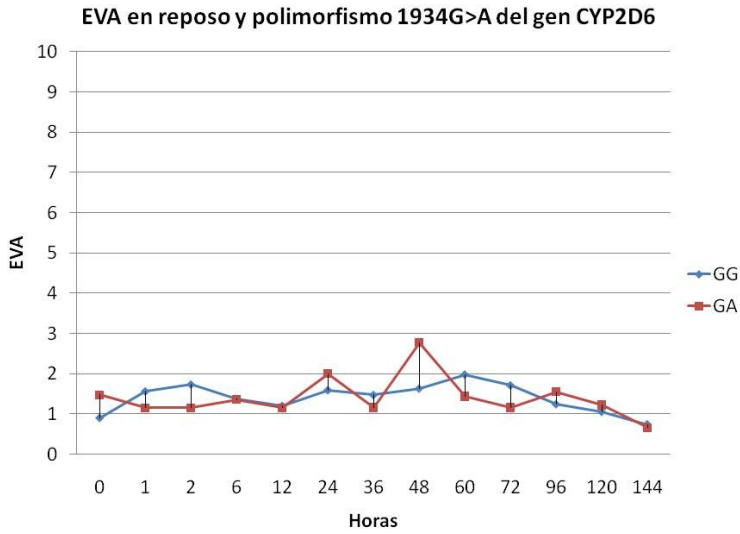


Figura 44. EVA media en reposo y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

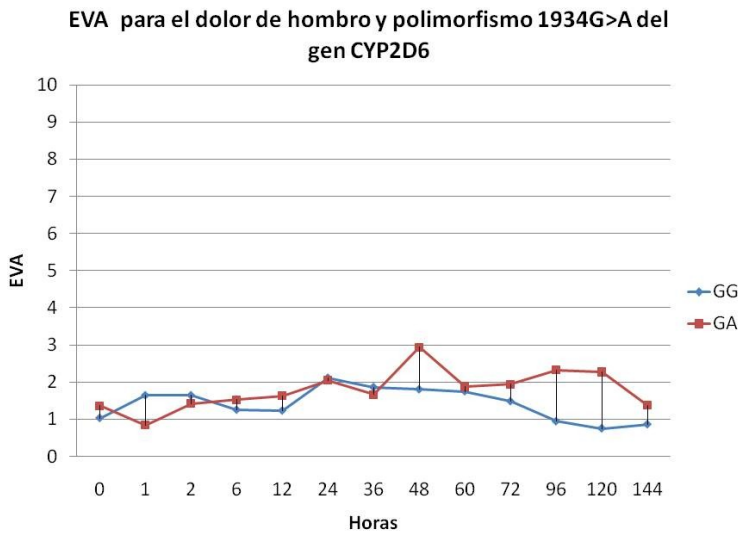


Figura 45 EVA media con la tos y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

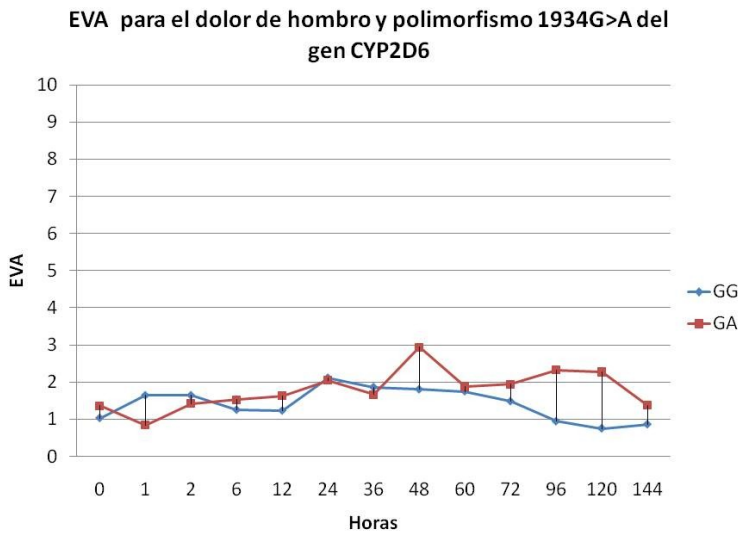


Figura 46 EVA media para el dolor de hombro y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

Tabla 26. Valoración del médico y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P VALOR	ESTADÍSTICO
0 h	GG: ≥3: 7 (10,94 %) <3: 57 (89,06 %) GA: ≥3: 3 (15,79 %) <3: 16 (84,21 %)	0,68	F
1 h	GG: ≥3: 8 (12,50 %) <3: 56 (87,50 %) GA: ≥3: 3 (15,79 %) <3: 16 (84,21 %)	0,70	F
2 h	GG: ≥3: 11 (17,19 %) <3: 53 (82,81 %) GA: ≥3: 2 (10,53 %) <3: 17 (89,47 %)	0,72	F
6 h	GG: ≥3: 6 (9,38 %) <3: 58 (90,62 %) GA: ≥3: 1 (5,26 %) <3: 18 (94,74 %)	1	F
12 h	GG: ≥3: 3 (4,76 %) <3: 60 (95,24 %) GA: ≥3: 2 (10,53 %) <3: 17 (89,47 %)	0,32	F
24 h	GG: ≥3: 14 (22,58 %) <3: 48 (77,42 %) GA: ≥3: 4 (21,05 %) <3: 15 (78,95 %)	1	F
36 h	GG: ≥3: 7 (11,86 %) <3: 52 (88,14 %) GA: ≥3: 4 (22,22 %) <3: 14 (77,78 %)	0,27	F
48 h	GG: ≥3: 9 (16,07 %) <3: 47 (83,93 %) GA: ≥3: 6 (33,33 %) <3: 12 (66,67 %)	0,17	F
60 h	GG: ≥3: 11 (20,37 %) <3: 43 (79,63 %) GA: ≥3: 4 (25,00 %) <3: 12 (75,00 %)	0,73	F
72 h	GG: ≥3: 6 (11,32 %) <3: 47 (88,68 %) GA: ≥3: 2 (12,50 %) <3: 14 (87,50 %)	1	F

Tabla 27. Valoración de la enfermera y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

VARIABLE	NÚMERO Y PORCENTAJE	P VALOR	ESTADÍSTICO
0 h	GG: ≥3: 5 (7,81 %) <3: 59 (92,19 %) GA: ≥3: 3 (15,79 %) <3: 16 (84,21 %)	0,37	F
1 h	GG: ≥3: 7 (10,94 %) <3: 57 (89,06 %) GA: ≥3: 3 (15,79 %) <3: 16 (84,21 %)	0,68	F
2 h	GG: ≥3: 10 (15,63 %) <3: 54 (84,37 %) GA: ≥3: 1 (5,26 %) <3: 18 (94,74 %)	0,44	F
6 h	GG: ≥3: 6 (9,38 %) <3: 58 (90,62 %) GA: ≥3: 1 (5,26 %) <3: 18 (94,74 %)	1	F
12 h	GG: ≥3: 6 (9,52 %) <3: 57 (90,48 %) GA: ≥3: 1 (5,26 %) <3: 18 (94,74 %)	1	F
24 h	GG: ≥3: 14 (22,58 %) <3: 48 (77,42 %) GA: ≥3: 2 (10,53 %) <3: 17 (89,47 %)	0,33	F
36 h	GG: ≥3: 7 (11,86 %) <3: 52 (88,14 %) GA: ≥3: 2 (11,11 %) <3: 16 (88,89 %)	1	F
48 h	GG: ≥3: 5 (8,93 %) <3: 51 (91,07 %) GA: ≥3: 5 (27,78 %) <3: 13 (72,22 %)	0,05	F
60 h	GG: ≥3: 7 (12,96 %) <3: 47 (87,04 %) GA: ≥3: 3 (18,75 %) <3: 13 (81,25 %)	0,68	F
72 h	GG: ≥3: 5 (9,43 %) <3: 48 (90,57 %) GA: ≥3: 3 (18,75 %) <3: 13 (81,25 %)	0,37	F

Tabla 28a. Dolor severo en reposo y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	GG: ≥5: 5 (7,81 %) <5: 59 (92,19 %) GA: ≥5: 3 (15,79 %) <5: 16 (84,21 %)	0,37	F
1 h	GG: ≥5: 7 (10,94 %) <5: 57 (89,06 %) GA: ≥5: 1 (5,26 %) <5: 18 (94,74 %)	0,67	F
2 h	GG: ≥5: 8 (12,50 %) <5: 56 (87,50 %) GA: ≥5: 1 (5,26 %) <5: 18 (94,74 %)	0,67	F
6 h	GG: ≥5: 6 (9,38 %) <5: 58 (90,62 %) GA: ≥5: 2 (10,53 %) <5: 17 (89,47 %)	1	F
12 h	GG: ≥5: 4 (6,35 %) <5: 59 (93,65 %) GA: ≥5: 2 (10,53 %) <5: 17 (89,47 %)	0,61	F
24 h	GG: ≥5: 5 (8,06 %) <5: 57 (91,94 %) GA: ≥5: 1 (5,26 %) <5: 18 (94,74 %)	1	F
36 h	GG: ≥5: 5 (8,47 %) <5: 54 (91,53 %) GA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 18 (100,00 %)	0,58	F
48 h	GG: ≥5: 5 (8,77 %) <5: 52 (91,23 %) GA: ≥5: 5 (27,78 %) <5: 13 (72,22 %)	0,05	F
60 h	GG: ≥5: 8 (14,04 %) <5: 49 (85,96 %) GA: ≥5: 1 (5,56 %) <5: 17 (94,44 %)	0,67	F

Tabla 28b. Dolor severo en reposo y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
72 h	GG: ≥5: 5 (8,93 %) <5: 51 (91,07 %) GA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 18 (100,00 %)	0,32	F
96 h	GG: ≥5: 1 (1,89 %) <5: 52 (98,11 %) GA: ≥5: 1 (5,56 %) <5: 17 (94,44 %)	0,44	F
120 h	GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 52 (100,00 %) GA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 18 (100,00 %)		
144 h	GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 52 (100,00 %) GA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 18 (100,00 %)		

Tabla 29a. Dolor severo con la tos y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	GG: ≥5: 7 (10,94 %) <5: 57 (89,06 %) CC: ≥5: 3 (15,79 %) <5: 16 (84,21 %)	0,68	F
1 h	GG: ≥5: 17 (26,56 %) <5: 47 (73,44 %) GA: ≥5: 3 (15,79 %) <5: 16 (84,21 %)	0,54	F
2 h	GG: ≥5: 21 (32,81 %) <5: 43 (67,19 %) GA: ≥5: 4 (21,05 %) <5: 15 (78,95 %)	0,32	X ²
6 h	GG: ≥5: 17 (26,56 %) <5: 47 (73,44 %) GA: ≥5: 5 (26,32 %) <5: 14 (73,68 %)	0,98	F

Tabla 29b. Dolor severo con la tos y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
12 h	GG: ≥5: 21 (33,33 %) <5: 42 (66,67 %) GA: ≥5: 7 (36,84 %) <5: 12 (63,16 %)	0,77	X ²
24 h	GG: ≥5: 32 (51,61 %) <5: 30 (48,39 %) GA: ≥5: 10 (52,63 %) <5: 9 (47,37 %)	0,93	X ²
36 h	GG: ≥5: 24 (40,68 %) <5: 35 (59,42 %) GA: ≥5: 6 (33,33 %) <5: 12 (66,67 %)	0,57	X ²
48 h	GG: ≥5: 27 (48,21 %) <5: 29 (51,79 %) GA: ≥5: 11 (61,11 %) <5: 7 (38,89 %)	0,34	F
60 h	GG: ≥5: 27 (47,37 %) <5: 30 (52,63 %) GA: ≥5: 9 (50,00 %) <5: 9 (50,00 %)	0,84	X ²
72 h	GG: ≥5: 23 (41,07 %) <5: 33 (58,93 %) GA: ≥5: 7 (38,89 %) <5: 11 (61,11 %)	0,86	X ²
96 h	GG: ≥5: 17 (32,08 %) <5: 36 (67,92 %) GA: ≥5: 8 (44,44 %) <5: 10 (55,56 %)	0,34	X ²
120 h	GG: ≥5: 12 (23,08 %) <5: 40 (76,92 %) GA: ≥5: 6 (33,33 %) <5: 12 (66,67 %)	0,53	F
144 h	GG: ≥5: 6 (11,53 %) <5: 46 (88,47 %) GA: ≥5: 2 (11,11 %) <5: 16 (88,89 %)	1	F

Tabla 30a.. Dolor de hombro severo y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	GG: ≥5: 6 (9,38 %) <5: 58 (90,62 %) GA: ≥5: 2 (10,53 %) <5: 17 (89,47 %)	1	F
1 h	GG: ≥5: 7 (10,94 %) <5: 57 (89,06 %) GA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 19 (100,00 %)	0,34	F
2 h	GG: ≥5: 9 (14,06 %) <5: 55 (85,94 %) GA: ≥5: 2 (10,53 %) <5: 17 (89,47 %)	1	F
6 h	GG: ≥5: 5 (7,81 %) <5: 59 (92,19 %) GA: ≥5: 2 (10,53 %) <5: 17 (89,47 %)	0,65	F
12 h	GG: ≥5: 6 (9,52 %) <5: 57 (90,48 %) GA: ≥5: 2 (10,53 %) <5: 17 (89,47 %)	1	F
24 h	GG: ≥5: 12 (19,35 %) <5: 50 (80,65 %) GA: ≥5: 4 (21,05 %) <5: 15 (78,95 %)	1	F
36 h	GG: ≥5: 5 (8,47 %) <5: 54 (91,53 %) GA: ≥5: 3 (16,67 %) <5: 15 (83,33 %)	0,38	F
48 h	GG: ≥5: 27 (48,21 %) <5: 29 (51,79 %) GA: ≥5: 11 (61,11 %) <5: 7 (38,89 %)	0,42	F
60 h	GG: ≥5: 6 (10,53 %) <5: 51 (89,47 %) GA: ≥5: 3 (16,67 %) <5: 15 (83,33 %)	0,44	F

Tabla 30b. Dolor de hombro severo y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
72 h	GG: ≥5: 4 (7,14 %) <5: 52 (92,86 %) GA: ≥5: 4 (22,22 %) <5: 14 (77,78 %)	0,09	F
96 h	GG: ≥5: 1 (1,89 %) <5: 52 (98,11 %) GA: ≥5: 5 (27,78 %) <5: 13 (72,22 %)	0,003	F
120 h	GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 52 (100,00 %) GA: ≥5: 4 (22,22 %) <5: 14 (77,78 %)	0,003	F
144 h	GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 52 (100,00 %) GA: ≥5: 1 (5,56 %) <5: 17 (94,44 %)	0,26	F

Con respecto al empleo de cloruro mórfico como medicación de rescate en los dos primeros días y su relación con el polimorfismo CYP2D6 SNP 1934G>A los resultados fueron los siguientes (**Tabla 31**):

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de medicación de rescate durante las primeras 48 horas.

Tabla 31. Consumo de cloruro mórfico y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

CONSUMO DE CLORURO MÓRFICO	GEN	MEDIA en mg ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
Unidad de Reanimación	GG: 64 GA: 19	3,53 ± 5,41 (0-22), 0 4,78 ± 5,47 (0-22), 3	0,13	MW-W
24 h	GG: 63 GA: 19	6,23 ± 7,01 (0-28), 4 6,57 ± 6,28 (0-19), 8	0,66	MW-W
48 h	GG: 61 GA: 17	0,06 ± 0,51 (0-4), 0 0,00 ± 0,00 (0-0), 0	0,59	MW-W

Los resultados de la variable dicotómica *valoración del tratamiento analgésico* fueron analizados con la prueba de χ^2 sin que se encontraran diferencias con significación estadística ($p=0,37$) (**Tabla 32**).

Por último, tras preguntar a los pacientes si a lo largo del ingreso habían percibido que el dolor fuera muy intenso en algún momento, se obtuvieron los resultados que se detallan en la **tabla 33**.

No se observaron diferencias importantes en el porcentaje de pacientes que refirieron haber sufrido en algún momento dolor de intensidad importante entre ambos grupos.

Tabla 32. Valoración del tratamiento analgésico por el paciente y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
VALORACIÓN MUY BUENA	GG: Si: 30 (56,60 %) No: 23 (43,40 %) GA: Si: 8 (44,44 %) No: 10 (55,56 %)	0,37	X ²

Tabla 33. Incidencia de dolor intenso y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
¿DOLOR INTENSO?	GG: Si: 52 (98,11 %) No: 1 (1,89 %) GA: Si: 17 (94,44 %) No: 1 (5,56 %)	0,41	F

5.2.3. INFLUENCIA DE SNP 802C>T DEL GEN UGT2B7

En nuestro grupo de pacientes no hemos encontrado ningún homocigótico para el *alelo mutado*. Por ello, inicialmente hemos tratado de encontrar si había algún tipo de desequilibrio entre los pacientes homocigóticos para el *alelo salvaje* y los heterocigóticos, en relación con las variables demográficas cuantitativas. Los resultados de la comparativa con respecto a las variables cuantitativas se exponen en la **tabla 34**.

Con respecto al análisis de las variables nominales o dicotómicas, los resultados se expresan en la **tabla 35**.

san en la **tabla 35**.

Como podemos observar en las dos tablas anteriores, los dos grupos, homocigóticos para el *alelo salvaje* (CC) y heterocigóticos (CT), fueron similares con respecto a las variables demográficas.

Tabla 34. Variables demográficas cuantitativas y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.

VARIABLE	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
Edad (años)	CT: 61 CC: 26	61,22 ± 8,61 (40-79), 61 63,73 ± 10,60 (35-78), 66	0,25	t
Altura (cm)	CT: 61 CC: 26	167,06 ± 8,34 (144-184), 168 167,92 ± 8,49 (149-184), 169,5	0,54	MW-W
Peso (Kg)	CT: 61 CC: 26	75,70 ± 14,00 (57,5-115), 73 75,29 ± 10,90 (60-97), 72,5	0,72	MW-W
IMC (kg/altura en m ²)	CT: 61 CC: 26	27,07 ± 4,17 (19,66-37,55), 26,67 26,74 ± 3,61 (20,47-35,69), 26,16	0,72	t
Fentanilo intraoperatorio (µg)	CT: 61 CC: 26	245,08 ± 117,86 (100-550), 200 275,00 ± 152,47 (150-650), 225	0,42	MW-W
Duración del ingreso en la Unidad de Reanimación (h)	CT: 61 CC: 26	9,40 ± 4,87 (3-21), 8 9,03 ± 5,24 (2-22), 8	0,85	MW-W
Duración del ingreso hospitalario (d)	CT: 61 CC: 26	6,08 ± 2,38 (3-15), 5 5,72 ± 1,96 (3-11), 5	0,67	MW-W

Tabla 35. Variables demográficas nominales y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.

VARIABLE	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
Sexo	CT: Hombre: 51 (83,61 %) Mujer: 10 (16,39 %) CC: Hombre: 23 (88,46 %) Mujer: 3 (11,54 %)	0,74	F
Grado ASA	CT: I: 5 (8,2 %) II: 16 (26,23 %) III: 40 (65,57 %) CC: I: 2 (7,69 %) II: 6 (23,08 %) III: 18 (69,23 %)	0,94	χ ²
Antecedente de cirugía previa	CT: Si: 47 (77,05 %) No: 14 (22,95 %) CC: Si: 19 (73,08 %) No: 7 (26,92 %)	0,69	χ ²
Tipo de toracotomía	CT: Axilar: 47 (77,05 %) Posterior: 14 (22,95 %) CC: Axilar: 19 (73,08 %) Posterior: 7 (26,92 %)	0,69	χ ²
Abandono del tratamiento	CT: Si: 7 (11,48 %) No: 54 (88,52 %) CC: Si: 3 (11,54 %) No: 23 (88,46 %)	1	F

En el estudio de este gen hemos empleado como hipótesis nula que la media o la mediana de la EVA para el dolor es igual para los diferentes genotipos del gen UGT2B7. Tras realizar los test estadísticos pertinentes obtuvimos los siguientes resultados para el dolor en reposo (*tabla 36 y figura 47*), con la tos (*tabla 37 y figura 48*) y para el dolor de hombro (*tabla 38 y figura 49*). Los resultados confirmaron la hipótesis alternativa, es decir, el polimorfismo UGT2B7 SNP 802C>T se asoció con diferencias en las puntuaciones de dolor en reposo y con la tos en la mayoría de las distintas mediciones efectuadas durante el seguimiento de los pacientes de nuestro estudio.

Para el dolor de hombro sólo se observaron diferencias significativas en dos determinaciones realizadas en la primera hora y a las 96 horas; en el resto de determinaciones se confirmó la hipótesis nula, es decir no hubo diferencias en las puntuaciones del dolor asociadas al polimorfismo.

El resultado de las valoraciones de los médicos y enfermeras mediante la escala de Wong y Baker y su relación con el polimorfismo de este gen se detallan en las *tablas 39 y 40*.

Tabla 36. EVA en reposo para el polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	CT: 58 CC: 25	1,24 ± 2,22 (0-9), 0 0,56 ± 1,15 (0-5), 0	0,28	MW-W
1 h	CT: 58 CC: 25	1,82 ± 2,25 (0-8), 1 0,64 ± 1,41 (0-6), 0	0,005	MW-W
2 h	CT: 58 CC: 25	1,94 ± 2,15 (0-8), 1 0,80 ± 1,44 (0-5), 0	0,019	MW-W
6 h	CT: 58 CC: 25	1,74 ± 2,08 (0-8), 1 0,52 ± 1,26 (0-5), 0	0,002	MW-W
12 h	CT: 57 CC: 25	1,54 ± 1,82 (0-7), 1 0,40 ± 0,95 (0-3), 0	0,0007	MW-W
24 h	CT: 57 CC: 24	2,08 ± 1,99 (0-9), 2 0,75 ± 1,22 (0-4), 0	0,0009	MW-W
36 h	CT: 53 CC: 24	1,56 ± 1,68 (0-6), 1 1,04 ± 1,78 (0-6), 0	0,08	MW-W
48 h	CT: 52 CC: 23	2,26 ± 2,17 (0-7), 2 1,08 ± 1,53 (0-6), 1	0,02	MW-W
60 h	CT: 52 CC: 23	2,17 ± 2,14 (0-8), 1 1,13 ± 1,51 (0-5), 1	0,02	MW-W
72 h	CT: 51 CC: 23	1,84 ± 1,78 (0-8), 1 1,00 ± 1,53 (0-6), 0	0,02	MW-W
96 h	CT: 50 CC: 21	1,56 ± 1,60 (0-7), 1 0,76 ± 0,94 (0-3), 0	0,04	MW-W
120 h	CT: 49 CC: 21	1,32 ± 1,43 (0-4), 1 0,57 ± 0,97 (0-3), 0	0,02	MW-W
144 h	CT: 49 CC: 21	0,81 ± 1,14 (0-4), 0 0,50 ± 0,88 (0-3), 0	0,32	MW-W

Tabla 37. EVA con la tos para el polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7. (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	CT: 58 CC: 25	1,87 ± 2,62 (0-10), 0 0,84 ± 1,84 (0-8), 0	0,06	MW-W
1 h	CT: 58 CC: 25	3,27 ± 2,91 (0-10), 3 1,24 ± 1,83 (0-6), 0	0,002	MW-W
2 h	CT: 58 CC: 25	3,48 ± 2,87 (0-9), 3 1,52 ± 1,98 (0-7), 1	0,003	MW-W
6 h	CT: 58 CC: 25	3,46 ± 2,70 (0-10), 3 1,76 ± 2,55 (0-8), 0	0,006	MW-W
12 h	CT: 57 CC: 25	3,82 ± 2,84 (0-10), 4 2,52 ± 2,83 (0-9), 2	0,06	MW-W
24 h	CT: 57 CC: 24	5,07 ± 2,51 (0-10), 5 3,58 ± 2,41 (0-10), 3,5	0,01	t
36 h	CT: 53 CC: 24	4,30 ± 2,44 (0-8), 4 3,37 ± 2,29 (0-10), 3	0,04	MW-W
48 h	CT: 52 CC: 23	5,00 ± 2,63 (0-9), 5 3,95 ± 2,56 (0-8), 4	0,11	t
60 h	CT: 52 CC: 23	5,03 ± 2,33 (0-9), 5 3,65 ± 2,55 (0-10), 3	0,02	MW-W
72 h	CT: 51 CC: 23	4,66 ± 2,32 (0-10), 4 3,00 ± 2,39 (0-8), 3	0,0059	MW-W
96 h	CT: 50 CC: 21	4,34 ± 2,25 (0-9), 4 2,76 ± 1,64 (0-6), 3	0,006	MW-W
120 h	CT: 49 CC: 21	3,65 ± 2,26 (0-8), 4 2,52 ± 1,56 (0-6), 3	0,04	MW-W
144 h	CT: 49 CC: 21	2,71 ± 2,13 (0-8), 2 2,20 ± 1,32 (0-4), 2,5	0,59	MW-W

Tabla 38. EVA para el dolor referido al hombro y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	CT: 58 CC: 25	1,34 ± 2,34 (0-10), 0 0,56 ± 1,15 (0-5), 0	0,26	MW-W
1 h	CT: 58 CC: 25	1,81 ± 2,51 (0-10), 1 0,64 ± 1,25 (0-5), 0	0,01	MW-W
2 h	CT: 58 CC: 25	1,84 ± 2,64 (0-10), 1 1,00 ± 1,63 (0-6), 0	0,18	MW-W
6 h	CT: 58 CC: 25	1,56 ± 2,26 (0-9), 0,5 0,72 ± 1,40 (0-5), 0	0,06	MW-W
12 h	CT: 57 CC: 25	1,54 ± 2,04 (0-9), 1 0,84 ± 1,57 (0-5), 0	0,06	MW-W
24 h	CT: 57 CC: 24	2,43 ± 2,69 (0-10), 2 1,29 ± 2,09 (0-7), 0	0,07	MW-W
36 h	CT: 53 CC: 24	2,01 ± 2,19 (0-7), 1 1,37 ± 2,28 (0-8), 0	0,12	MW-W
48 h	CT: 52 CC: 23	2,32 ± 2,55 (0-9), 1 1,52 ± 2,33 (0-8), 0	0,15	MW-W
60 h	CT: 52 CC: 23	1,86 ± 2,15 (0-7), 1 1,60 ± 2,40 (0-10), 0	0,44	MW-W
72 h	CT: 51 CC: 23	1,68 ± 2,00 (0-7), 1 1,39 ± 1,80 (0-6), 0	0,54	MW-W
96 h	CT: 50 CC: 21	1,56 ± 1,60 (0-7), 1 0,76 ± 0,94 (0-3), 0	0,04	MW-W
120 h	CT: 49 CC: 21	1,26 ± 1,75 (0-7), 1 0,85 ± 1,49 (0-6), 0	0,25	MW-W
144 h	CT: 49 CC: 21	0,81 ± 1,14 (0-4), 0 0,50 ± 0,88 (0-3), 0	0,32	MW-W

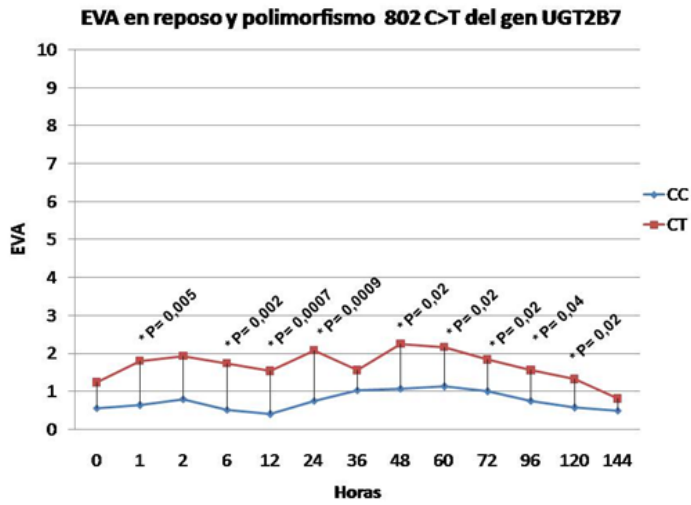


Figura 47. EVA media en reposo y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.

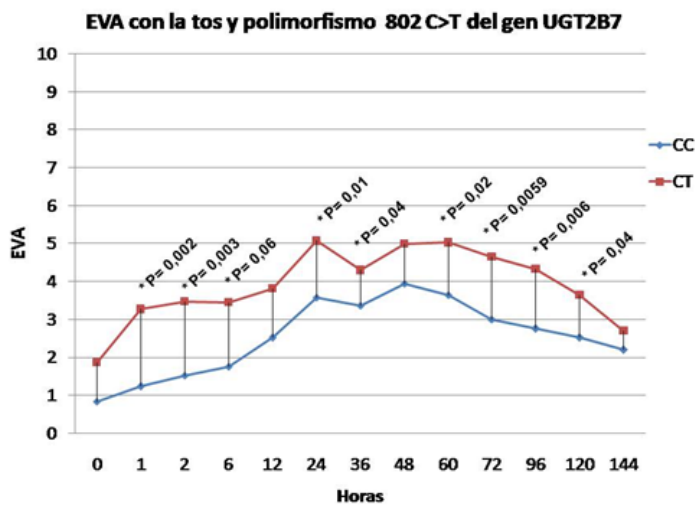


Figura 48 EVA media con la tos y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.

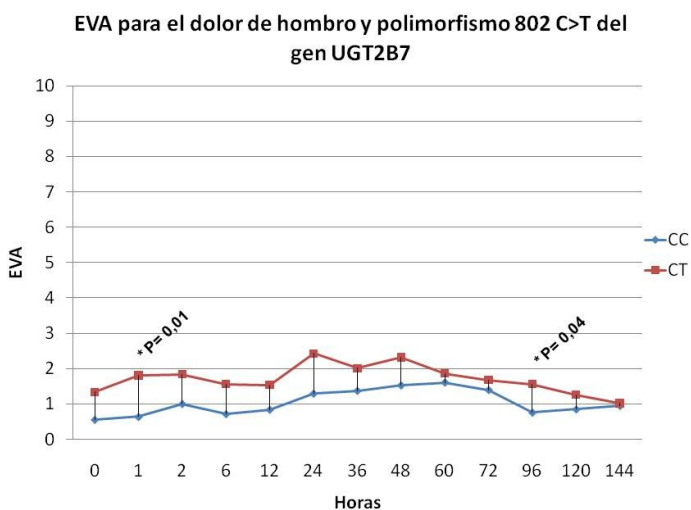


Figura 49. EVA media para el dolor de hombro y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.

Tabla 39. Valoración del médico y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P VALOR	ESTADÍSTICO
0 h	CC: ≥3: 2 (8,00 %) <3: 23 (92,00 %) CT: ≥3: 8 (13,79 %) <3: 50 (86,21 %)	0,71	F
1 h	CC: ≥3: 1 (4,00 %) <3: 24 (96,00 %) CT: ≥3: 10 (17,24 %) <3: 48 (82,76 %)	0,16	F
2 h	CC: ≥3: 2 (8,00 %) <3: 23 (92,00 %) CT: ≥3: 11 (18,97 %) <3: 47 (81,03 %)	0,32	F
6 h	CC: ≥3: 2 (8,00 %) <3: 23 (92,00 %) CT: ≥3: 5 (8,62 %) <3: 53 (91,38 %)	1	F
12 h	CC: ≥3: 2 (8,00 %) <3: 23 (92,00 %) CT: ≥3: 3 (5,26 %) <3: 54 (94,74 %)	0,63	F
24 h	CC: ≥3: 3 (12,50 %) <3: 21 (87,50 %) CT: ≥3: 15 (26,32 %) <3: 42 (73,68 %)	0,17	X ²
36 h	CC: ≥3: 2 (8,33 %) <3: 22 (91,67 %) CT: ≥3: 9 (16,98 %) <3: 44 (83,02 %)	0,48	F
48 h	CC: ≥3: 5 (21,74 %) <3: 18 (78,26 %) CT: ≥3: 10 (19,61 %) <3: 41 (80,39 %)	1	F
60 h	CC: ≥3: 5 (21,74 %) <3: 18 (78,26 %) CT: ≥3: 10 (21,28 %) <3: 37 (78,72 %)	1	F
72 h	CC: ≥3: 3 (13,04 %) <3: 20 (86,96 %) CT: ≥3: 5 (10,87 %) <3: 41 (89,13 %)	1	F

Tabla 40. Valoración de la enfermera y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P VALOR	ESTADÍSTICO
0 h	CC: ≥3: 2 (8,00 %) <3: 23 (92,00 %) CT: ≥3: 6 (10,34 %) <3: 52 (89,66 %)	1	F
1 h	CC: ≥3: 0 (0,00 %) <3: 25 (100,00 %) CT: ≥3: 10 (17,24 %) <3: 48 (82,76 %)	0,02	F
2 h	CC: ≥3: 1 (4,00 %) <3: 24 (96,00 %) CT: ≥3: 10 (17,24 %) <3: 48 (82,76 %)	0,16	F
6 h	CC: ≥3: 2 (8,00 %) <3: 23 (92,00 %) CT: ≥3: 5 (8,62 %) <3: 53 (91,38 %)	1	F
12 h	CC: ≥3: 2 (8,00 %) <3: 23 (92,00 %) CT: ≥3: 5 (8,77 %) <3: 52 (91,23 %)	1	F
24 h	CC: ≥3: 2 (8,33 %) <3: 22 (91,67 %) CT: ≥3: 14 (24,56 %) <3: 43 (75,44 %)	0,12	F
36 h	CC: ≥3: 2 (8,33 %) <3: 22 (91,67 %) CT: ≥3: 7 (13,21 %) <3: 46 (86,79 %)	0,71	F
48 h	CC: ≥3: 2 (8,70 %) <3: 21 (91,30 %) CT: ≥3: 8 (15,69 %) <3: 43 (84,31 %)	0,71	F
60 h	CC: ≥3: 3 (13,04 %) <3: 20 (86,96 %) CT: ≥3: 7 (14,89 %) <3: 40 (85,11 %)	1	F
72 h	CC: ≥3: 2 (8,70 %) <3: 21 (91,30 %) CT: ≥3: 6 (13,04 %) <3: 40 (86,96 %)	0,70	F

La posible influencia del polimorfismo UGT2B7 802C>T sobre las variables *dolor severo en reposo*, *dolor severo con la tos* y *dolor referido al hombro severo* se estudió mediante tablas de contingencia y la aplicación de la

prueba X^2 , o cuando era preciso, con el test exacto de Fisher. Los resultados para el dolor en reposo se recogen en la siguiente tabla (**tabla 41a y 41b**):

Tabla 41a. Dolor severo en reposo y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	CT: ≥5: 7 (12,07 %) <5: 51 (87,93 %) CC: ≥5: 1 (4,00 %) <5: 24 (96,00 %)	0,42	F
1 h	CT: ≥5: 7 (12,07 %) <5: 51 (87,93 %) CC: ≥5: 1 (4,00 %) <5: 24 (96,00 %)	0,42	F
2 h	CT: ≥5: 8 (13,79 %) <5: 50 (86,21 %) CC: ≥5: 1 (4,00 %) <5: 24 (96,00 %)	0,26	F
6 h	CT: ≥5: 7 (12,07 %) <5: 51 (87,93 %) CC: ≥5: 1 (4,00 %) <5: 24 (96,00 %)	0,42	F
12 h	CT: ≥5: 6 (10,53 %) <5: 51 (89,47 %) CC: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 25 (100,00 %)	0,17	F
24 h	CT: ≥5: 6 (10,53 %) <5: 51 (89,47 %) CC: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 24 (100,00 %)	0,17	F
36 h	CT: ≥5: 3 (5,66 %) <5: 50 (94,34 %) CC: ≥5: 2 (8,33 %) <5: 22 (91,67 %)	0,64	F

Tabla 41b. Dolor severo en reposo y polimorfismo 802C>Tdel gen UGT2B7.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
48 h	CT: ≥5: 9 (17,31 %) <5: 43 (82,69 %) CC: ≥5: 1 (4,35 %) <5: 22 (95,65 %)	0,16	F
60 h	CT: ≥5: 7 (13,46 %) <5: 45 (86,54 %) CC: ≥5: 2 (8,70 %) <5: 21(91,30 %)	0,71	F
72 h	CT: ≥5: 4 (7,84 %) <5: 47 (92,16 %) CC: ≥5: 1 (4,35 %) <5: 22 (95,65 %)	1	F
96 h	CT: ≥5: 2 (4,00 %) <5: 48 (96,00 %) CC: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 21 (100,00 %)	1	F
120 h	CT: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 49 (100,00 %) CC: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 21 (100,00 %)		
144 h	CT: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 49 (100,00 %) CC: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 21 (100,00 %)		

Con respecto al dolor desencadenado por la tos, encontramos los resultados que se detallan en las **tablas 42a** y **42b**. Se observa en el grupo de pacientes con el alelo CT un mayor porcentaje con puntuaciones de EVA ≥ 5, lo

que refleja una mayor incidencia de dolor severo en este grupo; esta diferencia alcanzó significación estadística en siete de las trece mediciones.

Tabla 42a. Dolor severo con la tos y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7
(En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	CT: ≥5: 9 (15,52 %) <5: 49 (84,48 %) CC: ≥5: 1 (4,00 %) <5: 24 (96,00 %)	0,26	F
1 h	CT: ≥5: 18 (31,03 %) <5: 40 (68,97 %) CC: ≥5: 2 (8,00 %) <5: 23 (92,00 %)	0,02	X ²
2 h	CT: ≥5: 22 (37,93 %) <5: 36 (62,07 %) CC: ≥5: 3 (12,00 %) <5: 22 (88,00 %)	0,01	X ²
6 h	CT: ≥5: 18 (31,03 %) <5: 40 (68,97 %) CC: ≥5: 4 (16,00 %) <5: 21 (84,00 %)	0,15	X ²
12 h	CT: ≥5: 21 (36,84 %) <5: 36 (63,16 %) CC: ≥5: 7 (28,00 %) <5: 18 (72,00 %)	0,43	X ²
24 h	CT: ≥5: 34 (59,65 %) <5: 23 (40,35 %) CC: ≥5: 8 (33,33 %) <5: 16 (66,67 %)	0,03	X ²
36 h	CT: ≥5: 25 (47,17 %) <5: 28 (52,03 %) CC: ≥5: 5 (20,83 %) <5: 19 (79,17 %)	0,02	X ²
48 h	CT: ≥5: 28 (54,90 %) <5: 23 (45,10 %) CC: ≥5: 9 (39,13 %) <5: 14 (60,87 %)	0,20	X ²
60 h	CT: ≥5: 27 (51,92 %) <5: 25 (48,08 %) CC: ≥5: 9 (31,13 %) <5: 14 (60,87 %)	0,30	X ²
72 h	CT: ≥5: 25 (49,02 %) <5: 26 (50,98 %) CC: ≥5: 5 (21,74 %) <5: 18 (78,26 %)	0,02	X ²

Tabla 42b. Dolor severo con la tos y polimorfismo 802C>Tdel gen UGT2B7 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
96 h	CT: ≥5: 23 (46,00 %) <5: 27 (54,00 %) CC: ≥5: 2 (9,52 %) <5: 19 (90,48 %)	0,0033	χ ²
120 h	CT: ≥5: 16 (32,65 %) <5: 33 (67,35 %) CC: ≥5: 2 (9,52 %) <5: 19 (90,48 %)	0,042	χ ²
144 h	CT: ≥5: 7 (14,29 %) <5: 42 (85,71 %) CC: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 21 (100,00 %)	0,09	F

Por último, el análisis de los resultados para **tablas 43a y 43b.** el dolor referido al hombro se expresa en las

Tabla 43a. Dolor de hombro severo y polimorfismo 802C>Tdel gen UGT2B7.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	CT: ≥5: 7 (12,07 %) <5: 51 (87,93 %) CC: ≥5: 1 (4,00 %) <5: 24 (96,00 %)	0,42	F
1 h	CT: ≥5: 6 (10,34 %) <5: 52 (89,66 %) CC: ≥5: 1 (4,00 %) <5: 24 (96,00 %)	0,66	F
2 h	CT: ≥5: 9 (15,52 %) <5: 49 (84,48 %) CC: ≥5: 2 (8,00 %) <5: 23 (92,00 %)	0,49	F
6 h	CT: ≥5: 6 (10,34 %) <5: 52 (89,66 %) CC: ≥5: 1 (4,00 %) <5: 24 (96,00 %)	0,66	F

Tabla 43b. Dolor de hombro severo y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
12 h	CT: ≥5: 7 (12,28 %) <5: 50 (87,52 %) CC: ≥5: 1 (4,00 %) <5: 24 (96,00 %)	0,42	F
24 h	CT: ≥5: 34 (59,65 %) <5: 23 (40,35 %) CC: ≥5: 8 (33,33 %) <5: 16 (66,67 %)	0,03	X ²
36 h	CT: ≥5: 6 (11,32 %) <5: 47 (88,68 %) CC: ≥5: 2 (8,33 %) <5: 22 (91,67 %)	1	F
48 h	CT: ≥5: 8 (15,38 %) <5: 44 (84,62 %) CC: ≥5: 3 (13,04 %) <5: 20 (86,96 %)	1	F
60 h	CT: ≥5: 7 (13,46 %) <5: 45 (86,54 %) CC: ≥5: 2 (8,70 %) <5: 21 (91,30 %)	0,71	F
72 h	CT: ≥5: 6 (11,76 %) <5: 45 (88,24 %) CC: ≥5: 2 (8,70 %) <5: 21 (91,30 %)	1	F
96 h	CT: ≥5: 5 (10,00 %) <5: 45 (90,00 %) CC: ≥5: 1 (4,76 %) <5: 20 (95,24 %)	0,66	F
120 h	CT: ≥5: 3 (6,12 %) <5: 46 (93,88 %) CC: ≥5: 1 (4,76 %) <5: 20 (95,24 %)	1	F
144 h	CT: ≥5: 1 (2,04 %) <5: 48 (97,96 %) CC: ≥5: 1 (4,76 %) <5: 20 (95,24 %)	1	F

Nuevamente observamos un mayor porcentaje de pacientes con dolor de hombro severo en las determinaciones en el grupo con alelo CT, aunque sólo alcanzó significación estadística a las 24 h (p=0,03).

En cuanto a la utilización de cloruro mórfico los resultados en relación con el polimorfismo UGT2B7 SNP 802C>T son los siguientes (**tabla 44**):

Tabla 44. Consumo de cloruro mórfico y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.

CONSUMO DE CLORURO MÓRFICO	GEN	MEDIA en mg ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
Unidad de Reanimación	CT: 58 CC: 25	4,62 ± 6,06 (0-22), 3 1,96 ± 2,08 (0-9), 0	0,07	MW-W
24 h	CT: 57 CC: 25	6,98 ± 7,33 (0-28), 6 4,80 ± 5,29 (0-16), 4	0,25	MW-W
48 h	CT: 54 CC: 24	0,07 ± 0,54 (0-4), 0 0,00 ± 0,00 (0-0), 0	0,5	MW-W

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de medicación de rescate durante las primeras 48 horas, aunque el grupo de pacientes con alelo CT muestran un mayor consumo.

La variable *valoración del tratamiento analgésico* y su asociación con el polimorfismo fueron analizados con la prueba de χ^2 y se expresan en la siguiente tabla. (**Tabla 45**).

Por último, tras preguntar a los pacientes si a lo largo del ingreso habían percibido que el dolor fuera muy intenso en algún momento se observó que los pacientes con alelo CT presentaban mayor incidencia de dolor intenso (p=0,034) (**Tabla 46**).

Tabla 45. Valoración del tratamiento analgésico por el paciente y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
VALORACIÓN MUY BUENA	CT: Si: 25 (50,00 %) No: 25 (50,00 %) CC: Si: 13 (61,90 %) No: 8 (38,10 %)	0,35	χ^2

Tabla 46. Incidencia de dolor intenso y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
¿DOLOR INTENSO?	CT: Si: 20 (38,46 %) No: 32 (61,54 %) CC: Si: 3 (13,64 %) No: 19 (86,36 %)	0,034	χ^2

5.2.4. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 118A>G DEL GEN OPRM1

Como hemos referido anteriormente, dos pacientes eran homocigóticos para el alelo mutado (GG). Al ser este porcentaje muy pequeño y para facilitar el tratamiento estadístico, hemos incluido ambos pacientes en un mismo grupo junto con los pacientes heterocigóticos. Por ello, inicialmente hemos tratado de encontrar si había algún tipo de desequilibrio entre

los dos grupos, pacientes homocigóticos para el alelo salvaje y heterocigóticos u homocigóticos para el alelo mutado, en relación con las diferentes variables demográficas. Los resultados de la comparativa se exponen en las **tablas 47, 48a y 48b**.

Tabla 47. Variables demográficas cuantitativas y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

VARIABLE	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
Edad (años)	AA: 51 AG/GG: 36	60,37 ± 9,97 (35-79), 61 64,25 ± 7,72 (44-78), 64,5	0,05	t
Altura (cm)	AA: 51 AG/GG: 36	167,96 ± 7,94 (144,0-184,0), 169,0 166,41 ± 8,93 (148,0-183,0), 167,5	0,46	MW-W
Peso (Kg)	AA: 51 AG/GG: 36	74,00 ± 12,10 (57,5-97,0), 71,0 77,83 ± 14,24 (60,0-115), 73,7	0,18	MW-W
IMC (kg/altura en m ²)	AA: 51 AG/GG: 36	26,23 ± 3,85 (19,66-35,85), 25,95 28,03 ± 4,00 (21,43-37,55), 27,80	0,03	t
Fentanilo intraoperatorio (µg)	AA: 51 AG/GG: 36	234,31 ± 119,78 (100-650), 200 281,94 ± 137,91 (150-600), 250	0,05	MW-W
Duración del ingreso en la Unidad de Reanimación (horas)	AA: 51 AG/GG: 35	9,25 ± 5,34 (3-22), 8 9,34 ± 4,43 (2-21), 8	0,43	MW-W
Duración del ingreso hospitalario (d)	AA: 49 AG/GG: 33	5,89 ± 1,90 (3-11), 6 6,09 ± 2,73 (3-15), 5	0,62	MW-W

Tabla 48a. Variables demográficas nominales y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

VARIABLE	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
Sexo	AA: Hombre: 44 (86,27 %) Mujer: 7 (13,73 %) AG/GG: Hombre: 30 (83,33 %) Mujer: 6 (16,67 %)	0,70	χ ²
Grado ASA	AA: I: 6 (11,76 %) II: 13 (25,49 %) III: 32 (62,75 %) AG/GG: I: 1 (2,78 %) II: 9 (25,00 %) III: 26 (72,22 %)	0,30	χ ²

Tabla 48b. Variables demográficas nominales y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

VARIABLE	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
Antecedente de cirugía previa	AA: Si: 40 (78,43 %) No: 11 (21,57 %) AG/GG: Si: 26 (72,22 %) No: 10 (27,78 %)	0,50	χ^2
Tipo de toracotomía	AA: Axilar: 38 (74,51 %) Posterior: 13 (25,49 %) AG/GG: Axilar: 28 (77,78 %) Posterior: 8 (22,22 %)	0,72	χ^2
Abandono del tratamiento	AA: Si: 7 (13,73 %) No: 44 (86,27 %) AG/GG: Si: 3 (8,33 %) No: 33 (91,67 %)	0,51	F

Como podemos observar en las dos tablas anteriores, los dos grupos, homocigóticos y heterocigóticos respecto al gen estudiado, son similares con respecto a las variables edad, altura, peso, consumo de fentanilo intraoperatorio, duración del ingreso en la Unidad de Reanimación, duración del ingreso hospitalario, sexo, grado ASA, antecedente de cirugías previas, tipo de toracotomía y abandono del tratamiento. Se observa que hubo un cierto desequilibrio entre ambos grupos con respecto al IMC, al presentar los pacientes con el alelo AA un menor índice ($p=0,03$). Se estudio una posible influencia de las diferentes variantes del gen sobre el dolor postoperatorio mediante el empleo de la t de Student y, cuando era apropiado, mediante la prueba de Mann-Whitney y Wilcoxon. Tras la realización de los test estadísticos obtuvimos los siguientes resultados que se detallan en la siguientes tablas (**tablas 49, 50 y 51**). Solamente se observaron diferencias con significación estadística en las puntuaciones de dolor en reposo en la horas 1 y 12

del periodo postoperatorio. En vista de estos resultados se confirmó la hipótesis nula, es decir el polimorfismo OPRM1 SNP A118G no se asoció con diferencias en las puntuaciones de dolor en reposo y con la tos en la mayoría de las mediciones efectuadas durante el seguimiento. Estos resultados se expresan gráficamente en las figuras **50, 51 y 52**.

La valoración de las puntuaciones del dolor registradas por el médico y la enfermera mediante la escala de expresión facial y su relación con este polimorfismo se recogen en las **tablas 52 y 53**.

Tabla 49. EVA en reposo y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1(En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	AA: 49 AG/GG: 34	0,77 ± 1,68 (0-7), 0 1,41 ± 2,32 (0-9), 0	0,12	MW-W
1 h	AA: 49 AG/GG: 34	1,14 ± 2,00 (0-7), 0 1,94 ± 2,18 (0-8), 1,5	0,02	MW-W
2 h	AA: 49 AG/GG: 34	1,34 ± 1,96 (0-6), 0 1,97 ± 2,09 (0-8), 2	0,14	MW-W
6 h	AA: 49 AG/GG: 34	1,20 ± 1,81 (0-7), 0 1,61 ± 2,13 (0-8), 0,5	0,44	MW-W
12 h	AA: 48 AG/GG: 34	0,89 ± 1,50 (0-6), 0 1,61 ± 1,85 (0-7), 1	0,03	MW-W
24 h	AA: 47 AG/GG: 34	1,85 ± 2,17 (0-9), 1 1,47 ± 1,41 (0-5), 1	0,86	MW-W
36 h	AA: 46 AG/GG: 31	1,52 ± 1,87 (0-6), 1 1,22 ± 1,47 (0-6), 1	0,73	MW-W
48 h	AA: 44 AG/GG: 31	1,75 ± 1,88 (0-6), 1 2,12 ± 2,32 (0-7), 1	0,63	MW-W
60 h	AA: 44 AG/GG: 31	2,02 ± 2,06 (0-8), 1 1,61 ± 1,97 (0-8), 1	0,30	MW-W
72 h	AA: 43 AG/GG: 31	1,44 ± 1,54 (0-5), 1 1,77 ± 1,99 (0-8), 1	0,60	MW-W
96 h	AA: 41 AG/GG: 30	1,46 ± 1,67 (0-7), 1 1,13 ± 1,16 (0-4), 1	0,62	MW-W
120 h	AA: 41 AG/GG: 29	1,04 ± 1,37 (0-4), 0 1,17 ± 1,33 (0-4), 1	0,61	MW-W
144 h	AA: 41 AG/GG: 29	0,65 ± 1,07 (0-4), 0 0,82 ± 1,10 (0-3), 0	0,49	MW-W

Tabla 50. EVA con la tos y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	AA: 49 AG/GG: 34	1,24 ± 2,23 (0-8), 0 2,02 ± 2,70 (0-10), 0,5	0,12	MW-W
1 h	AA: 49 AG/GG: 34	2,18 ± 2,51 (0-9), 2 3,35 ± 3,05 (0-10), 3	0,07	MW-W
2 h	AA: 49 AG/GG: 34	2,51 ± 2,65 (0-8), 2 3,44 ± 2,90 (0-9), 3	0,12	MW-W
6 h	AA: 49 AG/GG: 34	2,71 ± 2,69 (0-8), 3 3,29 ± 2,85 (0-10), 3	0,35	MW-W
12 h	AA: 48 AG/GG: 34	3,20 ± 2,69 (0-9), 3 3,73 ± 3,15 (0-10), 3,5	0,53	MW-W
24 h	AA: 47 AG/GG: 34	4,82 ± 2,43 (0-10), 5 4,35 ± 2,74 (0-10), 4	0,41	t
36 h	AA: 46 AG/GG: 31	4,30 ± 2,49 (0-10), 4 3,58 ± 2,29 (0-8), 4	0,29	MW-W
48 h	AA: 44 AG/GG: 31	4,90 ± 2,47 (0-9), 5 4,35 ± 2,86 (0-9), 4	0,37	t
60 h	AA: 44 AG/GG: 31	5,00 ± 2,43 (0-10), 5 4,06 ± 2,46 (0-9), 4	0,13	MW-W
72 h	AA: 43 AG/GG: 31	4,25 ± 2,32 (0-8), 4 4,00 ± 2,65 (0-10), 4	0,67	MW-W
96 h	AA: 41 AG/GG: 30	3,97 ± 1,99 (0-8), 4 3,73 ± 2,49 (0-9), 3	0,51	MW-W
120 h	AA: 41 AG/GG: 29	3,43 ± 2,18 (0-8), 3 3,13 ± 2,09 (0-8), 3	0,67	MW-W
144 h	AA: 41 AG/GG: 29	2,87 ± 1,95 (0-8), 3 2,13 ± 1,86 (0-8), 2	0,10	MW-W

Tabla 51. EVA para el dolor referido al hombro y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	AA: 49 AG/GG: 34	0,79 ± 1,65 (0-7), 0 1,55 ± 2,53 (0-10), 0	0,08	MW-W
1 h	AA: 49 AG/GG: 34	1,28 ± 2,08 (0-10), 0 1,70 ± 2,52 (0-10), 0,5	0,51	MW-W
2 h	AA: 49 AG/GG: 34	1,42 ± 2,19 (0-10), 0 1,82 ± 2,69 (0-10), 0,5	0,70	MW-W
6 h	AA: 49 AG/GG: 34	1,20 ± 1,93 (0-9), 0 1,47 ± 2,27 (0-8), 0	0,75	MW-W
12 h	AA: 48 AG/GG: 34	1,39 ± 1,96 (0-9), 0 1,23 ± 1,90 (0-6), 0	0,72	MW-W
24 h	AA: 47 AG/GG: 34	2,31 ± 2,49 (0-10), 2 1,79 ± 2,69 (0-10), 0	0,15	MW-W
36 h	AA: 46 AG/GG: 31	1,78 ± 2,07 (0-7), 1 1,87 ± 2,47 (0-8), 0	0,75	MW-W
48 h	AA: 44 AG/GG: 31	2,13 ± 2,29 (0-8), 1 2,00 ± 2,80 (0-9), 0	0,37	MW-W
60 h	AA: 44 AG/GG: 31	2,15 ± 2,44 (0-10), 1,5 1,25 ± 1,75 (0-5), 0	0,08	MW-W
72 h	AA: 43 AG/GG: 31	1,58 ± 1,80 (0-6), 1 1,61 ± 2,13 (0-7), 0	0,72	MW-W
96 h	AA: 41 AG/GG: 30	1,34 ± 1,94 (0-8), 0 1,23 ± 1,73 (0-7), 0,5	0,98	MW-W
120 h	AA: 41 AG/GG: 29	1,12 ± 1,73 (0-7), 0 1,17 ± 1,62 (0-6), 1	0,74	MW-W
144 h	AA: 41 AG/GG: 29	0,95 ± 1,39 (0-7), 0 1,06 ± 1,36 (0-4), 0	0,72	MW-W

Como se explicó anteriormente, a partir de las variable EVA en reposo, con la tos y para el dolor de hombro se obtuvieron unas nuevas variables denominadas *dolor severo en reposo*, *dolor severo con la tos* y *dolor de hombro severo*. La posible asociación entre estas variables y la presencia o no del polimorfismo OPRM1 SNP A118G se estudio mediante tablas de contingencia y la aplicación de la prueba χ^2 , o cuando era preciso, con el test exacto de Fisher. Los resultados para el dolor en reposo se recogen en la **tabla 54a y 54b**, para el dolor con la tos se recogen en las tablas **55a y 55b** y, finalmente, para el dolor referido al hombro se muestran en las tablas **56a y 56b**. Se puede apreciar que no existe asociación estadística entre las puntuaciones del dolor y las diferen-

tes variantes alélicas del gen, excepto para el dolor severo en reposo y para el dolor con la tos a las 24 horas, que es estadísticamente más frecuente en los pacientes con el genotipo AA; sin embargo, se observa que los resultados en las distintas determinaciones son dispares y contradictorios.

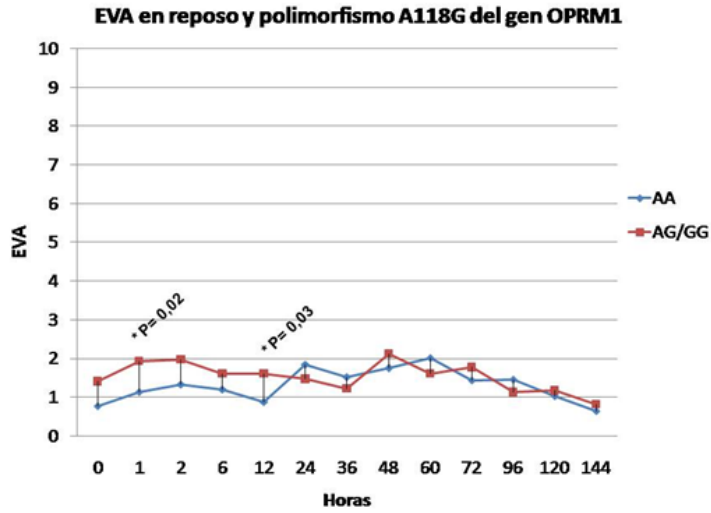


Figura 50. EVA media en reposo y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

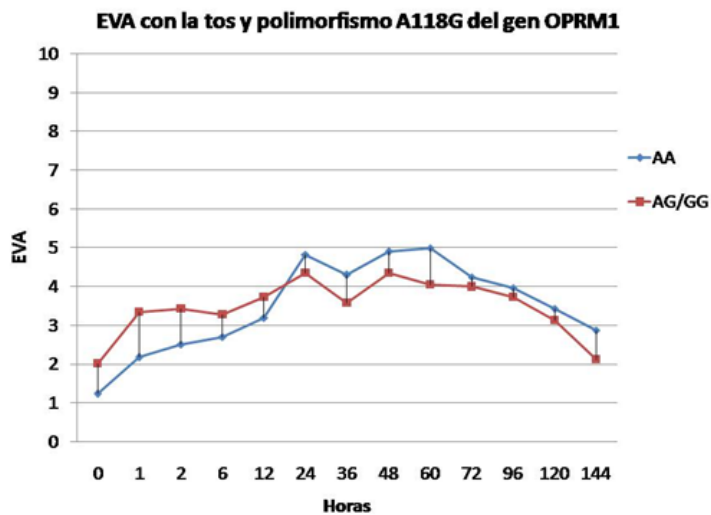


Figura 51. EVA media con la tos y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

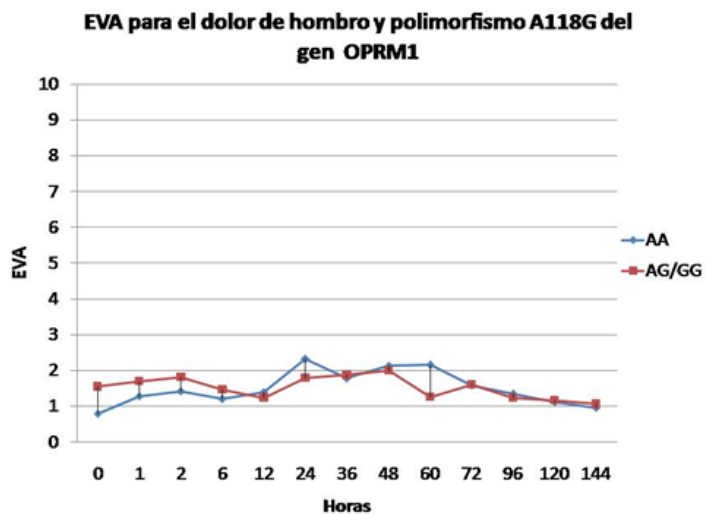


Figura 52. EVA media para el dolor de hombro y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

Tabla 52. Valoración del médico y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P VALOR	ESTADÍSTICO
0 h	AA: ≥3: 5 (10,20 %) <3: 44 (89,80 %) AG/GG: ≥3: 5 (14,71 %) <3: 26 (85,29 %)	0,73	F
1 h	AA: ≥3: 6 (12,24 %) <3: 43 (87,76 %) AG/GG: ≥3: 5 (14,71 %) <3: 29 (85,29 %)	0,75	F
2 h	AA: ≥3: 7 (14,29 %) <3: 42 (85,71 %) AG/GG: ≥3: 6 (17,65 %) <3: 28 (82,35 %)	0,76	F
6 h	AA: ≥3: 5 (10,20 %) <3: 44 (89,80 %) AG/GG: ≥3: 2 (5,88 %) <3: 32 (94,12 %)	0,69	F
12 h	AA: ≥3: 3 (6,25 %) <3: 45 (93,75 %) AG/GG: ≥3: 2 (5,88 %) <3: 32 (94,12 %)	1	F
24 h	AA: ≥3: 13 (27,66 %) <3: 34 (72,34 %) AG/GG: ≥3: 5 (14,71 %) <3: 29 (85,29 %)	0,16	X ²
36 h	AA: ≥3: 8 (17,39 %) <3: 38 (82,61 %) AG/GG: ≥3: 3 (9,68 %) <3: 28 (90,32 %)	0,50	F
48 h	AA: ≥3: 9 (20,93 %) <3: 34 (79,07 %) AG/GG: ≥3: 6 (19,35 %) <3: 25 (80,65 %)	0,86	X ²
60 h	AA: ≥3: 10 (25,64 %) <3: 29 (74,36 %) AG/GG: ≥3: 5 (16,13 %) <3: 26 (83,87 %)	0,33	X ²
72 h	AA: ≥3: 3 (7,89 %) <3: 35 (92,11 %) AG/GG: ≥3: 5 (16,13 %) <3: 26 (83,87 %)	0,45	F

Tabla 53. Valoración de la enfermera y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P VALOR	ESTADÍSTICO
0 h	AA: ≥3: 4 (8,16 %) <3: 45 (91,84 %) AG/GG: ≥3: 4 (11,76 %) <3: 30 (88,24 %)	0,71	F
1 h	AA: ≥3: 6 (12,24 %) <3: 43 (87,76 %) AG/GG: ≥3: 4 (11,76 %) <3: 30 (88,24 %)	1	F
2 h	AA: ≥3: 6 (12,24 %) <3: 43 (87,76 %) AG/GG: ≥3: 5 (14,71 %) <3: 29 (85,29 %)	0,75	F
6 h	AA: ≥3: 4 (8,16 %) <3: 45 (91,84 %) AG/GG: ≥3: 3 (8,82 %) <3: 31 (91,18 %)	1	F
12 h	AA: ≥3: 3 (6,25 %) <3: 45 (93,75 %) AG/GG: ≥3: 4 (11,76 %) <3: 30 (88,24 %)	0,44	F
24 h	AA: ≥3: 11 (23,40 %) <3: 36 (76,60 %) AG/GG: ≥3: 5 (14,71 %) <3: 29 (85,29 %)	0,33	X ²
36 h	AA: ≥3: 7 (15,22 %) <3: 39 (84,78 %) AG/GG: ≥3: 2 (6,45 %) <3: 29 (93,55 %)	0,29	F
48 h	AA: ≥3: 5 (11,63 %) <3: 38 (88,37 %) AG/GG: ≥3: 5 (16,13 %) <3: 26 (83,87 %)	0,73	F
60 h	AA: ≥3: 7 (17,95 %) <3: 32 (82,05 %) AG/GG: ≥3: 3 (9,68 %) <3: 28 (90,32 %)	0,49	F
72 h	AA: ≥3: 3 (7,89 %) <3: 35 (92,11 %) AG/GG: ≥3: 5 (16,13 %) <3: 26 (83,87 %)	0,45	F

Tabla 54a. Dolor severo en reposo y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	AA: ≥5: 3 (6,12 %) <5: 46 (93,88 %) AG/GG: ≥5: 5 (14,71 %) <5: 29 (85,29 %)	0,26	F
1 h	AA: ≥5: 4 (8,16 %) <5: 45 (91,84 %) AG/GG: ≥5: 4 (11,76 %) <5: 30 (88,24 %)	0,71	F
2 h	AA: ≥5: 6 (12,24 %) <5: 43 (87,76 %) AG/GG: ≥5: 3 (8,82 %) <5: 31 (91,18 %)	0,73	F
6 h	AA: ≥5: 3 (6,12 %) <5: 46 (93,88 %) AG/GG: ≥5: 5 (14,71 %) <5: 29 (85,29 %)	0,26	F
12 h	AA: ≥5: 2 (4,17 %) <5: 46 (95,83 %) AG/GG: ≥5: 4 (11,76 %) <5: 30 (88,24 %)	0,22	F
24 h	AA: ≥5: 6 (12,77 %) <5: 41 (87,23 %) AG/GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 34 (100,00 %)	0,03	F
36 h	AA: Si: 4 (8,70 %) No: 42 (91,30 %) AA/GA: Si: 1 (3,23 %) No: 30 (96,67 %)	0,64	F
48 h	AA: ≥5: 5 (11,36 %) <5: 39 (88,64 %) AG/GG: ≥5: 5 (16,13 %) <5: 26 (83,87 %)	0,73	F
60 h	AA: ≥5: 6 (13,64 %) <5: 38 (86,36 %) AG/GG: ≥5: 3 (9,68 %) <5: 28 (90,32 %)	0,72	F

Tabla 54b. Dolor severo en reposo y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
72 h	AA: ≥5: 2 (4,65 %) <5: 41 (95,35 %) AG/GG: ≥5: 3 (9,68 %) <5: 28 (90,32 %)	0,64	F
96 h	AA: ≥5: 2 (4,88 %) <5: 39 (95,12 %) AG/GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 30 (100,00 %)	0,50	F
120 h	AA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 41 (100,00 %) AG/GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 29 (100,00 %)		
144 h	AA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 41 (100,00 %) AG/GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 29 (100,00 %)		

Tabla 55a. Dolor severo con la tos y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	AA: ≥5: 3 (6,12 %) <5: 46 (93,88 %) AG/GG: ≥5: 5 (14,71 %) <5: 29 (85,29 %)	0,26	F
1 h	AA: ≥5: 4 (8,16 %) <5: 45 (91,84 %) AG/GG: ≥5: 4 (11,76 %) <5: 30 (88,24 %)	0,71	F
2 h	AA: ≥5: 6 (12,24 %) <5: 43 (87,76 %) AG/GG: ≥5: 3 (8,82 %) <5: 31 (91,18 %)	0,73	F
6 h	AA: ≥5: 3 (6,12 %) <5: 46 (93,88 %) AG/GG: ≥5: 5 (14,71 %) <5: 29 (85,29 %)	0,26	F

Tabla 55b. Dolor severo con la tos y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1. (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	NUMERO Y PORCENTAJE	P	Test
12 h	AA: ≥5: 2 (4,17 %) <5: 46 (95,83 %) AG/GG: ≥5: 4 (11,76 %) <5: 30 (88,24 %)	0,22	F
24 h	AA: ≥5: 6 (12,77 %) <5: 41 (87,23 %) AG/GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 34 (100,00 %)	0,03	F
36 h	AA: Si: 4 (8,70 %) No: 42 (91,30 %) AA/GA: Si: 1 (3,23 %) No: 30 (96,67 %)	0,64	F
48 h	AA: ≥5: 5 (11,36 %) <5: 39 (88,64 %) AG/GG: ≥5: 5 (16,13 %) <5: 26 (83,87 %)	0,73	F
60 h	AA: ≥5: 6 (13,64 %) <5: 38 (86,36 %) AG/GG: ≥5: 3 (9,68 %) <5: 28 (90,32 %)	0,72	F
72 h	AA: ≥5: 2 (4,65 %) <5: 41 (95,35 %) AG/GG: ≥5: 3 (9,68 %) <5: 28 (90,32 %)	0,64	F
96 h	AA: ≥5: 2 (4,88 %) <5: 39 (95,12 %) AG/GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 30 (100,00 %)	0,50	F
120 h	AA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 41 (100,00 %) AG/GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 29 (100,00 %)		
144 h	AA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 41 (100,00 %) AG/GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 29 (100,00 %)		

Tabla 56a. Dolor de hombro severo y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	AA: ≥5: 4 (8,16 %) <5: 45 (91,84 %) AG/GG: ≥5: 4 (11,76 %) <5: 30 (88,24 %)	0,71	F
1 h	AA: ≥5: 3 (6,12 %) <5: 46 (93,88 %) AG/GG: ≥5: 4 (11,76 %) <5: 30 (88,24 %)	0,43	F
2 h	AA: ≥5: 5 (10,20 %) <5: 44 (89,80 %) AG/GG: ≥5: 6 (17,65 %) <5: 20 (82,35 %)	0,34	F
6 h	AA: ≥5: 4 (8,16 %) <5: 45 (91,84 %) AG/GG: ≥5: 3 (8,82 %) <5: 31 (91,18 %)	1	F
12 h	AA: ≥5: 4 (8,33 %) <5: 44 (91,67 %) AG/GG: ≥5: 4 (11,76 %) <5: 30 (88,44 %)	0,71	F
24 h	AA: ≥5: 9 (19,15 %) <5: 38 (80,85 %) AG/GG: ≥5: 7 (20,59 %) <5: 27 (79,41 %)	0,87	X ²
36 h	AA: ≥5: 5 (10,87 %) <5: 41 (89,13 %) AG/GG: ≥5: 3 (9,68 %) <5: 28 (90,32 %)	1	F
48 h	AA: ≥5: 6 (13,64 %) <5: 38 (86,36 %) AG/GG: ≥5: 5 (16,13 %) <5: 26 (83,87 %)	0,75	F
60 h	AA: ≥5: 8 (18,18 %) <5: 36 (81,82 %) AG/GG: ≥5: 1 (3,23 %) <5: 30 (96,77 %)	0,07	F
72 h	AA: ≥5: 4 (9,30 %) <5: 39 (90,70 %) AG/GG: ≥5: 4 (12,90 %) <5: 27 (87,10 %)	0,71	F

Tabla 56b. Dolor de hombro severo y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
96 h	AA: ≥5: 4 (9,76 %) <5: 37 (90,24 %) AG/GG: ≥5: 2 (6,67 %) <5: 28 (93,33 %)	1	F
120 h	AA: ≥5: 2 (4,88 %) <5: 39 (95,12 %) AG/GG: ≥5: 2 (6,90 %) <5: 27 (93,10 %)	1	F
144 h	AA: ≥5: 2 (4,87 %) <5: 39 (95,13 %) AG/GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 29 (100,00 %)	1	F

Prácticamente no aparecieron diferencias con significación estadística en las puntuaciones de dolor severo en las distintas determinaciones, exceptuando para el dolor en reposo y con la tos a las 24 horas.

En cuanto a la utilización de cloruro mórfico los resultados en relación con el polimorfismo OPRM1 SNP 118A>G fueron los siguientes (**tabla 57**):

Tabla 57. Consumo de cloruro mórfico y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

CONSUMO DE CLORURO MÓRFICO	GEN	MEDIA en mg ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
Unidad de Reanimación	AA: 49 AG/GG: 34	3,34 ± 4,91 (0-22), 0 4,50 ± 6,09 (0-22), 3	0,44	MW-W
24 h	AA: 48 AG/GG: 34	5,85 ± 6,41 (0-26), 5 6,97 ± 7,40 (0-28), 5	0,58	MW-W
48 h	AA: 45 AG/GG: 33	0,08 ± 0,59 (0-4), 0 0,00 ± 0,00 (0-0), 0	0,39	MW-W

Aunque el grupo de pacientes con alelo AG/GG mostraron un consumo ligeramente mayor, dicha diferencia no alcanzó significación estadística.

Como hicimos con los genes anteriores, se analizó la variable *valoración del tratamiento analgésico* codificándola en una nueva variable dicotómica, con dos valores posibles según la puntuación fuera 5 (el paciente percibía el tratamiento analgésico como muy bueno) o menor

de esta cifra. Los resultados fueron los siguientes (**tabla 58**):

Tabla 58. Valoración del tratamiento analgésico por el paciente y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
VALORACIÓN MUY BUENA	AA: Si: 19 (46,34 %) No: 22 (53,66 %) AG/GG: Si: 19 (63,33 %) No: 11 (36,67 %)	0,15	χ^2

Para finalizar, se estudió, para cada grupo, el número de pacientes que habían referido dolor intenso en algún momento del postoperatorio y los resultados se detallan en la **tabla 59**. Aunque se observa una diferencia en el porcentaje de pacientes que refieren haber sufrido

dolor intenso (76,67 % de los pacientes con alelo AG/GG *versus* 36,36 % de los pacientes con alelo salvaje), tal diferencia no llegó a tener significación estadística ($p=0,23$).

Tabla 59. Incidencia de dolor intenso y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
¿DOLOR INTENSO?	AA: Si: 16 (36,36 %) No: 28 (63,64 %) AG/GG: Si: 23 (76,67 %) No: 7 (23,33 %)	0,23	χ^2

5.2.5. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 1443A>T DEL GEN OPRM1

Como hemos referido anteriormente, sólo 3 pacientes eran homocigóticos para el alelo mutado (TT). Al ser este porcentaje tan pequeño, hemos incluido estos pacientes en un mismo grupo junto con los pacientes heterocigóticos para simplificar el manejo estadístico de los datos. Por ello, inicialmente hemos tratado de encontrar si había algún tipo de desequilibrio entre los dos grupos, pacientes homocigóticos para el alelo salvaje y heterocigóticos u homocigóticos para el alelo mutado, en relación con

las variables demográficas cuantitativas y las dicotómicas o nominales. Los resultados de la comparativa se exponen en las **tablas 60 y 61**.

Los dos grupos, homocigóticos y heterocigóticos respecto al gen estudiado, fueron similares con respecto a la altura, peso, consumo de fentanilo intraoperatorio, duración del ingreso en la Unidad de Reanimación, duración del ingreso hospitalario, sexo, grado de riesgo ASA, antecedente de cirugías previas, tipo de toracotomía y abandono del tratamiento. Sin

Tabla 60. Variables demográficas cuantitativas y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

VARIABLE	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
Edad (años)	AA: 50 AT/TT: 37	63,70 ± 8,56 (44-79), 63 59,64 ± 9,77 (35-73), 62	0,04	t
Altura (cm)	AA: 50 AT/TT: 37	167,62 ± 7,88 (144-184), 169 166,91 ± 9,04 (148-184), 167	0,65	MW-W
Peso (Kg)	AA: 50 AT/TT: 37	75,90 ± 13,07 (60-115), 73,75 75,15 ± 13,27 (57-115), 75	0,68	MW-W
IMC (kg/altura en m ²)	AA: 50 AT/TT:37	27,02 ± 4,22 (20,08-37,55), 26,5 26,91 ± 3,72 (19,66-35,85), 26,56	0,90	t
Fentanilo intraoperatorio (µg)	AA: 50 AT/TT: 37	242,00 ± 113,99 (100-550), 200 270,27 ± 146,94 (150-650), 200	0,54	MW-W
Duración del ingreso en la Unidad de Reanimación (h)	AA: 50 AT/TT: 36	9,14 ± 4,67 (2-22), 8 9,50 ± 5,40 (3-20), 8	0,84	MW-W
Duración del ingreso hospitalario (d)	AA: 48 AT/TT: 34	5,89 ± 2,48 (3-15), 5 6,08 ± 1,92 (3-11), 6	0,29	MW-W

Tabla 61 . Variables demográficas nominales y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

VARIABLE	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
Sexo	AA: Hombre: 44 (88,00 %) Mujer: 6 (12,00 %) AT/TT: Hombre: 30 (81,08 %) Mujer: 7 (18,94 %)	0,37	X ²
Grado ASA	AA: I: 4 (8,00 %) II: 10 (20,00 %) III: 36 (72,00 %) AT/TT: I: 3 (8,11 %) II: 12 (32,43 %) III: 22 (59,46 %)	0,40	X ²
Antecedente de cirugía previa	AA: Si: 38 (76,00 %) No: 12 (24,00 %) AT/TT: Si: 28 (75,68 %) No: 9 (24,32 %)	0,97	X ²
Tipo de toracotomía	AA: Axilar: 41 (82,00 %) Posterior: 9 (18,00 %) AT/TT: Axilar: 25 (67,57 %) Posterior: 12 (32,43 %)	0,11	X ²
Abandono del tratamiento	AA: Si: 7 (14,00 %) No: 43 (86,00 %) AT/TT: Si: 3 (8,11 %) No: 34 (91,89 %)	0,50	F

embargo, encontramos una pequeña diferencia respecto a la variable edad; así, los homocigóticos para el *alelo salvaje* son 1 año más viejos con relación al otro grupo ($p=0,04$).

Al igual que hicimos con los genes anteriores, valoramos el dolor en reposo, con la tos forzada y el dolor referido al hombro; tras la realización de los test estadísticos obtuvimos los siguientes resultados, que se detallan en las **tablas 62, 63 y 64** y en las **figuras 53, 54 y 55**.

El análisis de estos resultados confirma que la presencia del SNP OPRM1 1443 A>T no se asoció con diferencias en las puntuaciones del dolor en las mediciones efectuadas durante el seguimiento de los pacientes.

La valoración realizada por el personal médico y de enfermería empleando la escala de Wong modificada nos dio los resultados que se muestran en las **tablas 65 y 66**.

Tabla 62. EVA en reposo para el polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

HORA	GEN	MEDIA \pm DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	AA: 49 AT/TT: 34	1,18 \pm 2,14 (0-9), 0 0,82 \pm 1,73 (0-7), 0	0,37	MW-W
1 h	AA: 49 AT/TT: 34	1,57 \pm 2,30 (0-8), 0 1,32 \pm 1,80 (0-7), 0,5	0,97	MW-W
2 h	AA: 49 AT/TT: 34	1,89 \pm 2,25 (0-8), 1 1,17 \pm 1,58 (0-6), 0	0,25	MW-W
6 h	AA: 49 AT/TT: 34	1,40 \pm 1,91 (0-7), 0 1,32 \pm 2,02 (0-8), 0	0,72	MW-W
12 h	AA: 49 AT/TT: 33	1,20 \pm 1,75 (0-7), 0 1,18 \pm 1,60 (0-6), 0	0,90	MW-W
24 h	AA: 48 AT/TT: 33	1,70 \pm 1,98 (0-9), 1 1,66 \pm 1,77 (0-6), 1	0,96	MW-W
36 h	AA: 46 AT/TT: 31	1,19 \pm 1,54 (0-6), 1 1,70 \pm 1,93 (0-6), 1	0,33	MW-W
48 h	AA: 46 AT/TT: 29	2,00 \pm 2,19 (0-7), 1 1,75 \pm 1,88 (0-5), 1	0,62	MW-W
60 h	AA: 46 AT/TT: 29	1,78 \pm 1,94 (0-8), 1 1,96 \pm 2,17 (0-8), 1	0,90	MW-W
72 h	AA: 45 AT/TT: 29	3,97 \pm 2,57 (0-10), 4 4,41 \pm 2,27 (0-9), 4	0,47	MW-W
96 h	AA: 43 AT/TT: 28	1,02 \pm 1,10 (0-4), 1 1,78 \pm 1,85 (0-7), 1	0,11	MW-W
120 h	AA: 42 AT/TT: 28	0,92 \pm 1,19 (0-4), 0 1,35 \pm 1,54 (0-4), 1	0,28	MW-W
144 h	AA: 42 AT/TT: 28	0,71 \pm 1,08 (0-4), 0 0,74 \pm 1,09 (0-3), 0	0,79	MW-W

Tabla 63. EVA con la tos para el polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	AA: 49 AT/TT: 34	1,61 ± 2,51 (0-10), 0 1,50 ± 2,39 (0-8), 0	0,92	MW-W
1 h	AA: 49 AT/TT: 34	2,83 ± 2,92 (0-10), 3 2,41 ± 2,60 (0-8), 2	0,54	MW-W
2 h	AA: 49 AT/TT: 34	3,16 ± 2,95 (0-9), 3 2,50 ± 2,50 (0-8), 2	0,41	MW-W
6 h	AA: 49 AT/TT: 34	3,08 ± 2,75 (0-9), 3 2,76 ± 2,79 (0-10), 3	0,56	MW-W
12 h	AA: 49 AT/TT: 33	3,53 ± 3,05 (0-10), 3 3,27 ± 2,66 (0-9), 4	0,76	MW-W
24 h	AA: 48 AT/TT: 33	4,54 ± 2,63 (0-10), 4 4,75 ± 2,48 (0-10), 5	0,62	t
36 h	AA: 46 AT/TT: 31	3,73 ± 2,33 (0-8), 4 4,41 ± 2,54 (0-10), 4	0,25	MW-W
48 h	AA: 46 AT/TT: 29	4,76 ± 2,76 (0-9), 4,5 4,55 ± 2,47 (0-8), 5	0,82	t
60 h	AA: 46 AT/TT: 29	4,50 ± 2,46 (0-9), 4 4,79 ± 2,51 (0-10), 5	0,66	MW-W
72 h	AA: 45 AT/TT: 29	3,97 ± 2,57 (0-10), 4 4,41 ± 2,27 (0-9), 4	0,47	MW-W
96 h	AA: 43 AT/TT: 28	3,79 ± 2,22 (0-9), 3 4,00 ± 2,21 (0-9), 4	0,63	MW-W
120 h	AA: 42 AT/TT: 28	3,14 ± 1,98 (0-8), 3 3,57 ± 2,36 (0-8), 3	0,46	MW-W
144 h	AA: 42 AT/TT: 28	2,38 ± 1,82 (0-8), 2 2,85 ± 2,10 (0-8), 3	0,39	MW-W

Tabla 64. EVA para el dolor referido al hombro y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	AA: 49 AT/TT: 34	0,97 ± 1,95 (0-10), 0 1,29 ± 2,27 (0-8), 0	0,65	MW-W
1 h	AA: 49 AT/TT: 34	1,44 ± 2,32 (0-10), 0 1,47 ± 2,21 (0-10), 0,5	0,74	MW-W
2 h	AA: 49 AT/TT: 34	1,81 ± 2,57 (0-10), 1 1,26 ± 2,12 (0-10), 0	0,48	MW-W
6 h	AA: 49 AT/TT: 34	1,36 ± 2,01 (0-8), 0 1,23 ± 2,17 (0-9), 0	0,79	MW-W
12 h	AA: 49 AT/TT: 33	1,30 ± 1,82 (0-6), 0 1,36 ± 2,10 (0-9), 0	0,79	MW-W
24 h	AA: 48 AT/TT: 33	1,85 ± 2,40 (0-10), 0,5 2,45 ± 2,80 (0-10), 2	0,32	MW-W
36 h	AA: 46 AT/TT: 31	1,63 ± 2,14 (0-8), 0 2,09 ± 2,35 (0-7), 1	0,28	MW-W
48 h	AA: 46 AT/TT: 29	1,93 ± 2,56 (0-9), 1 2,31 ± 2,42 (0-7), 2	0,39	MW-W
60 h	AA: 46 AT/TT: 29	1,63 ± 1,94 (0-7), 1 2,03 ± 2,61 (0-10), 1	0,62	MW-W
72 h	AA: 45 AT/TT: 29	1,64 ± 2,00 (0-7), 1 1,51 ± 1,86 (0-6), 1	0,86	MW-W
96 h	AA: 43 AT/TT: 28	1,25 ± 1,90 (0-8), 0 1,35 ± 1,78 (0-6), 1	0,56	MW-W
120 h	AA: 42 AT/TT: 28	1,19 ± 1,62 (0-7), 0,5 1,07 ± 1,78 (0-7), 0	0,55	MW-W
144 h	AA: 42 AT/TT: 28	1,11 ± 1,50 (0-7), 0,5 0,81 ± 1,14 (0-4), 0	0,47	MW-W

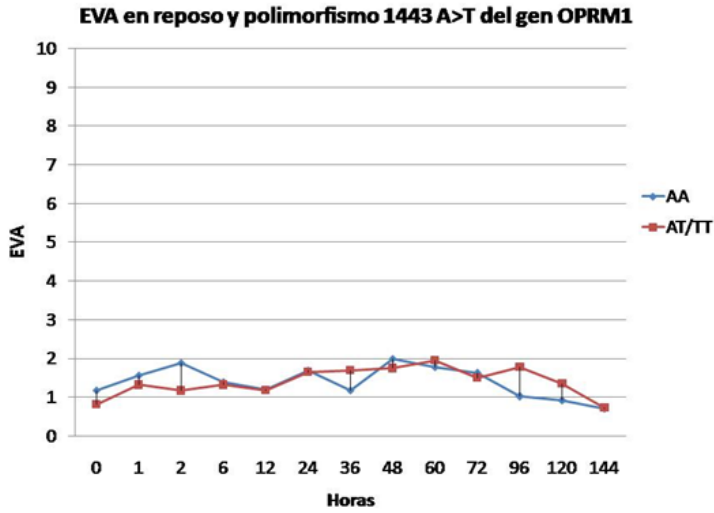


Figura 53. EVA media en reposo y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

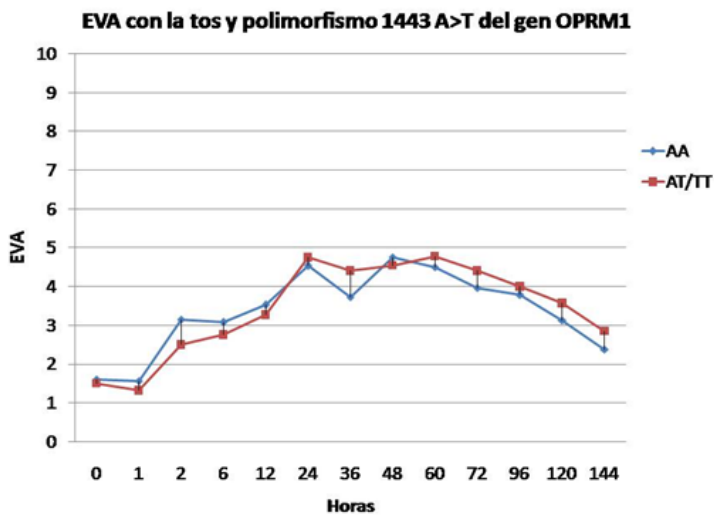


Figura 54. EVA media con la tos y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

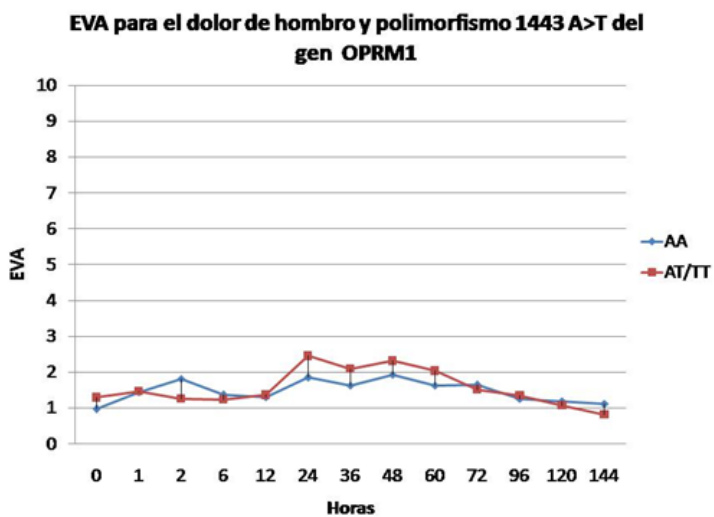


Figura 55. EVA media para el dolor de hombro y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

Tabla 65. Valoración del médico y polimorfismo 1443A>G del gen OPRM1. (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P VALOR	ESTADÍSTICO
0 h	AA: ≥3: 6 (12,24 %) <3: 43 (87,76 %) AT/TT: ≥3: 4 (11,76 %) <3: 30 (88,24 %)	1	F
1 h	AA: ≥3: 7 (14,29 %) <3: 42 (85,71 %) AT/TT: ≥3: 4 (11,76 %) <3: 30 (88,24 %)	1	F
2 h	AA: ≥3: 10 (20,41 %) <3: 39 (79,59 %) AT/TT: ≥3: 3 (8,82 %) <3: 31 (91,18 %)	0,22	F
6 h	AA: ≥3: 4 (8,16 %) <3: 45 (91,84 %) AT/TT: ≥3: 3 (8,82 %) <3: 31 (91,18 %)	1	F
12 h	AA: ≥3: 3 (6,12 %) <3: 46 (93,88 %) AT/TT: ≥3: 2 (6,06 %) <3: 31 (93,94 %)	1	F
24 h	AA: ≥3: 7 (14,58 %) <3: 41 (85,42 %) AT/TT: ≥3: 11 (33,33 %) <3: 22 (66,67 %)	0,04	X ²
36 h	AA: ≥3: 4 (8,70 %) <3: 42 (91,30 %) AT/TT: ≥3: 7 (22,58 %) <3: 24 (77,42 %)	0,10	F
48 h	AA: ≥3: 9 (20,00 %) <3: 36 (80,00 %) AT/TT: ≥3: 6 (20,69 %) <3: 23 (79,31 %)	0,94	X ²
60 h	AA: ≥3: 7 (15,91 %) <3: 37 (84,09 %) AT/TT: ≥3: 8 (30,77 %) <3: 18 (69,23 %)	0,14	X ²
72 h	AA: ≥3: 5 (11,63 %) <3: 38 (88,37 %) AT/TT: ≥3: 3 (11,54 %) <3: 23 (88,46 %)	1	F

Tabla 66. Valoración de la enfermera y polimorfismo 1441A>T del gen OPRM1 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P VALOR	ESTADÍSTICO
0 h	AA: ≥3: 6 (12,24 %) <3: 43 (87,76 %) AT/TT: ≥3: 2 (5,88 %) <3: 32 (94,12 %)	0,46	F
1 h	AA: ≥3: 7 (14,29 %) <3: 42 (85,71 %) AT/TT: ≥3: 3 (8,82 %) <3: 31 (91,18 %)	0,51	F
2 h	AA: ≥3: 7 (14,29 %) <3: 42 (85,71 %) AT/TT: ≥3: 4 (11,76 %) <3: 30 (88,24 %)	1	F
6 h	AA: ≥3: 4 (8,16 %) <3: 45 (91,84 %) AT/TT: ≥3: 3 (8,82 %) <3: 31 (91,18 %)	1	F
12 h	AA: ≥3: 4 (8,16 %) <3: 45 (91,84 %) AT/TT: ≥3: 3 (9,09 %) <3: 30 (90,91 %)	1	F
24 h	AA: ≥3: 5 (10,42 %) <3: 43 (89,58 %) AT/TT: ≥3: 11 (33,33 %) <3: 22 (66,67 %)	0,01	X ²
36 h	AA: ≥3: 2 (4,35 %) <3: 44 (95,65 %) AT/TT: ≥3: 7 (22,58 %) <3: 24 (77,42 %)	0,02	F
48 h	AA: ≥3: 5 (11,11 %) <3: 40 (88,89 %) AT/TT: ≥3: 5 (17,24 %) <3: 24 (82,76 %)	0,49	F
60 h	AA: ≥3: 5 (11,36 %) <3: 39 (88,64 %) AT/TT: ≥3: 5 (19,23 %) <3: 21 (80,77 %)	0,48	F
72 h	AA: ≥3: 5 (11,63 %) <3: 38 (88,37 %) AT/TT: ≥3: 3 (11,54 %) <3: 23 (88,46 %)	1	F

Se estudió el polimorfismo OPRM1 SNP 1443 A>T y su relación con las variables *dolor severo en reposo*, *dolor severo con la tos* y *dolor de hombro severo* mediante tablas de contingencia y la aplicación de la prueba χ^2 , o

cuando era preciso, con el test exacto de Fisher. Los resultados de estos test estadísticos se recogen en la siguientes tablas (**tablas 67a, 67b, 68a, 68b, 68c, 69a y 69b**):

Tabla 67a. Dolor severo en reposo y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	AA: ≥5: 6 (12,24 %) <5: 43 (87,76 %) AT/TT: ≥5: 2 (5,88 %) <5: 32 (94,12 %)	0,46	F
1 h	AA: ≥5: 6 (12,24 %) <5: 43 (87,76 %) AT/TT: ≥5: 2 (5,88 %) <5: 32 (94,12 %)	0,46	F
2 h	AA: ≥5: 8 (16,33 %) <5: 41 (83,67 %) AT/TT: ≥5: 1 (2,94 %) <5: 33 (97,06 %)	0,07	F
6 h	AA: ≥5: 6 (12,24 %) <5: 43 (87,76 %) AT/TT: ≥5: 2 (5,88 %) <5: 32 (94,12 %)	0,46	F
12 h	AA: ≥5: 4 (8,16 %) <5: 45 (91,84 %) AT/TT: ≥5: 2 (6,06 %) <5: 31 (93,94 %)	1	F
24 h	AA: ≥5: 3 (6,25 %) <5: 45 (93,75 %) AT/TT: ≥5: 3 (9,09 %) <5: 30 (90,91 %)	0,68	F
36 h	AA: ≥5: 3 (6,52 %) <5: 43 (93,48 %) AT/TT: ≥5: 2 (6,45 %) <5: 29 (93,55 %)	1	F

Tabla 67b. Dolor severo en reposo y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
48 h	AA: ≥5: 7 (15,22 %) <5: 39 (84,78 %) AT/TT: ≥5: 3 (10,34 %) <5: 26 (89,66 %)	0,73	F
60 h	AA: ≥5: 5 (10,87 %) <5: 41 (89,13 %) AT/TT: ≥5: 4 (13,79 %) <5: 25 (86,21 %)	0,72	F
72 h	AA: ≥5: 4 (8,89 %) <5: 41 (91,11 %) AT/TT: ≥5: 1 (3,45 %) <5: 28 (96,55 %)	0,64	F
96 h	AA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 43 (100,00 %) AT/TT: ≥5: 2 (7,14 %) <5: 26 (92,86 %)	0,15	F
120 h	AA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 42 (100,00 %) AT/TT: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 28 (100,00 %)		
144 h	AA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 42 (100,00 %) AT/TT: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 28 (100,00 %)		

Tabla 68a. Dolor severo con la tos y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	AA: ≥5: 6 (12,24 %) <5: 43 (87,76 %) AT/TT: ≥5: 4 (11,76 %) <5: 30 (88,24 %)	1	F
1 h	AA: ≥5: 14 (28,57 %) <5: 35 (71,43 %) AT/TT: ≥5: 6 (17,65 %) <5: 28 (82,35 %)	0,25	χ^2

Tabla 68b. Dolor severo con la tos y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
2 h	AA: ≥5: 18 (36,73 %) <5: 31 (63,27 %) AT/TT: ≥5: 7 (20,59 %) <5: 27 (79,41 %)	0,11	X ²
6 h	AA: ≥5: 15 (30,61 %) <5: 34 (69,39 %) AT/TT: ≥5: 7 (20,59 %) <5: 27 (79,41 %)	0,30	X ²
12 h	AA: ≥5: 18 (36,73 %) <5: 31 (63,27 %) AT/TT: ≥5: 10 (30,30 %) <5: 23 (69,70 %)	0,54	X ²
24 h	AA: ≥5: 22 (45,83 %) <5: 26 (54,17 %) AT/TT: ≥5: 20 (60,61 %) <5: 13 (39,39 %)	0,19	X ²
36 h	AA: ≥5: 17 (36,96 %) <5: 29 (63,04 %) AT/TT: ≥5: 13 (41,94 %) <5: 18 (58,06 %)	0,66	X ²
48 h	AA: ≥5: 22 (48,89 %) <5: 23 (51,11 %) AT/TT: ≥5: 16 (55,17 %) <5: 13 (44,83 %)	0,59	X ²
60 h	AA: ≥5: 22 (47,83 %) <5: 24 (52,17 %) AT/TT: ≥5: 14 (48,28 %) <5: 15 (51,72 %)	0,96	X ²
72 h	AA: ≥5: 18 (40,00 %) <5: 27 (60,00 %) AT/TT: ≥5: 12 (41,38 %) <5: 17 (58,62 %)	0,90	X ²
96 h	AA: ≥5: 15 (34,88 %) <5: 28 (65,12 %) AT/TT: ≥5: 10 (35,71 %) <5: 18 (64,29 %)	0,94	X ²

Tabla 68c. Dolor severo con la tos y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
120 h	AA: ≥5: 9 (21,43 %) <5: 33 (78,57 %) AT/TT: ≥5: 9 (32,14 %) <5: 19 (67,86 %)	0,31	X ²
144 h	AA: ≥5: 4 (9,52 %) <5: 38 (90,48 %) AT/TT: ≥5: 4 (14,28 %) <5: 24 (85,72 %)	1	F

Tabla 69a. Dolor de hombro severo y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	AA: ≥5: 4 (8,16 %) <5: 41 (91,84 %) AT/TT: ≥5: 4 (11,76 %) <5: 30 (88,24 %)	0,71	F
1 h	AA: ≥5: 5 (10,20 %) <5: 44 (89,80 %) AT/TT: ≥5: 2 (5,88 %) <5: 32 (94,12 %)	0,69	F
2 h	AA: ≥5: 9 (18,37 %) <5: 40 (81,63 %) AT/TT: ≥5: 2 (5,88 %) <5: 32 (94,12 %)	0,18	F
6 h	AA: ≥5: 4 (8,16 %) <5: 45 (91,84 %) AT/TT: ≥5: 3 (8,82 %) <5: 31 (91,18 %)	1	F
12 h	AA: ≥5: 5 (10,20 %) <5: 44 (89,80 %) AT/TT: ≥5: 3 (9,09 %) <5: 30 (90,91 %)	1	F
24 h	AA: ≥5: 8 (16,67 %) <5: 40 (83,33 %) AT/TT: ≥5: 8 (24,24 %) <5: 25 (75,76 %)	0,40	X ²

Tabla 69b. Dolor de hombro severo con la tos y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
36 h	AA: ≥5: 2 (4,35 %) <5: 44 (95,65 %) AT/TT: ≥5: 6 (19,35 %) <5: 25 (80,65 %)	0,05	F
48 h	AA: ≥5: 7 (15,22 %) <5: 39 (84,78 %) AT/TT: ≥5: 4 (13,79 %) <5: 25 (86,21 %)	1	F
60 h	AA: ≥5: 3 (6,52 %) <5: 43 (93,48 %) AT/TT: ≥5: 6 (20,69 %) <5: 23 (79,31 %)	0,08	F
72 h	AA: ≥5: 4 (8,89 %) <5: 41 (91,11 %) AT/TT: ≥5: 4 (13,79 %) <5: 25 (86,21 %)	0,70	F
96 h	AA: ≥5: 3 (6,98 %) <5: 40 (93,02 %) AT/TT: ≥5: 3 (10,71 %) <5: 25 (89,29 %)	0,67	F
120 h	AA: ≥5: 2 (4,76 %) <5: 40 (95,24 %) AT/TT: ≥5: 2 (7,14 %) <5: 26 (92,86 %)	1	F
144 h	AA: ≥5: 1 (2,38 %) <5: 41 (97,62 %) AT/TT: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 28 (100,00 %)	1	F

No aparecieron en las distintas determinaciones diferencias significativas entre las diferentes variantes alélicas.

En cuanto a la utilización de cloruro mórfico los resultados en relación con el polimorfismo OPRM1 SNP 1443 A>T se expresan en la **tabla 70**.

Se apreció un mayor consumo de cloruro mórfico como medicación de rescate tanto durante la estancia del paciente en la Unidad de Reanimación como durante las primeras 24 horas en los pacientes con el alelo AA.

Tabla 70. Consumo de morfíno y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

CONSUMO DE CLORURO MÓRFICO	GEN	MEDIA en mg ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
Unidad de Reanimación	AA: 49 AT/TT: 34	4,89 ± 6,13 (0-22), 3 2,26 ± 3,76 (0-12), 0	0,01	MW-W
24 h	AA: 49 AT/TT: 33	8,02 ± 7,40 (0-28), 7 3,78 ± 4,93 (0-19), 0	0,065	MW-W
48 h	AA: 47 AT/TT: 31	0,00 ± 0,00 (0-0), 0 0,12 ± 0,71 (0-4), 0	0,21	MW-W

La variable *valoración del tratamiento analgésico* fue analizada con la prueba de χ^2 y dio lugar a los resultados detallados en la **tabla 71**.

Por último, tras preguntar a los pacientes si a lo largo del ingreso habían percibido dolor muy intenso en algún momento, se obtuvieron los resultados expuestos en la **tabla 72**.

Tabla 71. Valoración del tratamiento analgésico por el paciente y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
VALORACIÓN MUY BUENA	AA: Si: 23 (53,49 %) No: 20 (46,51 %) AT/TT: Si: 15 (53,57 %) No: 13 (46,43 %)	0,99	χ^2

Tabla 72. Incidencia de dolor intenso y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
¿DOLOR INTENSO?	AA: Si: 13 (28,89 %) No: 32 (71,11 %) AT/TT: Si: 10 (34,48 %) No: 19 (65,52 %)	0,61	χ^2

5.2.6. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 843A>G DEL GEN OPRK1

Sólo 3 pacientes eran homocigóticos para el alelo mutado (TT); por ser este grupo muy pequeño, hemos incluido estos pacientes junto con los pacientes heterocigóticos para facilitar el estudio estadístico. Por ello, inicialmente hemos tratado de encontrar si había algún tipo

de desequilibrio entre los dos grupos, pacientes homocigóticos para el *alelo salvaje* y heterocigóticos u homocigóticos para el alelo *mutado*, en relación con las variables demográficas (**Tablas 73 y 74**). De los resultados se deduce que ambos grupos eran equiparables.

Tabla 73. Variables demográficas cuantitativas y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

VARIABLE	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
Edad (años)	AA: 55 AG/GG: 32	62,34 ± 8,79 (40-76), 63 61,34 ± 10,13 (35-79), 62	0,62	t
Altura (cm)	AA: 55 AG/GG: 32	167,05 ± 8,15 (144-182), 168 167,78 ± 8,79 (148-184), 169	0,82	MW-W
Peso (Kg)	AA: 55 AG/GG: 32	75,76 ± 13,08 (57,5-115), 73 75,28 ± 13,30 (60-115), 72,25	0,77	MW-W
IMC (kg/altura en m ²)	AA: 55 AG/GG: 32	27,14 ± 4,11 (19,66-35,85), 26,67 26,69 ± 3,83 (20,08-37,55), 26,23	0,62	t
Fentanilo intraoperatorio (µg)	AA: 55 AG/GG: 32	262,72 ± 144,40 (150-650), 200 239,06 ± 97,33 (100-450), 200	0,88	MW-W
Duración del ingreso en la Unidad de Reanimación (h)	AA: 54 AG/GG: 32	9,46 ± 5,26 (3-22), 8 9,00 ± 4,48 (2-21), 8	0,92	MW-W
Duración del ingreso hospitalario (d)	AA: 52 AG/GG: 30	6,17 ± 2,47 (3-15), 6 5,63 ± 1,82 (3-9), 5	0,45	MW-W

Tabla 74. Variables demográficas nominales y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

VARIABLE	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
Sexo	AA: Hombre: 47 (85,45 %) Mujer: 8 (14,55 %) AG/GG: Hombre: 27 (84,37 %) Mujer: 5 (15,63 %)	1	F
Grado ASA	AA: I: 6 (10,91 %) II: 10 (18,18 %) III: 39 (70,91 %) AG/GG: I: 1 (3,12 %) II: 12 (37,50 %) III: 19 (59,38 %)	0,08	X ²
Antecedente de cirugía previa	AA: Si: 40 (72,73 %) No: 15 (27,27 %) AG/GG: Si: 26 (81,25 %) No: 6 (18,75 %)	0,37	X ²
Tipo de toracotomía	AA: Axilar: 42 (76,36 %) Posterior: 13 (23,64 %) AG/GG: Axilar: 24 (75,00 %) Posterior: 8 (25,00 %)	0,88	X ²
Abandono del tratamiento	AA: Si: 7 (12,73 %) No: 48 (87,27 %) AG/GG: Si: 3 (9,38 %) No: 29 (90,62 %)	0,73	F

Al igual que con genes anteriores, hemos intentado valorar si la presencia del polimorfismo influía o no en las puntuaciones del dolor. Los resultados se expresan en las **tablas 75, 76 y 77** y en las **figuras 56, 57 y 58**. Se observa que los pacientes con el alelo AG/GG presentaban puntuaciones de dolor superiores en reposo y con la tos, alcanzando dicha diferencia significación estadística en muchas de las determinaciones.

Las mediciones de los niveles de dolor recogidas por el médico y la enfermera responsable del paciente empleando la escala de Wong se muestran en las **tablas 78 Y 79**.

Al igual que hicimos con los genes anteriores, se recodificó la *variable EVA en reposo, con la tos y para el dolor de hombro* en unas nuevas variables dicotómicas denominadas *dolor severo en reposo, dolor severo con la tos y dolor de hombro severo*. La posible asociación entre estas variables y la presencia o no del polimorfismo OPRK1 SNP 843A>G se estudió mediante tablas de contingencia y la aplicación de la prueba χ^2 , o cuando era preciso, con el test exacto de Fisher. Los resultados para el dolor en reposo se recogen en las **tablas 80a y 80b, 81a y 81 b y 82a y 82b**.

Tabla 75. EVA en reposo y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	GEN	MEDIA \pm DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	AA: 52 AG/GG: 31	0,57 \pm 1,36 (0-7), 0 1,80 \pm 2,57 (0-9), 1	0,0072	MW-W
1 h	AA: 52 AG/GG: 31	1,07 \pm 1,75 (0-7), 0 2,12 \pm 2,47 (0-8), 2	0,04	MW-W
2 h	AA: 52 AG/GG: 31	1,38 \pm 1,86 (0-6), 0 1,96 \pm 2,25 (0-8), 1	0,28	MW-W
6 h	AA: 52 AG/GG: 31	1,00 \pm 1,82 (0-8), 0 2,00 \pm 2,01 (0-7), 1	0,0028	MW-W
12 h	AA: 51 AG/GG: 31	0,94 \pm 1,64 (0-7), 0 1,61 \pm 1,70 (0-6), 1	0,01	MW-W
24 h	AA: 50 AG/GG: 31	1,42 \pm 1,83 (0-7), 0 2,12 \pm 1,94 (0-9), 1	0,02	MW-W
36 h	AA: 48 AG/GG: 29	1,31 \pm 1,89 (0-6), 0 1,55 \pm 1,40 (0-5), 1	0,12	MW-W
48 h	AA: 46 AG/GG: 29	1,71 \pm 2,16 (0-7), 1 2,20 \pm 1,89 (0-7), 2	0,08	MW-W
60 h	AA: 46 AG/GG: 29	1,67 \pm 1,98 (0-7), 1 2,13 \pm 2,08 (0-8), 1	0,15	MW-W
72 h	AA: 45 AG/GG: 29	1,31 \pm 1,67 (0-6), 1 2,00 \pm 1,79 (0-8), 1	0,03	MW-W
96 h	AA: 43 AG/GG: 28	1,25 \pm 1,60 (0-7), 1 1,42 \pm 1,28 (0-4), 1	0,28	MW-W
120 h	AA: 42 AG/GG: 28	0,78 \pm 1,24 (0-4), 0 1,57 \pm 1,39 (0-4), 1	0,004	MW-W
144 h	AA: 42 AG/GG: 28	0,46 \pm 0,83 (0-3), 0 1,10 \pm 1,28 (0-4), 0,5	0,03	MW-W

Tabla 76. EVA con la tos y polimorfismo 843C>CT del gen OPRK1 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	AA: 52 AG/GG: 31	1,09 ± 2,01 (0-8), 0 2,35 ± 2,91 (0-10), 1	0,02	MW-W
1 h	AA: 52 AG/GG: 31	2,34 ± 2,48 (0-9), 2 3,19 ± 3,20 (0-10), 3	0,32	MW-W
2 h	AA: 52 AG/GG: 31	2,55 ± 2,63 (0-9), 2 3,45 ± 2,96 (0-9), 3	0,17	MW-W
6 h	AA: 52 AG/GG: 31	2,50 ± 2,81 (0-10), 2 3,70 ± 2,51 (0-8), 3	0,03	MW-W
12 h	AA: 51 AG/GG: 31	3,13 ± 3,03 (0-10), 3 3,90 ± 2,61 (0-9), 4	0,19	MW-W
24 h	AA: 50 AG/GG: 31	4,46 ± 2,64 (0-10), 4,5 4,90 ± 2,44 (0-9), 5	0,39	t
36 h	AA: 48 AG/GG: 29	3,62 ± 2,59 (0-10), 4 4,65 ± 1,98 (0-8), 4	0,04	MW-W
48 h	AA: 46 AG/GG: 29	4,30 ± 2,83 (0-9), 4,5 5,27 ± 2,21 (0-9), 5	0,16	t
60 h	AA: 46 AG/GG: 29	4,34 ± 2,53 (0-10), 4 5,03 ± 2,35 (0-8), 5	0,22	MW-W
72 h	AA: 45 AG/GG: 29	3,97 ± 2,46 (0-10), 4 4,41 ± 2,45 (0-9), 5	0,35	MW-W
96 h	AA: 43 AG/GG: 28	3,53 ± 2,00 (0-9), 3 4,39 ± 2,42 (0-9), 5	0,07	MW-W
120 h	AA: 42 AG/GG: 28	2,80 ± 1,81 (0-7), 3 4,07 ± 2,38 (0-8), 4	0,02	MW-W
144 h	AA: 42 AG/GG: 28	2,04 ± 1,32 (0-5), 2 3,32 ± 2,41 (0-8), 3	0,02	MW-W

Tabla 77. EVA para el dolor referido al hombro y polimorfismo 843A>G del gen

HORA	GEN	MEDIA ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
0 h	AA: 52 AG/GG: 31	0,90 ± 1,76 (0-7), 0 1,45 ± 2,52 (0-10), 0	0,37	MW-W
1 h	AA: 52 AG/GG: 31	1,23 ± 1,84 (0-10), 0 1,83 ± 2,84 (0-10), 0	0,77	MW-W
2 h	AA: 52 AG/GG: 31	1,46 ± 2,20 (0-10), 0,5 1,80 ± 2,72 (0-10), 0	0,93	MW-W
6 h	AA: 52 AG/GG: 31	1,15 ± 1,99 (0-9), 0 1,58 ± 2,20 (0-8), 0	0,36	MW-W
12 h	AA: 51 AG/GG: 31	1,29 ± 1,93 (0-9), 0 1,38 ± 1,96 (0-6), 0	0,78	MW-W
24 h	AA: 50 AG/GG: 31	2,20 ± 2,60 (0-10), 1 1,93 ± 2,56 (0-10), 0	0,54	MW-W
36 h	AA: 48 AG/GG: 29	1,72 ± 2,18 (0-8), 1 1,96 ± 2,33 (0-7), 1	0,82	MW-W
48 h	AA: 46 AG/GG: 29	2,19 ± 2,70 (0-9), 1 1,89 ± 2,17 (0-8), 1	0,88	MW-W
60 h	AA: 46 AG/GG: 29	1,82 ± 2,41 (0-10), 1 1,72 ± 1,90 (0-6), 1	0,80	MW-W
72 h	AA: 45 AG/GG: 29	1,91 ± 2,07 (0-7), 2 1,10 ± 1,61 (0-6), 0	0,09	MW-W
96 h	AA: 43 AG/GG: 28	1,34 ± 1,85 (0-7), 1 1,21 ± 1,87 (0-8), 0	0,71	MW-W
120 h	AA: 42 AG/GG: 28	1,21 ± 1,77 (0-7), 0,5 1,03 ± 1,55 (0-7), 0	0,79	MW-W
144 h	AA: 42 AG/GG: 28	0,97 ± 1,15 (0-4), 1 1,03 ± 1,66 (0-7), 0	0,63	MW-W

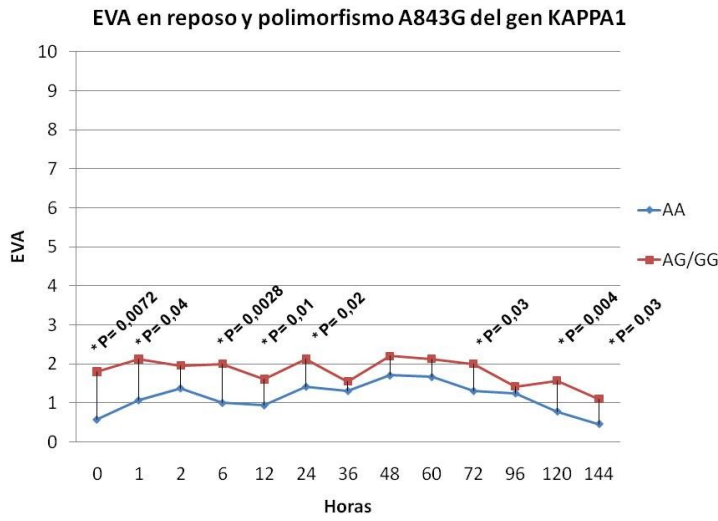


Figura 56. EVA media en reposo y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

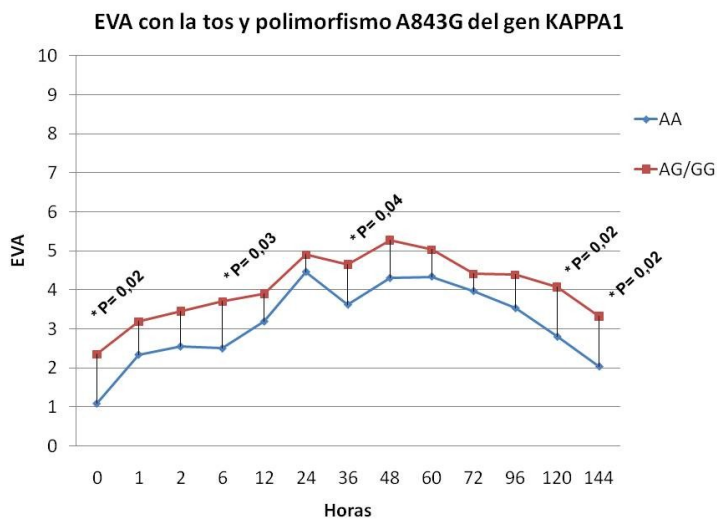


Figura 57. EVA media con la tos y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

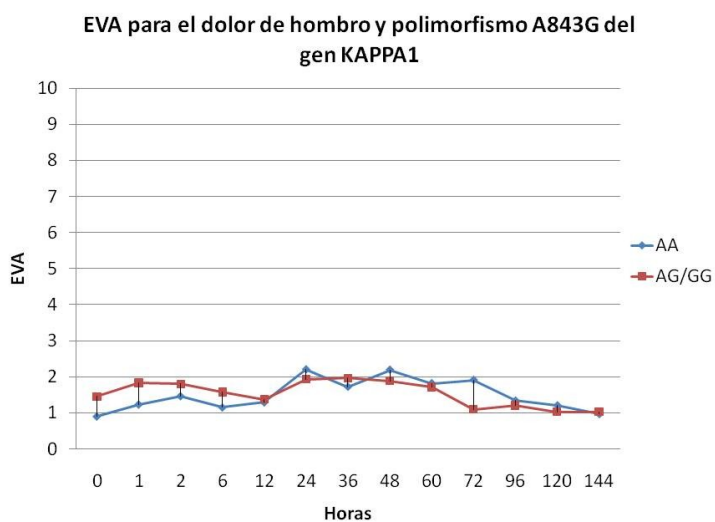


Figura 58. EVA media para el dolor de hombro y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

Tabla 78. Valoración del médico y polimorfismo 843A>G del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P VALOR	ESTADÍSTICO
0 h	AA: ≥4: 48 (92,31 %) <4: 4 (7,69 %) AG/GG: ≥4: 25 (80,65 %) <4: 6 (19,35 %)	0,16	F
1 h	AA: ≥4: 47 (90,38 %) <4: 5 (9,62 %) AG/GG: ≥4: 25 (80,65 %) <4: 6 (19,35 %)	0,31	F
2 h	AA: ≥4: 47 (90,38 %) <4: 5 (9,62 %) AG/GG: ≥4: 23 (74,19 %) <4: 8 (25,81 %)	0,06	F
6 h	AA: ≥4: 47 (90,38 %) <4: 5 (9,62 %) AG/GG: ≥4: 29 (93,55 %) <4: 2 (6,45 %)	0,70	F
12 h	AA: ≥4: 48 (94,12 %) <4: 3 (5,88 %) AG/GG: ≥4: 29 (93,55 %) <4: 2 (6,45 %)	1	F
24 h	AA: ≥4: 36 (72,00 %) <4: 14 (28,00 %) AG/GG: ≥4: 27 (87,10 %) <4: 4 (12,90 %)	0,11	X ²
36 h	AA: ≥4: 40 (83,33 %) <4: 8 (16,67 %) AG/GG: ≥4: 26 (89,66 %) <4: 3 (10,34 %)	0,52	F
48 h	AA: ≥4: 34 (73,91 %) <4: 12 (26,09 %) AG/GG: ≥4: 25 (89,29 %) <4: 3 (10,71 %)	0,11	X ²
60 h	AA: ≥4: 37 (80,43 %) <4: 9 (19,57 %) AG/GG: ≥4: 18 (75,00 %) <4: 6 (25,00 %)	0,59	X ²
72 h	AA: ≥4: 38 (84,44 %) <4: 7 (15,56 %) AG/GG: ≥4: 23 (95,83 %) <4: 1 (4,17 %)	0,24	F

Tabla 79 . Valoración de la enfermera y polimorfismo 843A>G del gen OPRM1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P VALOR	ESTADÍSTICO
0 h	AA: ≥3: 49 (94,23 %) <3: 3 (5,77 %) AG/GG: ≥3: 26 (83,87 %) <3: 5 (16,13 %)	0,14	F
1 h	AA: ≥3: 47 (90,38 %) <3: 5 (9,62 %) AG/GG: ≥3: 26 (83,87 %) <3: 5 (16,13 %)	0,48	F
2 h	AA: ≥3: 46 (88,46 %) <3: 6 (11,54 %) AG/GG: ≥3: 26 (83,87 %) <3: 5 (16,13 %)	0,55	X ²
6 h	AA: ≥3: 47 (90,38 %) <3: 5 (9,62 %) AG/GG: ≥3: 29 (93,55 %) <3: 2 (6,45 %)	0,70	F
12 h	AA: ≥3: 47 (92,16 %) <3: 4 (7,84 %) AG/GG: ≥3: 28 (90,32 %) <3: 3 (9,68 %)	1	F
24 h	AA: ≥3: 38 (76,00 %) <3: 12 (24,00 %) AG/GG: ≥3: 27 (87,10 %) <3: 4 (12,90 %)	0,22	X ²
36 h	AA: ≥3: 41 (85,42 %) <3: 7 (14,58 %) AG7GG: ≥3: 27 (93,10 %) <3: 2 (6,90 %)	0,46	F
48 h	AA: ≥3: 37 (80,43 %) <3: 9 (19,57 %) AG/GG: ≥3: 27 (96,43 %) <3: 1 (3,57 %)	0,07	F
60 h	AA: ≥3: 38 (82,61 %) <3: 8 (17,39 %) AG/GG: ≥3: 22 (91,67 %) <3: 2 (8,33 %)	0,47	F
72 h	AA: ≥3: 39 (86,67 %) <3: 6 (13,33 %) AG/GG: ≥3: 22 (91,67 %) <3: 2 (8,33 %)	0,70	F

Tabla 80a. Dolor severo en reposo y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	AA: ≥5: 2 (3,85 %) <5: 50 (96,15 %) AG/GG: ≥5: 6 (19,35 %) <5: 25 (80,65 %)	0,15	F
1 h	AA: ≥5: 3 (5,77 %) <5: 49 (94,23 %) AG/GG: ≥5: 5 (16,13 %) <5: 26 (83,87 %)	0,14	F
2 h	AA: ≥5: 4 (7,69 %) <5: 48 (92,31 %) AG/GG: ≥5: 5 (16,13 %) <5: 26 (83,87 %)	0,28	F
6 h	AA: ≥5: 3 (5,77 %) <5: 49 (94,23 %) AG/GG: ≥5: 5 (16,13 %) <5: 26 (83,87 %)	0,14	F
12 h	AA: ≥5: 3 (5,88 %) <5: 48 (94,12 %) AG/GG: ≥5: 3 (9,68 %) <5: 28 (90,32 %)	0,66	F
24 h	AA: ≥5: 3 (6,00 %) <5: 47 (94,00 %) AG/GG: ≥5: 3 (9,68 %) <5: 28 (90,32 %)	0,67	F
36 h	AA: ≥5: 5 (10,42 %) <5: 43 (89,58 %) AG/GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 29 (100,00 %)	0,15	F
48 h	AA: ≥5: 7 (15,22 %) <5: 39 (84,78 %) AG/GG: ≥5: 3 (10,34 %) <5: 26 (89,66 %)	0,73	F
60 h	AA: ≥5: 6 (13,04 %) <5: 40 (86,96 %) AG/GG: ≥5: 3 (10,34 %) <5: 26 (89,66 %)	1	F

Tabla 80b. Dolor severo en reposo y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
72 h	AA: ≥5: 3 (6,67 %) <5: 42 (93,33 %) AG/GG: ≥5: 2 (6,90 %) <5: 27 (93,10 %)	1	F
96 h	AA: ≥5: 2 (4,65 %) <5: 41 (95,35 %) AG/GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 28 (100,00 %)	0,51	F
120 h	AA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 42 (100,00 %) AG/GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 28 (100,00 %)		
144 h	AA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 42 (100,00 %) AG/GG: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 28 (100,00 %)		

Tabla 81a. Dolor severo con la tos y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	AA: ≥5: 3 (5,77 %) <5: 49 (94,23 %) AG/GG: ≥5: 7 (22,58 %) <5: 24 (77,42 %)	0,03	F
1 h	AA: ≥5: 10 (19,23 %) <5: 42 (80,77 %) AG/GG: ≥5: 10 (32,26 %) <5: 21 (67,74 %)	0,17	X ²
2 h	AA: ≥5: 13 (25,00 %) <5: 39 (75,00 %) AG/GG: ≥5: 12 (38,71 %) <5: 19 (61,29 %)	0,18	X ²
6 h	AA: ≥5: 12 (23,08 %) <5: 40 (76,92 %) AG/GG: ≥5: 10 (32,26 %) <5: 21 (67,64 %)	0,35	X ²

Tabla 81b. Dolor severo con la tos y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
12 h	AA: ≥5: 15 (29,41 %) <5: 36 (70,59 %) AG/GG: ≥5: 13 (41,94 %) <5: 18 (58,06 %)	0,24	X ²
24 h	AA: ≥5: 25 (50,00 %) <5: 25 (50,00 %) AG/GG: ≥5: 17 (54,84 %) <5: 14 (45,16 %)	0,67	X ²
36 h	AA: ≥5: 16 (33,33 %) <5: 32 (66,67 %) AG/GG: ≥5: 14 (48,28 %) <5: 15 (51,72 %)	0,19	X ²
48 h	AA: ≥5: 22 (47,83 %) <5: 24 (52,17 %) AG/GG: ≥5: 16 (57,14 %) <5: 12 (42,86 %)	0,43	X ²
60 h	AA: ≥5: 20 (43,48 %) <5: 26 (56,52 %) AG7GG: ≥5: 16 (55,17 %) <5: 13 (44,83 %)	0,32	X ²
72 h	AA: ≥5: 15 (33,33 %) <5: 30 (66,67 %) AG/GG: ≥5: 15 (51,72 %) <5: 14 (48,28 %)	0,11	X ²
96 h	AA: ≥5: 11 (25,58 %) <5: 32 (74,42 %) AG/GG: ≥5: 14 (50,00 %) <5: 14 (50,00 %)	0,03	X ²
120 h	AA: ≥5: 7 (16,67 %) <5: 35 (83,33 %) AG/GG: ≥5: 11 (39,29 %) <5: 17 (60,71 %)	0,03	X ²
144 h	AA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 42 (100,00 %) AG/GG: ≥5: 7 (25,00 %) <5: 21 (75,00 %)	0,001	F

Tabla 82a. Dolor de hombro severo y polimorfismo 843C>T del gen OPRK1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
0 h	AA: ≥5: 4 (7,69 %) <5: 48 (92,31 %) AG7GG: ≥5: 4 (12,90 %) <5: 27 (7,10 %)	0,46	F
1 h	AA: ≥5: 2 (3,85 %) <5: 50 (96,15 %) AG/GG: ≥5: 5 (16,13 %) <5: 26 (83,87 %)	0,09	F
2 h	AA: ≥5: 5 (9,62 %) <5: 47 (90,38 %) AG/GG: ≥5: 6 (19,35 %) <5: 25 (80,65 %)	0,31	F
6 h	AA: ≥5: 4 (7,69 %) <5: 48 (92,31 %) AG/GG: ≥5: 3 (9,68 %) <5: 28 (90,32 %)	1	F
12 h	AA: ≥5: 4 (7,84 %) <5: 47 (92,16 %) AG/GG: ≥5: 4 (12,90 %) <5: 27 (87,10 %)	0,46	F
24 h	AA: ≥5: 10 (20,00 %) <5: 40 (80,00 %) AG/GG: ≥5: 6 (19,35 %) <5: 25 (80,65 %)	0,94	χ ²
36 h	AA: ≥5: 5 (10,42 %) <5: 43 (89,58 %) AG/GG: ≥5: 3 (10,34 %) <5: 26 (89,66 %)	1	F
48 h	AA: ≥5: 8 (17,39 %) <5: 38 (82,61 %) AG/GG: ≥5: 3 (10,34 %) <5: 26 (89,66 %)	0,51	F
60 h	AA: ≥5: 6 (13,04 %) <5: 40 (86,96 %) AG/GG: ≥5: 3 (10,34 %) <5: 26 (89,66 %)	1	F

Tabla 82b. Dolor severo de hombro y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

HORA	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
72 h	AA: ≥5: 6 (13,33 %) <5: 39 (86,67 %) AG/GG: ≥5: 2 (6,90 %) <5: 27 (93,10 %)	0,46	F
96 h	AA: ≥5: 4 (9,30 %) <5: 39 (90,70 %) AG/GG: ≥5: 2 (7,14 %) <5: 26 (92,86 %)	1	F
120 h	AA: ≥5: 3 (7,14 %) <5: 39 (92,86 %) AG/GG: ≥5: 1 (3,57 %) <5: 27 (96,43 %)	0,64	F
144 h	AA: ≥5: 0 (0,00 %) <5: 42 (100,00 %) AG/GG: ≥5: 1 (3,57 %) <5: 27 (96,43 %)	0,40	F

En cuanto a la utilización de cloruro mórfico los resultados en relación con el polimorfismo OPRK1 SNP 843A>G se detallan en la **tabla 83**. La variable *valoración del tratamiento analgésico* y su relación con el polimorfismo se estudió mediante la prueba de χ^2 y los resulta-

dos obtenidos se muestran en la **tabla 84**.

Por último, la **tabla 85** muestra los resultados de la comparativa entre las diferentes variantes alélicas del gen en relación con la variable *percepción del dolor como muy intenso en algún momento a lo largo del ingreso*.

Tabla 83. Consumo de cloruro mórfico y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

CONSUMO DE CLORURO MÓRFICO	GEN	MEDIA en mg ± DE (RANGO), MEDIANA	P	Test
Unidad de Reanimación	AA: 52 AG/GG: 31	3,40 ± 5,01 (0-22), 0 4,51 ± 6,06 (0-22), 3	0,37	MW-W
24 h	AA: 51 AG/GG: 31	5,62 ± 6,33 (0-26), 4 7,45 ± 7,51 (0-28), 7	0,27	MW-W
48 h	AA: 48 AG/GG: 30	0,08 ± 0,57 (0-4), 0 0,00 ± 0,00 (0-0), 0	0,42	MW-W

Tabla 84. Valoración del tratamiento analgésico por el paciente y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
VALORACIÓN MUY BUENA	AA: Si: 24 (55,81 %) No: 19 (44,19 %) AA/AG: Si: 14 (50,00 %) No: 14 (50,00 %)	0,63	χ^2

Tabla 85. Incidencia de dolor intenso y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
¿DOLOR INTENSO?	CC: Si: 13 (28,26 %) No: 33 (71,74 %) CT/TT: Si: 10 (35,71 %) No: 18 (64,29 %)	0,50	χ^2

5.3. INFLUENCIA DEL TIPO DE TORACOTOMÍA SOBRE EL DAP

Como se ha mencionado anteriormente, la intensidad del dolor postoperatorio puede depender del tipo de toracotomía. En nuestro estudio hemos comparado las puntuaciones de la EVA en reposo, con la tos y para el dolor irradiado al hombro en relación con el tipo de incisión quirúrgica para lo cual hemos empleado la prueba t de Student o la de Mann-Whitney y

Wilcoxon. Los resultados de tal comparativa se exponen en las **tablas 86 , 87 Y 88**.

Aunque los sometidos a toracotomía posterior presentaron puntuaciones de la EVA más elevadas, se observa que dicha diferencia sólo alcanzó significación estadística para algunas mediciones aisladas con el dolor irradiado al hombro.

Tabla 86. EVA en reposo y tipo de toracotomía.

HORA	TIPO TORACOTOMÍA	MEDIA +/- DE (RANGO), MEDIANA	P VALOR	Test
0 h	Anterior: 65 Posterior: 18	1,00 ± 1,79 (0-7), 0 1,16 ± 2,61 (0-9), 0	0,59	MW-W
1 h	Anterior: 65 Posterior: 18	1,50 ± 2,03 (0-8), 1 1,33 ± 2,37 (0-7), 0	0,32	MW-W
2 h	Anterior: 65 Posterior: 18	1,69 ± 2,02 (0-8), 1 1,27 ± 2,08 (0-6), 0	0,28	MW-W
6 h	Anterior: 65 Posterior: 18	1,38 ± 1,74 (0-7), 1 1,33 ± 2,61 (0-8), 0	0,21	MW-W
12 h	Anterior: 64 Posterior: 18	1,21 ± 1,64 (0-7), 1 1,11 ± 1,87 (0-6), 0	0,41	MW-W
24 h	Anterior: 64 Posterior: 17	1,73 ± 1,97 (0-9), 1 1,52 ± 1,58 (0-5), 1	0,89	MW-W
36 h	Anterior: 61 Posterior: 16	1,39 ± 1,68 (0-6), 1 1,43 ± 1,89 (0-6), 0,5	0,92	MW-W
48 h	Anterior: 60 Posterior: 15	1,88 ± 2,16 (0-7), 1 2,00 ± 1,69 (0-5), 2	0,46	MW-W
60 h	Anterior: 60 Posterior: 15	1,76 ± 1,90 (0-8), 1 2,20 ± 2,48 (0-8), 1	0,69	MW-W
72 h	Anterior: 59 Posterior: 15	1,55 ± 1,61 (0-6), 1 1,66 ± 2,25 (0-8), 1	0,73	MW-W
96 h	Anterior: 56 Posterior: 15	1,16 ± 1,39 (0-7), 1 1,93 ± 1,66 (0-5), 2	0,08	MW-W
120 h	Anterior: 55 Posterior: 15	1,01 ± 1,31 (0-4), 0 1,40 ± 1,50 (0-4), 1	0,35	MW-W
144 h	Anterior: 54 Posterior: 15	0,64 ± 1,03 (0-4), 0 1,00 ± 1,25 (0-3), 0	0,31	MW-W

Tabla 87. EVA con la tos y tipo de toracotomía.

HORA	TIPO TORACOTOMÍA	MEDIA +/- DE (RANGO), MEDIANA	P VALOR	Test
0 h	Anterior: 65 Posterior: 18	1,52 ± 2,29 (0-8), 0 1,72 ± 3,00 (0-10), 0	0,76	MW-W
1 h	Anterior: 65 Posterior: 18	2,60 ± 2,74 (0-10), 2 2,88 ± 3,02 (0-8), 3	0,74	MW-W
2 h	Anterior: 65 Posterior: 18	2,89 ± 2,72 (0-9), 2 2,88 ± 3,04 (0-8), 2,5	0,28	MW-W
6 h	Anterior: 65 Posterior: 18	2,93 ± 2,56 (0-9), 3 3,00 ± 3,44 (0-10), 2	0,76	MW-W
12 h	Anterior: 64 Posterior: 18	3,43 ± 2,93 (0-10), 3 3,38 ± 2,81 (0-8), 4	0,90	MW-W
24 h	Anterior: 64 Posterior: 17	4,75 ± 2,55 (0-10), 5 4,17 ± 2,62 (0-8), 4	0,41	t
36 h	Anterior: 61 Posterior: 16	3,93 ± 2,52 (0-10), 4 4,31 ± 2,03 (0-8), 4	0,63	MW-W
48 h	Anterior: 60 Posterior: 15	4,61 ± 2,75 (0-9), 4,5 4,93 ± 2,18 (0-8), 5	0,68	t
60 h	Anterior: 60 Posterior: 15	4,41 ± 2,45 (0-10), 4 5,40 ± 2,44 (0-8), 5	0,11	MW-W
72 h	Anterior: 59 Posterior: 15	3,94 ± 2,47 (0-10), 4 4,93 ± 2,28 (0-9), 5	0,12	MW-W
96 h	Anterior: 56 Posterior: 15	3,66 ± 2,19 (0-9), 3 4,66 ± 2,12 (0-9), 4	0,08	MW-W
120 h	Anterior: 55 Posterior: 15	3,10 ± 1,95 (0-8), 3 4,06 ± 2,63 (0-8), 5	0,16	MW-W
144 h	Anterior: 54 Posterior: 15	2,44 ± 1,82 (0-8), 2 3,00 ± 2,29 (0-8), 3	0,42	MW-W

Tabla 88. EVA para el dolor de hombro y tipo de toracotomía (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

HORA	TIPO TORACOTOMÍA	MEDIA +/- DE (RANGO), MEDIANA	P VALOR	test
0 h	Anterior: 65 Posterior: 18	0,96 ± 1,72 (0-8), 0 1,61 ± 3,07 (0-10), 0	0,83	MW-W
1 h	Anterior: 65 Posterior: 18	1,30 ± 2,08 (0-10), 0 2,00 ± 2,00 (0-10), 0	0,33	MW-W
2 h	Anterior: 65 Posterior: 18	1,46 ± 2,22 (0-10), 0 2,05 ± 2,99 (0-10), 0,5	0,67	MW-W
6 h	Anterior: 65 Posterior: 18	1,12 ± 1,70 (0-8), 0 2,00 ± 3,02 (0-9), 0,5	0,42	MW-W
12 h	Anterior: 64 Posterior: 18	1,12 ± 1,62 (0-6), 0 2,05 ± 2,68 (0-9), 1	0,16	MW-W
24 h	Anterior: 64 Posterior: 17	1,82 ± 2,51 (0-10), 0,5 3,11 ± 2,64 (0-7), 3	0,04	MW-W
36 h	Anterior: 61 Posterior: 16	1,55 ± 2,00 (0-8), 1 2,81 ± 2,78 (0-7), 2	0,08	MW-W
48 h	Anterior: 60 Posterior: 15	1,81 ± 2,34 (0-9), 1 3,13 ± 2,89 (0-8), 2	0,09	MW-W
60 h	Anterior: 60 Posterior: 15	1,48 ± 2,07 (0-10), 0,5 3,00 ± 2,42 (0-7), 4	0,01	MW-W
72 h	Anterior: 59 Posterior: 15	1,33 ± 1,75 (0-7), 1 2,60 ± 2,32 (0-6), 3	0,05	MW-W
96 h	Anterior: 56 Posterior: 15	0,92 ± 1,47 (0-7), 0 2,66 ± 2,43 (0-8), 2	0,047	MW-W
120 h	Anterior: 55 Posterior: 15	0,89 ± 1,40 (0-7), 0 2,06 ± 2,25 (0-7), 1	0,03	MW-W
144 h	Anterior: 54 Posterior: 15	0,81 ± 1,08 (0-4), 0 1,66 ± 2,02 (0-7), 1	0,1	MW-W

5.4 EFECTOS ADVERSOS

5.4.1 PREVALENCIA

Los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas, los vómitos, el mareo, la somnolencia y la sudación y sus prevalencias se exponen en las **tabla 89 a 93**. Con menor frecuencia aparecieron prurito en 5 pacientes (5,88 %), cefalea en 4 pacientes (4,70 %), eritema en 2 pacientes (2,35 %), y amnesia anterograda en 1 paciente (1,17 %).

Debido a la baja frecuencia de aparición de algunos de los efectos adversos sólo hemos valorado estadísticamente la posible asociación de los distintos polimorfismos en relación con las náuseas, los vómitos, la sensación de mareo, la somnolencia y la sudación. Los resultados de las mismas se detallan en las **tablas 89, 90, 91, 92 y 93**.

Tabla 89. Náuseas a lo largo del periodo de seguimiento.

DÍA	FRECUENCIA Y PORCENTAJE		GLOBAL	
URPA	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	72 (87,80 %) 9 (10,98 %) 1 (1,22 %)	No náuseas: Náuseas:	87,80% 12,20 %
Día 1	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	69 (84,15 %) 11 (13,41 %) 2 (2,44 %)	No náuseas: Náuseas:	84,15 % 15,85 %
Día 2	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	49 (61,25 %) 18 (22,50 %) 13 (16,25 %)	No náuseas: Náuseas:	61,25 % 38,75 %
Día 3	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	63 (82,89 %) 11 (14,47 %) 2 (2,63 %)	No náuseas: Nauseas:	82,89 % 17,11 %
Día 4	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	67 (94,37 %) 4 (5,63 %) 0 (0,00 %)	No náuseas: Nauseas:	94,37 % 5,63 %
Día 5	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	68 (97,14 %) 2 (2,86 %) 0 (0,00 %)	No náuseas: Nauseas:	97,14 % 2,86 %
Día 6	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	68 (97,14 %) 2 (2,86 %) 0 (0,00 %)	No náuseas: Nauseas:	97,14 % 2,86 %
Día 7	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	69 (98,57 %) 1 (1,43 %) 0 (0,00 %)	No náuseas: Nauseas	98,57 % 1,43 %

Tabla 90. Vómitos a lo largo del periodo de seguimiento.

DÍA	FRECUENCIA Y PORCENTAJE		GLOBAL	
URPA	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	75 (91,46 %) 5 (6,10 %) 2 (2,44 %)	No vómitos: Vómitos:	91,46 % 8,54 %
Día 1	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	69 (85,19 %) 9 (11,11 %) 3 (3,70 %)	No vómitos: Vómitos:	85,19 % 14,81 %
Día 2	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	57 (71,25 %) 13 (16,25 %) 10 (12,50 %)	No vómitos: Vómitos:	71,25 % 28,75 %
Día 3	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	74 (97,37 %) 2 (2,63 %) 0 (0,00 %)	No vómitos: Vómitos:	97,37 % 2,63 %
Día 4	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	71 (98,61 %) 1 (1,39 %) 0 (0,00 %)	No vómitos: Vómitos:	98,61 % 1,39 %
Día 5	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	68 (97,14 %) 2 (2,86 %) 0 (0,00 %)	No vómitos: Vómitos:	97,14 % 2,86 %
Día 6	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	70 (100,00 %) 0 (0,00 %) 0 (0,00 %)	No vómitos: Vómitos:	100 % 0 %
Día 7	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	69 (98,57 %) 1 (1,43 %) 0 (0,00 %)	No vómitos: Vómitos:	98,57 % 1,43 %

Tabla 91. Mareo a lo largo del periodo de seguimiento.

DÍA	FRECUENCIA Y PORCENTAJE		GLOBAL	
URPA	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	77 (92,77 %) 4 (4,82 %) 2 (2,41 %)	No mareo: Mareo:	92,77 % 7,23 %
Día 1	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	67 (83,75 %) 11 (13,75 %) 2 (2,50 %)	No mareo: Mareo:	83,75 % 16,25 %
Día 2	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	54 (67,50 %) 21 (26,25 %) 5 (6,25 %)	No mareo: Mareo:	67,50 % 32,50 %
Día 3	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	61 (81,33 %) 12 (16,00 %) 2 (2,67 %)	No mareo: Mareo:	81,33 % 18,67 %
Día 4	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	64 (88,89 %) 8 (11,11 %) 0 (0,00 %)	No mareo: Mareo:	88,89 % 11,11 %
Día 5	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	65 (92,86 %) 5 (7,14 %) 0 (0,00 %)	No mareo: Mareo:	92,86 % 7,14 %
Día 6	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	66 (94,29 %) 4 (5,71 %) 0 (0,00 %)	No mareo: Mareo:	94,29 % 5,71 %
Día 7	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	69 (98,57 %) 1 (1,43 %) 0 (0,00 %)	No mareo: Mareo:	98,57 % 1,43 %

Tabla 92. Somnolencia a lo largo del periodo de seguimiento.

DÍA	FRECUENCIA Y PORCENTAJE		GLOBAL	
URPA	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	74 (91,36 %) 4 (4,94 %) 3 (3,70 %)	No somnolencia: Somnolencia:	91,36 % 8,64 %
Día 1	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	57 (70,37 %) 21 (25,93 %) 3 (3,70 %)	No somnolencia: Somnolencia:	70,37 % 29,63 %
Día 2	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	52 (65,82 %) 20 (25,32 %) 7 (8,86 %)	No somnolencia: Somnolencia:	65,82 % 34,18 %
Día 3	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	64 (84,21 %) 8 (10,53 %) 4 (5,26 %)	No somnolencia: Somnolencia:	84,21 % 15,79 %
Día 4	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	62 (86,11 %) 6 (8,33 %) 4 (5,56 %)	No somnolencia: Somnolencia:	86,11 % 13,89 %
Día 5	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	58 (82,86 %) 9 (12,86 %) 3 (4,29 %)	No somnolencia: Somnolencia:	82,86 % 17,14 %
Día 6	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	64 (91,43 %) 5 (7,14 %) 1 (1,43 %)	No somnolencia: Somnolencia:	91,43 % 8,57 %
Día 7	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	68 (97,14 %) 1 (1,43 %) 1 (1,43 %)	No somnolencia: Somnolencia:	97,14 % 2,86 %

Tabla 93. Sudación a lo largo del periodo de seguimiento.

DÍA	FRECUENCIA Y PORCENTAJE		GLOBAL	
URPA	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	75 (92,59 %) 5 (6,17 %) 1 (1,23 %)	No sudación: Sudación:	92,59 % 7,41 %
Día 1	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	65 (81,25 %) 10 (12,50 %) 5 (6,25 %)	No sudación: Sudación:	81,25 % 18,75 %
Día 2	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	58 (73,42 %) 11 (13,92 %) 10 (12,66 %)	No sudación: Sudación:	73,42 % 26,58 %
Día 3	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	54 (71,05 %) 15 (19,74 %) 7 (9,21 %)	No sudación: Sudación:	71,05 % 28,95 %
Día 4	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	54 (75,00 %) 12 (16,67 %) 6 (8,33 %)	No sudación: Sudación:	75,00 % 25,00 %
Día 5	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	56 (80,00 %) 8 (11,43 %) 6 (8,57 %)	No sudación: Sudación:	80,00 % 20,00 %
Día 6	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	60 (85,71 %) 4 (5,71 %) 6 (8,57 %)	No sudación: Sudación:	85,71 % 14,29 %
Día 7	No: 1 y 3 episodios: Más de 3 episodios:	63 (90,00 %) 2 (2,86 %) 5 (7,14 %)	No sudación: Sudación:	90,00 % 10,00 %

5.4.2. NÁUSEAS

Se valoró la posible influencia de los polimorfismos de los distintos genes estudiados sobre la aparición de náuseas. Los resultados se exponen en las **tablas 94 a 99**. De estos

resultados se deduce que los polimorfismos no parecen influir sobre la aparición de este efecto adverso.

Tabla 94. Prevalencia de náuseas y polimorfismo CYP3A4*1B.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
NÁUSEAS REANIMACIÓN	AA: Si: 8 (11,59 %) No: 61 (88,41 %) AG: Si: 2 (15,38 %) No: 11 (84,62 %)	0,65	F
NÁUSEAS DÍA 1	AA: Si: 11 (15,94 %) No: 58 (4,06 %) AG: Si: 2 (15,38 %) No: 11 (84,62 %)	1	F
NÁUSEAS DÍA 2	AA: Si: 24 (35,82 %) No: 43 (64,18 %) AG: Si: 7 (53,85 %) No: 6 (46,15 %)	0,22	X ²
NÁUSEAS DÍA 3	AA: Si: 10 (15,38 %) No: 55 (84,62 %) AG: Si: 3 (27,27 %) No: 8 (72,73 %)	0,38	F
NÁUSEAS DÍA 4	AA: Si: 10 (15,38 %) No: 55 (84,62 %) AG: Si: 3 (27,27 %) No: 8 (72,73 %)	0,38	F
NÁUSEAS DÍA 5	AA: Si: 2 (3,33 %) No: 58 (96,67 %) AG: Si: 0 (0,00 %) No: 10 (100,00 %)	1	F
NÁUSEAS DÍA 6	AA: Si: 2 (3,33 %) No: 58 (96,67 %) AG: Si: 0 (0,00 %) No: 10 (100,00 %)	1	F
NÁUSEAS DÍA 7	AA: Si: 1 (6,67 %) No: 59 (98,33 %) AG: Si: 0 (0,00 %) No: 10 (100,00 %)	1	F

Tabla 95. Prevalencia de náuseas y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
NÁUSEAS REANIMACIÓN	GG: Si: 6 (9,52 %) No: 57 (90,48 %) GA: Si: 4 (21,05 %) No: 15 (78,95 %)	0,22	F
NÁUSEAS DÍA 1	GG: Si: 8 (12,70 %) No: 55 (87,30 %) GA: Si: 5 (26,32 %) No: 14 (73,68 %)	0,16	F
NÁUSEAS DÍA 2	GG: Si: 21 (33,87 %) No: 41 (66,13 %) GA: Si: 10 (55,56 %) No: 8 (44,44 %)	0,09	X ²
NÁUSEAS DÍA 3	GG: Si: 8 (13,79 %) No: 50 (86,21 %) GA: Si: 5 (27,78 %) No: 13 (72,22 %)	0,27	F
NÁUSEAS DÍA 4	GG: Si: 3, (5,56 %) No: 51 (94,44 %) GA: Si: 1 (5,88 %) No: 16 (94,12 %)	1	F
NÁUSEAS DÍA 5	GG: Si: 2 (3,85 %) No: 50 (96,15 %) GA: Si: 0 (0,00 %) No: 18 (100,00 %)	1	F
NÁUSEAS DÍA 6	GG: Si: 2 (3,85 %) No: 50 (96,15 %) GA: Si: 0 (0,00 %) No: 18 (100,00 %)	1	F
NÁUSEAS DÍA 7	GG: Si: 1 (1,92 %) No: 51 (98,08 %) GA: Si: 0 (0,00 %) No: 18 (100,00 %)	1	F

Tabla 96. Prevalencia de náuseas y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
NÁUSEAS REANIMACIÓN	CT: Si: 7 (12,28 %) No: 50 (87,72 %) CC: Si: 3 (12,00 %) No: 22 (88,00 %)	1	F
NÁUSEAS DÍA 1	CT: Si: 10 (17,54 %) No: 47 (82,46 %) CC: Si: 3 (12,00 %) No: 22 (88,00 %)	0,74	F
NÁUSEAS DÍA 2	CT: Si: 25 (44,64 %) No: 31 (55,36 %) CC: Si: 6 (25,00 %) No: 18 (75,00 %)	0,09	X ²
NÁUSEAS DÍA 3	CT: Si: 6 (11,32 %) No: 47 (88,68 %) CC: Si: 7 (30,43 %) No: 16 (69,57 %)	0,053	F
NÁUSEAS DÍA 4	CT: Si: 3 (6 %) No: 47 (94 %) CC: Si: 1 (4,76 %) No: 20 (95,24 %)	1	F
NÁUSEAS DÍA 5	CT: Si: 1 (2,04 %) No: 48 (97,96 %) CC: Si: 1 (4,76 %) No: 20 (95,24 %)	0,51	F
NÁUSEAS DÍA 6	CT: Si: 1 (4,08 %) No: 47 (95,92 %) CC: Si: 0 (0,00 %) No: 21 (100 %)	1	F
NÁUSEAS DÍA 7	CT: Si: 1 (2,04 %) No: 48 (97,96 %) CC: Si: 0 (0,00 %) No: 21 (100 %)	1	F

Tabla 97. Prevalencia de náuseas y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
NÁUSEAS REANIMACIÓN	AA: Si: 6 (12,24 %) No: 43 (87,76 %) AG/GG: Si: 4 (12,12 %) No: 29 (87,88 %)	1	F
NÁUSEAS DÍA 1	AA: Si: 9 (18,75 %) No: 39 (81,25 %) AG/GG: Si: 4 (11,76 %) No: 30 (88,24 %)	0,39	X ²
NÁUSEAS DÍA 2	AA: Si: 18 (38,30 %) No: 29 (61,70 %) AG/GG: Si: 13 (39,39 %) No: 20 (60,61 %)	0,92	X ²
NÁUSEAS DÍA 3	AA: Si: 8 (18,18 %) No: 36 (81,82 %) AG/GG: Si: 5 (15,63 %) No: 27 (84,37 %)	0,77	X ²
NÁUSEAS DÍA 4	AA: Si: 3 (7,14 %) No: 39 (92,86 %) AG/GG: Si: 1 (3,45 %) No: 28 (96,55 %)	0,64	F
NÁUSEAS DÍA 5	AA: Si: 2 (4,88 %) No: 39 (95,12 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 29 (100,00 %)	0,50	F
NÁUSEAS DÍA 6	AA: Si: 2 (4,88 %) No: 39 (95,12 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 29 (100,00 %)	0,50	F
NÁUSEAS DÍA 7	AA: Si: 0 (0,00 %) No: 41 (100,00 %) AG/GG: Si: 1 (3,45 %) No: 28 (96,55 %)	0,41	F

Tabla 98. Prevalencia de náuseas y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
NÁUSEAS REANIMACIÓN	AA: Si: 3 (6,25 %) No: 45 (93,65 %) AT/TT: Si: 7 (20,59 %) No: 27 (79,41 %)	0,08	F
NÁUSEAS DÍA 1	AA: Si: 5 (10,20 %) No: 44 (89,80 %) AT/TT: Si: 8 (24,24 %) No: 25 (75,76 %)	0,08	X ²
NÁUSEAS DÍA 2	AA: Si: 15 (31,25 %) No: 33 (68,75 %) AT/TT: Si: 16 (50,00 %) No: 16 (50,00 %)	0,09	X ²
NÁUSEAS DÍA 3	AA: Si: 5 (10,87 %) No: 41 (89,13 %) AT/TT: Si: 8 (26,67 %) No: 23 (73,33 %)	0,07	X ²
NÁUSEAS DÍA 4	AA: Si: 1 (2,27 %) No: 43 (97,73 %) AT/TT: Si: 3 (11,11 %) No: 24 (88,89 %)	0,15	F
NÁUSEAS DÍA 5	AA: Si: 0 (0,00 %) No: 43 (100,00 %) AT/TT: Si: 2 (7,41 %) No: 25 (92,59 %)	0,14	F
NÁUSEAS DÍA 6	AA: Si: 1 (2,33 %) No: 42 (97,67 %) AT/TT: Si: 1 (3,70 %) No: 26 (96,30 %)	1	F
NÁUSEAS DÍA 7	AA: Si: 1 (2,33 %) No: 42 (97,67 %) AT/TT: Si: 0 (0,00 %) No: 27 (100,00 %)	1	F

Tabla 99. Prevalencia de náuseas y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
NÁUSEAS REANIMACIÓN	AA: Si: 9 (17,31 %) No: 43 (82,69 %) AG/GG: Si: 1 (3,33 %) No: 29 (96,67 %)	0,08	F
NÁUSEAS DÍA 1	AA: Si: 10 (19,61 %) No: 41 (80,39 %) AG/GG: Si: 3 (9,68 %) No: 28 (90,32 %)	0,35	F
NÁUSEAS DÍA 2	AA: Si: 20 (40,82 %) No: 29 (59,18 %) AG/GG: Si: 11 (35,48 %) No: 20 (64,52 %)	0,63	X ²
NÁUSEAS DÍA 3	AA: Si: 11 (23,91 %) No: 35 (76,09 %) AG/GG: Si: 2 (6,67 %) No: 28 (93,33 %)	0,05	X ²
NÁUSEAS DÍA 4	AA: Si: 4 (9,52%) No: 38 (90,48 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 29 (100,00 %)	0,13	F
NÁUSEAS DÍA 5	AA: Si: 2 (2,86 %) No: 39 (95,12 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 29 (100,00 %)	0,50	F
NÁUSEAS DÍA 6	AA: Si: 1 (2,44 %) No: 40 (97,56 %) AG/GG: Si: 1 (3,45 %) No: 28 (96,55 %)	1	F
NÁUSEAS DÍA 7	AA: Si: 1 (2,44 %) No: 40 (97,56 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 29 (100,00 %)	1	F

5.4.3. VÓMITOS

Al igual que con las náuseas, se intentó determinar la posible influencia de los polimorfismos de los distintos genes estudiados sobre la aparición de náuseas. Los resultados se expo-

nen en las **tablas 100 a 105**. De estos resultados se deduce que no parece existir asociación entre las diferentes variantes alélicas de cada gen y este efecto adverso.

Tabla 100. Prevalencia de vómitos y polimorfismo CYP3A4*1B.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
VÓMITOS REANIMACIÓN	AA: Si: 6 (8,70 %) No: 63 (91,30 %) AG: Si: 1 (7,69 %) No: 12 (92,31 %)	1	F
VÓMITOS DÍA 1	AA: Si: 9 (13,24 %) No: 59 (86,76 %) AG: Si: 3 (23,08 %) No: 10 (76,92 %)	0,39	F
VÓMITOS DÍA 2	AA: Si: 19 (28,36 %) No: 48 (71,64 %) AG: Si: 4 (30,77 %) No: 9 (69,23 %)	1	F
VÓMITOS DÍA 3	AA: Si: 1 (1,54 %) No: 64 (98,46 %) AG: Si: 1 (9,09 %) No: 10 (90,91 %)	0,27	F
VÓMITOS DÍA 4	AA: Si: 0 (0,00 %) No: 61 (100,00 %) AG: Si: 1 (9,09 %) No: 10 (90,91 %)	0,15	F
VÓMITOS DÍA 5	AA: Si: 2 (3,33 %) No: 58 (96,67 %) AG: Si: 0 (0,00 %) No: 10 (100,00 %)	1	F
VÓMITOS DÍA 6	AA: Si: 0 (0,00 %) No: 60 (100,00 %) AG: Si: 0 (0,00 %) No: 10 (0,00 %)		
VÓMITOS DÍA 7	AA: Si: 1 (1,67 %) No: 59 (98,33 %) AG: Si: 0 (0,00 %) No: 10 (100,00 %)	1	F

Tabla 101. Prevalencia de vómitos y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
VÓMITOS REANIMACIÓN	GG: Si: 3 (4,76 %) No: 60 (95,24 %) GA: Si: 4 (21,05 %) No: 15 (78,95 %)	0,04	F
VÓMITOS DÍA 1	GG: Si: 8 (12,90 %) No: 54 (87,10 %) GA: Si: 4 (21,05 %) No: 15 (78,95 %)	0,46	F
VÓMITOS DÍA 2	GG: Si: 17 (27,42 %) No: 45 (72,58 %) GA: Si: 6 (33,33 %) No: 12 (66,67 %)	0,62	X ²
VÓMITOS DÍA 3	GG: Si: 1 (1,72 %) No: 57 (98,28 %) GA: Si: 1 (5,56 %) No: 17 (94,44 %)	0,42	F
VÓMITOS DÍA 4	GG: Si: 0 (0,00 %) No: 54 (100,00 %) GA: Si: 1 (5,56 %) No: 17 (94,44 %)	0,25	F
VÓMITOS DÍA 5	GG: Si: 2 (3,85 %) No: 50 (96,15 %) GA: Si: 0 (0,00 %) No: 18 (100,00 %)	1	F
VÓMITOS DÍA 6	GG: Si: 0 (0,00 %) No: 52 (100,00 %) GA: Si: 0 (0,00 %) No: 18 (100,00 %)		
VÓMITOS DÍA 7	GG: Si: 1 (1,92 %) No: 51 (98,08 %) GA: Si: 0 (0,00 %) No: 18 (100,00 %)	1	F

Tabla 102. Prevalencia de vómitos y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
VÓMITOS REANIMACIÓN	CT: Si: 4 (7,02 %) No: 53 (92,98 %) CC: Si: 3 (12 %) No: 22 (88 %)	0,66	F
VÓMITOS DÍA 1	CT: Si: 8 (14,29 %) No: 48 (85,71 %) CC: Si: 4 (16 %) No: 21 (84 %)	1	F
VÓMITOS DÍA 2	CT: Si: 21 (37,50 %) No: 35 (62,50 %) CC: Si: 2 (8,33 %) No: 22 (91,67 %)	0,0083	χ^2
VÓMITOS DÍA 3	CT: Si: 1 (1,89 %) No: 52 (98,11 %) CC: Si: 1 (4,35 %) No: 22 (95,65 %)	0,51	F
VÓMITOS DÍA 4	CT: Si: 0 (0,00 %) No: 50 (100 %) CC: Si: 1 (4,55 %) No: 21 (95,45 %)	0,30	F
VÓMITOS DÍA 5	CT: Si: 1 (2,04 %) No: 48 (97,96 %) CC: Si: 1 (4,76 %) No: 20 (95,24 %)	0,51	F
VÓMITOS DÍA 6	CT: Si: 0 (0,00 %) No: 49 (100 %) CC: Si: 0 (0,00 %) No: 21 (100 %)		
VÓMITOS DÍA 7	CT: Si: 1 (2,04 %) No: 48 (97,96 %) CC: Si: 0 (0,00 %) No: 21 (100 %)	1	F

Tabla 103. Prevalencia de vómitos y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
VÓMITOS REANIMACIÓN	AA: Si: 4 (8,33 %) No: 44 (91,67 %) AG/GG: Si: 3 (8,82 %) No: 31 (91,18 %)	1	F
VÓMITOS DÍA 1	AA: Si: 7 (14,58 %) No: 41 (85,42 %) AG/GG: Si: 5 (15,15 %) No: 28 (4,85 %)	1	F
VÓMITOS DÍA 2	AA: Si: 13 (27,66 %) No: 34 (72,34 %) AG/GG: Si: 10 (30,30 %) No: 23 (69,70 %)	0,79	X ²
VÓMITOS DÍA 3	AA: Si: 2 (4,55 %) No: 42 (95,45 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 32 (100,00 %)	0,5	F
VÓMITOS DÍA 4	AA: Si: 1 (2,38 %) No: 41 (97,62 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 30 (100,00 %)	1	F
VÓMITOS DÍA 5	AA: Si: 2 (4,88 %) No: 39 (95,12 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 29 (100,00 %)	0,5	F
VÓMITOS DÍA 6	AA: Si: 0 (0,00 %) No: 41 (100,00 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 29 (100,00 %)		
VÓMITOS DÍA 7	AA: Si: 0 (0,00 %) No: 41 (100,00 %) AG/GG: Si: 1 (3,45 %) No: 28 (96,55 %)	0,41	F

Tabla 104. Prevalencia de vómitos y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
VÓMITOS REANIMACIÓN	AA: Si: 2 (4,08 %) No: 47 (95,82 %) AT/TT: Si: 5 (15,15 %) No: 28 (84,85 %)	0,11	F
VÓMITOS DÍA 1	AA: Si: 4 (8,33 %) No: 44 (91,67 %) AT/TT: Si: 8 (24,24 %) No: 25 (75,76 %)	0,06	F
VÓMITOS DÍA 2	AA: Si: 13 (27,08 %) No: 35 (72,92 %) AT/TT: Si: 10 (31,25 %) No: 22 (68,75 %)	0,68	X ²
VÓMITOS DÍA 3	AA: Si: 0 (0,00 %) No: 46 (100,00 %) AT/TT: Si: 2 (6,67 %) No: 28 (93,33 %)	0,15	F
VÓMITOS DÍA 4	AA: Si: 0 (0,00 %) No: 44 (100,00 %) AT/TT: Si: 1 (3,57 %) No: 27 (96,43 %)	0,38	F
VÓMITOS DÍA 5	AA: Si: 1 (2,33 %) No: 42 (97,67 %) AT/TT: Si: 1 (3,70 %) No: 26 (96,30 %)	1	F
VÓMITOS DÍA 6	AA: Si: 0 (0,00 %) No: 43 (100,00 %) AT/TT: Si: 0 (0,00 %) No: 27 (100,00 %)		
VÓMITOS DÍA 7	AA: Si: 1 (2,33 %) No: 42 (97,67 %) AT/TT: Si: 0 (0,00 %) No: 27 (100,00 %)	1	F

Tabla 105. Prevalencia de vómitos y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
VÓMITOS REANIMACIÓN	AA: Si: 6 (11,76 %) No: 45 (88,24 %) AG/GG: Si: 1 (3,23 %) No: 30 (96,77 %)	0,24	F
VÓMITOS DÍA 1	AA: Si: 10 (19,61 %) No: 41 (80,39 %) AG/GG: Si: 2 (6,67 %) No: 28 (93,33 %)	0,19	F
VÓMITOS DÍA 2	AA: Si: 13 (26,53 %) No: 36 (73,47 %) AG/GG: Si: 10 (32,26 %) No: 21 (67,74 %)	0,58	X ²
VÓMITOS DÍA 3	AA: Si: 2 (4,35 %) No: 44 (95,65 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 30 (100,00 %)	0,51	F
VÓMITOS DÍA 4	AA: Si: 1 (2,33 %) No: 42 (97,67 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 29 (100,00 %)	1	F
VÓMITOS DÍA 5	AA: Si: 1 (2,44 %) No: 40 (97,56 %) AG/GG: Si: 1 (3,45 %) No: 28 (96,55 %)	1	F
VÓMITOS DÍA 6	AA: Si: 0 (0,00 %) No: 41 (100,00 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 29 (100,00 %)		
VÓMITOS DÍA 7	AA: Si: 1 (2,44 %) No: 40 (97,56 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 29 (100,00 %)	1	F

5.4.4. MAREO

Con respecto de la sensación de mareo, los resultados en relación con los polimorfismos de los distintos genes estudiados son los siguientes (*tablas 106-111*).

Tabla 106. Prevalencia de mareo y polimorfismo CYP3A4*1B.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
MAREO REANIMACIÓN	AA: Si: 5 (7,14 %) No: 65 (92,86 %) AG: Si: 1 (7,69 %) No: 12 (92,31 %)	1	F
MAREO DÍA 1	AA: Si: 5 (7,14 %) No: 65 (92,86 %) AG: Si: 1 (7,69 %) No: 12 (92,31 %)	1	F
MAREO DÍA 2	AA: Si: 19 (28,36 %) No: 48 (71,64 %) AG: Si: 7 (53,85 %) No: 6 (46,15 %)	0,10	F
MAREO DÍA 3	AA: Si: 12 (18,75 %) No: 52 (81,25 %) AG: Si: 2 (18,18 %) No: 9 (81,92 %)	1	F
MAREO DÍA 4	AA: Si: 7 (11,48 %) No: 54 (88,52 %) AG: Si: 1 (9,09 %) No: 10 (90,91 %)	1	F
MAREO DÍA 5	AA: Si: 4 (6,67 %) No: 56 (93,33 %) AG: Si: 1 (10,00 %) No: 9 (90,00 %)	0,54	F
MAREO DÍA 6	AA: Si: 2 (2,33 %) No: 58 (96,67 %) AG: Si: 2 (20,00 %) No: 8 (80,00 %)	0,09	F
MAREO DÍA 7	AA: Si: 1 (1,67 %) No: 59 (98,33 %) AG: Si: 0 (0,00 %) No: 10 (100,00 %)	1	F

Tabla 107. Prevalencia de mareo y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
MAREO REANIMACIÓN	GG: Si: 4 (6,25 %) No: 60 (93,75 %) GA: Si: 2 (10,53 %) No: 17 (89,47 %)	0,61	F
MAREO DÍA 1	GG: Si: 10 (16,13 %) No: 52 (83,87 %) GA: Si: 3 (16,67 %) No: 15 (83,33 %)	1	F
MAREO DÍA 2	GG: Si: 17 (27,42 %) No: 45 (72,58 %) GA: Si: 9 (50,00 %) No: 9 (50,00 %)	0,07	X ²
MAREO DÍA 3	GG: Si: 10 (17,54 %) No: 47 (82,46 %) GA: Si: 4 (22,22 %) No: 14 (77,78 %)	0,73	F
MAREO DÍA 4	GG: Si: 6 (11,11 %) No: 48 (88,89 %) GA: Si: 2 (11,11 %) No: 16 (88,89 %)	1	F
MAREO DÍA 5	GG: Si: 4 (7,69 %) No: 48 (92,31 %) GA: Si: 1 (5,56 %) No: 17 (94,44 %)	1	F
MAREO DÍA 6	GG: Si: 4 (7,69 %) No: 48 (92,31 %) GA: Si: 0 (0,00 %) No: 18 (100,00 %)	0,56	F
MAREO DÍA 7	GG: Si: 1 (1,92 %) No: 51 (92,08 %) GA: Si: 0 (0,00 %) No: 18 (100,00 %)	1	F

Tabla 108. Prevalencia de mareo y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
MAREO REANIMACIÓN	CT: Si: 5 (8,62 %) No: 53 (91,38 %) CC: Si: 1 (4,00 %) No: 24 (96 %)	0,66	F
MAREO DÍA 1	CT: Si: 10 (17,86 %) No: 46 (82,14 %) CC: Si: 3 (12,50 %) No: 21 (87,50 %)	0,74	F
MAREO DÍA 2	CT: Si: 19 (33,93 %) No: 37 (66,07 %) CC: Si: 7 (29,17 %) No: 17 (70,83 %)	0,67	X ²
MAREO DÍA 3	CT: Si: 7 (13,46 %) No: 45 (86,54 %) CC: Si: 7 (30,43 %) No: 16 (69,57 %)	0,1	F
MAREO DÍA 4	CT: Si: 5 (10,00 %) No: 45 (90,00 %) CC: Si: 3 (13,64 %) No: 19 (86,36 %)	0,69	F
MAREO DÍA 5	CT: Si: 2 (4,08 %) No: 47 (95,92 %) CC: Si: 3 (14,29 %) No: 18 (85,71 %)	0,15	F
MAREO DÍA 6	CT: Si: 1 (2,04 %) No: 48 (97,96 %) CC: Si: 3 (14,29 %) No: 18 (85,71 %)	0,07	F
MAREO DÍA 7	CT: Si: 0 (0,00 %) No: 49 (100 %) CC: Si: 1 (4,76 %) No: 20 (95,24 %)	0,3	F

Tabla 109. Prevalencia de mareo y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
MAREO REANIMACIÓN	AA: Si: 4 (8,16 %) No: 45 (91,84 %) AG/GG: Si: 2 (5,88 %) No: 32 (94,12 %)	1	F
MAREO DÍA 1	AA: Si: 7 (14,89 %) No: 40 (85,11 %) AG/GG: Si: 6 (18,18 %) No: 27 (81,82 %)	0,69	X ²
MAREO DÍA 2	AA: Si: 15 (31,91 %) No: 32 (68,09 %) AG/GG: Si: 11 (33,33 %) No: 22 (66,67 %)	0,89	X ²
MAREO DÍA 3	AA: Si: 9 (20,93 %) No: 34 (79,07 %) AG/GG: Si: 5 (15,63 %) No: 27 (84,37 %)	0,55	X ²
MAREO DÍA 4	AA: Si: 6 (14,29 %) No: 36 (85,71 %) AG/GG: Si: 2 (6,67 %) No: 28 (93,33 %)	0,45	F
MAREO DÍA 5	AA: Si: 3 (7,32 %) No: 38 (92,68 %) AG/GG: Si: 2 (6,90 %) No: 27 (93,10 %)	1	F
MAREO DÍA 6	AA: Si: 3 (7,32 %) No: 38 (92,68 %) AG/GG: Si: 1 (3,45 %) No: 28 (96,55 %)	0,63	F
MAREO DÍA 7	AA: Si: 0 (0,00 %) No: 41 (100,00 %) AG/GG: Si: 1 (3,45 %) No: 28 (96,55 %)	0,41	F

Tabla 110. Prevalencia de mareo y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
MAREO REANIMACIÓN	AA: Si: 4 (8,16 %) No: 45 (91,84 %) AT/TT: Si: 0 (0,00 %) No: 32 (94,12 %)	1	F
MAREO DÍA 1	AA: Si: 9 (18,75 %) No: 39 (81,25%) AT/TT: Si: 4 (12,50 %) No: 28 (87,50 %)	0,45	X ²
MAREO DÍA 2	AA: Si: 15 (31,25 %) No: 33 (68,75 %) AT/TT: Si: 11 (34,38 %) No: 21 (65,62 %)	0,77	X ²
MAREO DÍA 3	AA: Si: 9 (19,57 %) No: 37 (80,43 %) AT/TT: Si: 5 (17,24 %) No: 24 (82,67 %)	0,80	X ²
MAREO DÍA 4	AA: Si: 5 (11,36 %) No: 39 (88,64 %) AT/TT: Si: 3 (10,71 %) No: 25 (89,29 %)	1	F
MAREO DÍA 5	AA: Si: 4 (9,30 %) No: 39 (90,70 %) AT/TT: Si: 1 (3,70 %) No: 26 (96,30 %)	0,64	F
MAREO DÍA 6	AA: Si: 3 (6,98 %) No: 40 (93,02 %) AT/TT: Si: 1 (3,70 %) No: 26 (96,30 %)	1	F
MAREO DÍA 7	AA: Si: 1 (2,33 %) No: 42 (97,67 %) AT/TT: Si: 0 (0,00 %) No: 27 (100,00 %)	1	F

Tabla 111. Prevalencia de mareo y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
MAREO REANIMACIÓN	AA: Si: 4 (7,69 %) No: 48 (92,31 %) AG/GG: Si: 2 (6,45 %) No: 29 (93,55 %)	1	F
MAREO DÍA 1	AA: Si: 10 (20,00 %) No: 40 (80,00 %) AG/GG: Si: 3 (10,00 %) No: 27 (90,00 %)	0,35	F
MAREO DÍA 2	AA: Si: 13 (26,53 %) No: 36 (73,47 %) AG/GG: Si: 13 (41,94 %) No: 18 (58,06 %)	0,15	X ²
MAREO DÍA 3	AA: Si: 8 (17,78 %) No: 37 (82,22 %) AG/GG: Si: 6 (20,00 %) No: 24 (80,00 %)	0,80	X ²
MAREO DÍA 4	AA: Si: 4 (9,30 %) No: 39 (90,70 %) AG/GG: Si: 4 (13,79 %) No: 25 (86,21 %)	0,70	F
MAREO DÍA 5	AA: Si: 2 (4,88 %) No: 39 (95,12 %) AG/GG: Si: 3 (10,34 %) No: 26 (89,66 %)	0,64	F
MAREO DÍA 6	AA: Si: 2 (4,88 %) No: 39 (95,12 %) AG/GG: Si: 2 (6,90 %) No: 27 (93,10 %)	1	F
MAREO DÍA 7	AA: Si: 0 (0,00 %) No: 41 (100,00 %) AG/GG: Si: 1 (3,45 %) No: 28 (96,55 %)	0,41	F

5.4.4. SOMNOLENCIA

No se encontró asociación alguna entre la aparición de este efecto adverso y los diferentes polimorfismos, tal y como se muestra en las **tablas 112-117.**

Tabla 112. Prevalencia de somnolencia y polimorfismo CYP3A4*1B.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
SOMNOLENCIA REANIMACIÓN	AA: Si: 7 (10,29 %) No: 61 (89,71 %) AG: Si: 0 (0,00 %) No: 13 (100,00 %)	0,59	F
SOMNOLENCIA DÍA 1	AA: Si: 21 (30,88 %) No: 47 (69,12 %) AG: Si: 3 (23,08 %) No: 10 (76,92 %)	0,74	F
SOMNOLENCIA DÍA 2	AA: Si: 20 (30,30 %) No: 46 (69,70 %) AG: Si: 7 (53,85 %) No: 6 (46,15 %)	0,11	F
SOMNOLENCIA DÍA 3	AA: Si: 10 (15,38 %) No: 55 (84,62 %) AG: Si: 2 (18,18 %) No: 9 (81,82 %)	1	F
SOMNOLENCIA DÍA 4	AA: Si: 8 (13,11 %) No: 53 (86,89 %) AG: Si: 2 (18,18 %) No: 9 (81,82 %)	0,64	F
SOMNOLENCIA DÍA 5	AA: Si: 10 (16,67 %) No: 50 (83,33 %) AG: Si: 2 (20,00 %) No: 8 (80,00 %)	0,67	F
SOMNOLENCIA DÍA 6	AA: Si: 6 (10,00 %) No: 54 (90,00 %) AG: Si: 0 (0,00 %) No: 10 (100,00 %)	0,58	F
SOMNOLENCIA DÍA 7	AA: Si: 2 (3,33 %) No: 58 (96,67 %) AG: Si: 0 (0,00 %) No: 10 (100,00 %)	1	F

Tabla 113. Prevalencia de somnolencia y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
SOMNOLENCIA REANIMACIÓN	GG: Si: 5 (8,06 %) No: 57 (91,94 %) GA: Si: 2 (10,53 %) No: 17 (89,47 %)	0,66	F
SOMNOLENCIA DÍA 1	GG: Si: 20 (32,26 %) No: 42 (67,74 %) GA: Si: 4 (21,05 %) No: 15 (78,95 %)	0,34	X ²
SOMNOLENCIA DÍA 2	GG: Si: 16 (26,23 %) No: 45 (73,77 %) GA: Si: 11 (61,11 %) No: 7 (38,89 %)	0,0061	X ²
SOMNOLENCIA DÍA 3	GG: Si: 8 (13,79 %) No: 50 (86,21 %) GA: Si: 4 (22,22 %) No: 14 (77,78 %)	0,46	F
SOMNOLENCIA DÍA 4	GG: Si: 6 (11,11 %) No: 48 (88,89 %) GA: Si: 4 (22,22 %) No: 14 (77,78 %)	0,25	F
SOMNOLENCIA DÍA 5	GG: Si: 7 (13,46 %) No: 45 (86,54 %) GA: Si: 5 (27,78 %) No: 13 (72,22 %)	0,27	F
SOMNOLENCIA DÍA 6	GG: Si: 4 (7,69 %) No: 48 (92,31 %) GA: Si: 2 (11,11 %) No: 16 (88,89 %)	0,64	F
SOMNOLENCIA DÍA 7	GG: Si: 1 (1,92 %) No: 51 (98,08 %) GA: Si: 1 (5,56 %) No: 17 (94,44 %)	0,45	F

Tabla 114. Prevalencia de somnolencia y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
SOMNOLENCIA REANIMACIÓN	CT: Si: 2 (3,51 %) No: 55 (96,49 %) CC: Si: 5 (20,83 %) No: 19 (79,17 %)	0,02	F
SOMNOLENCIA DÍA 1	CT: Si: 14 (25,00 %) No: 42 (75,00 %) CC: Si: 10 (40,00 %) No: 15 (60,00 %)	0,17	X ²
SOMNOLENCIA DÍA 2	CT: Si: 17 (30,91 %) No: 38 (69,09 %) CC: Si: 10 (41,67 %) No: 14 (58,33 %)	0,35	X ²
SOMNOLENCIA DÍA 3	CT: Si: 6 (11,32 %) No: 47 (88,68 %) CC: Si: 6 (26,09 %) No: 17 (73,91 %)	0,16	F
SOMNOLENCIA DÍA 4	CT: Si: 8 (16,00 %) No: 42 (84,00 %) CC: Si: 2 (9,09 %) No: 20 (90,91 %)	0,71	F
SOMNOLENCIA DÍA 5	CT: Si: 9 (18,37 %) No: 40 (81,63 %) CC: Si: 3 (14,29 %) No: 18 (85,71 %)	1	F
SOMNOLENCIA DÍA 6	CT: Si: 6 (12,24 %) No: 43 (87,76 %) CC: Si: 0 (0,00 %) No: 21 (100,00 %)	0,16	F
SOMNOLENCIA DÍA 7	CT: Si: 2 (4,08 %) No: 47 (95,92 %) CC: Si: 0 (0,00 %) No: 21 (100 %)	1	F

Tabla 115. Prevalencia de somnolencia y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
SOMNOLENCIA REANIMACIÓN	AA: Si: 5 (10,42 %) No: 43 (89,58 %) AG/GG: Si: 2 (6,06 %) No: 31 (93,94 %)	0,69	F
SOMNOLENCIA DÍA 1	AA: Si: 17 (35,42 %) No: 31 (64,58 %) AG/GG: Si: 7 (21,21 %) No: 28 (78,79 %)	0,16	X ²
SOMNOLENCIA DÍA 2	AA: Si: 17 (36,17 %) No: 30 (63,83 %) AG/GG: Si: 10 (31,25 %) No: 22 (68,75 %)	0,65	X ²
SOMNOLENCIA DÍA 3	AA: Si: 7 (15,91 %) No: 37 (84,09 %) AG/GG: Si: 5 (15,63 %) No: 27 (84,37 %)	0,97	X ²
SOMNOLENCIA DÍA 4	AA: Si: 5 (11,90 %) No: 37 (88,10 %) AG/GG: Si: 5 (16,67 %) No: 25 (83,33 %)	0,73	F
SOMNOLENCIA DÍA 5	AA: Si: 6 (14,63 %) No: 35 (85,37 %) AG/GG: Si: 6 (20,69 %) No: 23 (79,31 %)	0,53	F
SOMNOLENCIA DÍA 6	AA: Si: 3 (7,32 %) No: 38 (92,68 %) AG/GG: Si: 3 (10,34 %) No: 26 (89,66 %)	0,68	F
SOMNOLENCIA DÍA 7	AA: Si: 2 (4,88 %) No: 39 (95,12 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 9 (100,00 %)	0,50	F

Tabla 116. Prevalencia de somnolencia y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
SOMNOLENCIA REANIMACIÓN	AA: Si: 4 (8,51 %) No: 43 (91,49 %) AT/TT: Si: 3 (8,82 %) No: 31 (91,18 %)	1	F
SOMNOLENCIA DÍA 1	AA: Si: 14 (29,17 %) No: 34 (70,83 %) AT/TT: Si: 10 (30,30 %) No: 23 (69,70 %)	0,91	χ ²
SOMNOLENCIA DÍA 2	AA: Si: 18 (38,30 %) No: 29 (61,70 %) AT/TT: Si: 9 (28,12 %) No: 23 (71,87 %)	0,34	χ ²
SOMNOLENCIA DÍA 3	AA: Si: 8 (17,39 %) No: 38 (82,61 %) AT/TT: Si: 4 (13,33 %) No: 26 (86,67 %)	0,75	F
SOMNOLENCIA DÍA 4	AA: Si: 6 (13,64 %) No: 38 (86,36 %) AT/TT: Si: 4 (14,29 %) No: 24 (85,71 %)	1	F
SOMNOLENCIA DÍA 5	AA: Si: 6 (13,95 %) No: 37 (86,05 %) AT/TT: Si: 6 (22,22 %) No: 21 (77,78 %)	0,51	F
SOMNOLENCIA DÍA 6	AA: Si: 3 (6,98 %) No: 40 (93,02 %) AT/TT: Si: 3 (11,11 %) No: 24 (88,89 %)	0,66	F
SOMNOLENCIA DÍA 7	AA: Si: 0 (0,00 %) No: 43 (100,00 %) AT/TT: Si: 2 (7,41 %) No: 25 (92,59 %)	0,14	F

Tabla 117. Prevalencia de somnolencia y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
SOMNOLENCIA REANIMACIÓN	AA: Si: 6 (11,76 %) No: 45 (88,24 %) AG/GG: Si: 1 (3,33 %) No: 29 (96,67 %)	0,25	F
SOMNOLENCIA DÍA 1	AA: Si: 18 (35,29 %) No: 33 (64,71 %) AG/GG: Si: 6 (20,00 %) No: 24 (80,00 %)	0,14	X ²
SOMNOLENCIA DÍA 2	AA: Si: 12 (24,49 %) No: 37 (75,51 %) AG/GG: Si: 15 (50,00 %) No: 15 (50,00 %)	0,02	X ²
SOMNOLENCIA DÍA 3	AA: Si: 7 (15,22 %) No: 39 (84,78 %) AG/GG: Si: 5 (16,67 %) No: 25 (83,33 %)	1	F
SOMNOLENCIA DÍA 4	AA: Si: 4 (9,30 %) No: 39 (90,70 %) AG/GG: Si: 6 (20,69 %) No: 23 (79,31 %)	0,18	F
SOMNOLENCIA DÍA 5	AA: Si: 6 (14,63 %) No: 35 (85,37 %) AG/GG: Si: 6 (20,69 %) No: 23 (79,31 %)	0,53	F
SOMNOLENCIA DÍA 6	AA: Si: 2 (4,88 %) No: 39 (95,12 %) AG/GG: Si: 4 (13,79 %) No: 25 (86,21 %)	0,22	F
SOMNOLENCIA DÍA 7	AA: Si: 1 (2,44 %) No: 40 (97,56 %) AG/GG: Si: 1 (3,45 %) No: 28 (96,55 %)	1	F

5.4.5. SUDACIÓN

Los resultados de los test estadísticos que comparan los distintos genotipos de los polimorfismos en relación con la aparición de este efecto adverso se muestran en **las tablas 118-123**.

Tabla 118. Prevalencia de sudación y polimorfismo CYP3A4*1B.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
SUDACIÓN REANIMACIÓN	AA: Si: 6 (8,82 %) No: 62 (91,18 %) AG: Si: 0 (0,00 %) No: 13 (100,00 %)	0,58	F
SUDACIÓN DÍA 1	AA: Si: 13 (19,40 %) No: 54 (80,60 %) AG: Si: 2 (15,38 %) No: 11 (84,62 %)	1	F
SUDACIÓN DÍA 2	AA: Si: 18 (27,27 %) No: 48 (72,73 %) AG: Si: 3 (23,08 %) No: 10 (76,92 %)	1	F
SUDACIÓN DÍA 3	AA: Si: 19 (29,23 %) No: 46 (70,77 %) AG: Si: 3 (27,27 %) No: 8 (72,73 %)	1	F
SUDACIÓN DÍA 4	AA: Si: 14 (22,95 %) No: 47 (77,05 %) AG: Si: 4 (36,36 %) No: 7 (63,64 %)	0,44	F
SUDACIÓN DÍA 5	AA: Si: 11 (18,33 %) No: 49 (81,67 %) AG: Si: 3 (30,00 %) No: 7 (70,00 %)	0,40	F
SUDACIÓN DÍA 6	AA: Si: 9 (15,00 %) No: 51 (85,00 %) AG: Si: 1 (10,00 %) No: 9 (90,00 %)	1	F
SUDACIÓN DÍA 7	AA: Si: 6 (10,00 %) No: 54 (90,00 %) AG: Si: 1 (10,00 %) No: 9 (90,00 %)	1	F

Tabla 119. Prevalencia de sudación y polimorfismo 1934G>A del gen CYP2D6 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
SUDACIÓN REANIMACIÓN	GG: Si: 4 (6,45 %) No: 58 (93,55 %) GA: Si: 2 (10,53 %) No: 17 (89,47 %)	0,62	F
SUDACIÓN DÍA 1	GG: Si: 13 (21,31 %) No: 48 (78,69 %) GA: Si: 2 (10,53 %) No: 17 (89,47 %)	0,50	F
SUDACIÓN DÍA 2	GG: Si: 12 (19,67 %) No: 49 (80,33 %) GA: Si: 9 (50,00 %) No: 9 (50,00 %)	0,01	F
SUDACIÓN DÍA 3	GG: Si: 15 (25,86 %) No: 43 (74,14 %) GA: Si: 7 (38,89 %) No: 11 (61,11 %)	0,28	X ²
SUDACIÓN DÍA 4	GG: Si: 15 (27,78 %) No: 39 (72,22 %) GA: Si: 3 (16,67 %) No: 15 (83,33 %)	0,53	F
SUDACIÓN DÍA 5	GG: Si: 11 (21,15 %) No: 41 (78,85 %) GA: Si: 3 (16,67 %) No: 15 (83,33 %)	1	F
SUDACIÓN DÍA 6	GG: Si: 7 (13,46 %) No: 45 (86,54 %) GA: Si: 3 (16,67 %) No: 15 (83,33 %)	0,70	F
SUDACIÓN DÍA 7	GG: Si: 6 (11,54 %) No: 46 (88,46 %) GA: Si: 1 (5,56 %) No: 17 (94,44 %)	0,66	F

Tabla 120. Prevalencia de sudación y polimorfismo 802C>T del gen UGT2B7.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
SUDACIÓN REANIMACIÓN	CT: Si: 5 (8,77 %) No: 52 (91,33 %) CC: Si: 1 (4,17 %) No: 23 (95,83 %)	0,66	F
SUDACIÓN DÍA 1	CT: Si: 10 (17,86 %) No: 46 (82,14 %) CC: Si: 5 (20,83 %) No: 19 (79,17 %)	0,76	F
SUDACIÓN DÍA 2	CT: Si: 17 (30,91 %) No: 38 (69,09 %) CC: Si: 4 (16,67 %) No: 20 (83,33 %)	0,18	X ²
SUDACIÓN DÍA 3	CT: Si: 15 (28,30 %) No: 38 (71,70 %) CC: Si: 7 (30,43 %) No: 16 (69,57 %)	0,85	X ²
SUDACIÓN DÍA 4	CT: Si: 15 (30,00 %) No: 35 (70,00 %) CC: Si: 3 (13,64 %) No: 19 (86,46 %)	0,13	X ²
SUDACIÓN DÍA 5	CT: Si: 11 (22,45 %) No: 38 (77,55 %) CC: Si: 3 (14,29 %) No: 18 (85,71 %)	0,52	F
SUDACIÓN DÍA 6	CT: Si: 8 (16,33 %) No: 41 (83,67 %) CC: Si: 2 (9,52 %) No: 19 (90,48 %)	0,71	F
SUDACIÓN DÍA 7	CT: Si: 5 (10,20 %) No: 44 (89,80 %) CC: Si: 2 (9,52 %) No: 19 (90,48 %)	1	F

Tabla 121. Prevalencia de sudación y polimorfismo 118A>G del gen OPRM1. (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
SUDACIÓN REANIMACIÓN	AA: Si: 4 (8,33 %) No: 44 (91,67 %) AG/GG: Si: 2 (6,06 %) No: 31 (93,94 %)	1	F
SUDACIÓN DÍA 1	AA: Si: 10 (21,28 %) No: 37 (78,72 %) AG/GG: Si: 5 (15,15 %) No: 28 (84,85 %)	0,48	X ²
SUDACIÓN DÍA 2	AA: Si: 14 (29,79 %) No: 33 (70,21 %) AG/GG: Si: 7 (21,87 %) No: 25 (78,12 %)	0,43	X ²
SUDACIÓN DÍA 3	AA: Si: 16 (36,36 %) No: 28 (63,64 %) AG/GG: Si: 6 (18,75 %) No: 26 (81,25 %)	0,09	X ²
SUDACIÓN DÍA 4	AA: Si: 15 (35,71 %) No: 27 (64,29 %) AG/GG: Si: 3 (10,00 %) No: 27 (90,00 %)	0,01	X ²
SUDACIÓN DÍA 5	AA: Si: 11 (26,83 %) No: 30 (73,17 %) AG/GG: Si: 3 (10,34 %) No: 26 (89,66 %)	0,08	X ²
SUDACIÓN DÍA 6	AA: Si: 8 (19,51 %) No: 33 (80,49 %) AG/GG: Si: 2 (6,90 %) No: 27 (93,10 %)	0,17	F
SUDACIÓN DÍA 7	AA: Si: 6 (14,63 %) No: 35 (85,37 %) AG/GG: Si: 1 (3,45 %) No: 28 (96,55 %)	0,22	F

Tabla 122. Prevalencia de sudación y polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1 (En color rojo, valores de la p con significación estadística).

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
SUDACIÓN REANIMACIÓN	AA: Si: 4 (8,33 %) No: 44 (91,67 %) AG/GG: Si: 2 (6,06 %) No: 31 (93,94 %)	1	F
SUDACIÓN DÍA 1	AA: Si: 10 (21,28 %) No: 37 (78,72 %) AG/GG: Si: 5 (15,15 %) No: 28 (84,85 %)	0,48	X ²
SUDACIÓN DÍA 2	AA: Si: 14 (29,79 %) No: 33 (70,21 %) AG/GG: Si: 7 (21,87 %) No: 25 (78,12 %)	0,43	X ²
SUDACIÓN DÍA 3	AA: Si: 16 (36,36 %) No: 28 (63,64 %) AG/GG: Si: 6 (18,75 %) No: 26 (81,25 %)	0,09	X ²
SUDACIÓN DÍA 4	AA: Si: 15 (35,71 %) No: 27 (64,29 %) AG/GG: Si: 3 (10,00 %) No: 27 (90,00 %)	0,01	X ²
SUDACIÓN DÍA 5	AA: Si: 11 (26,83 %) No: 30 (73,17 %) AG/GG: Si: 3 (10,34 %) No: 26 (89,66 %)	0,08	X ²
SUDACIÓN DÍA 6	AA: Si: 8 (19,51 %) No: 33 (80,49 %) AG/GG: Si: 2 (6,90 %) No: 27 (93,10 %)	0,17	F
SUDACIÓN DÍA 7	AA: Si: 6 (14,63 %) No: 35 (85,37 %) AG/GG: Si: 1 (3,45 %) No: 28 (96,55 %)	0,22	F

Tabla 123. Prevalencia de sudación y polimorfismo 843A>G del gen OPRK1.

	NÚMERO Y PORCENTAJE	P	Test
SUDACIÓN REANIMACIÓN	AA: Si: 6 (11,76 %) No: 45 (88,24 %) AG/GG: Si: 0 (0,00 %) No: 30 (100,00 %)	0,07	F
SUDACIÓN DÍA 1	AA: Si: 12 (24,00 %) No: 38 (76,00 %) AG/GG: Si: 3 (10,00 %) No: 27 (90,00 %)	0,12	X ²
SUDACIÓN DÍA 2	AA: Si: 10 (20,41 %) No: 39 (79,59 %) AG/GG: Si: 11 (36,67 %) No: 19 (63,33 %)	0,11	X ²
SUDACIÓN DÍA 3	AA: Si: 13 (28,26 %) No: 33 (71,74 %) AG/GG: Si: 9 (30,00 %) No: 21 (70,00 %)	0,87	X ²
SUDACIÓN DÍA 4	AA: Si: 11 (25,58 %) No: 32 (74,42 %) AG/GG: Si: 7 (24,14 %) No: 22 (75,86 %)	0,88	X ²
SUDACIÓN DÍA 5	AA: Si: 9 (21,95 %) No: 32 (78,05 %) AG/GG: Si: 5 (17,24 %) No: 24 (82,76 %)	0,62	X ²
SUDACIÓN DÍA 6	AA: Si: 7 (17,07 %) No: 34 (82,93 %) AG/GG: Si: 3 (10,34 %) No: 26 (89,66 %)	0,50	F
SUDACIÓN DÍA 7	AA: Si: 6 (14,63 %) No: 35 (85,37 %) AG/GG: Si: 1 (3,45 %) No: 28 (96,55 %)	0,22	F

5.4.6. ESTREÑIMIENTO

El estreñimiento se midió contabilizando el número de días hasta la primera deposición después de la cirugía (espontánea o provocada mediante el empleo de enema en aquellos pacientes con molestias abdominales derivadas del mismo). Los resultados se detallan en la

tabla 124. Como puede observarse, los pacientes con el alelo AG o con el GG del SNP 843A>G del gen OPRM1 realizan su primera deposición un día antes de mediana que los pacientes con el alelo silvestre (p=0,0077).

Tabla 124. Día de primera deposición en relación con los diferentes polimorfismos

POLIMORFISMO	GEN Y NÚMERO	MEDIA +/- DE (RANGO), MEDIANA	P valor	Test
CYP3A4*1B	AA: 61 AG:11	4,40 ± 1,54 (1-7), 4 4,81 ± 1,83 (2-7), 5	0,43	MW-W
1934G>A CYP2D6	GG: 54 GA: 18	4,29 ± 1,60 (1-7), 4 5,00 ± 1,41 (3-7), 5	0,11	MW-W
802C>T UGT2B7	CC:22 CT: 50	4,68 ± 1,58 (2-7), 5 4,38 ± 1,58 (1-7), 4	0,45	MW-W
118A>G OPRM1	AA: 41 AG/GG: 31	4,63 ± 1,54 (1-7), 5 4,25 ± 1,63 (1-7), 4	0,28	MW-W
1443A>T OPRM1	AA: 45 AT/TT: 27	4,44 ± 1,68 (1-7), 5 4,51 ± 1,42 (2-7), 4	0,94	MW-W
843A>G OPRK1	AA: 44 AG/GG: 28	4,86 ± 1,45 (2-7), 5 3,85 ± 1,60 (1-7), 4	0,0077	MW-W

5.4.7. ANÁLISIS DE LOS ABANDONOS DEL ESTUDIO

Diez pacientes fueron excluidos del estudio por complicaciones relacionadas con el fármaco o agravadas por el mismo. Dos de ellos las presentaron de forma previa a la cirugía y los

otros ocho durante el periodo de seguimiento. Los genotipos de los pacientes y los efectos adversos que motivaron el abandono se detallan en la **tablas 125a y 125b.**

Tabla 125a. Causas de abandono y genotipo de los pacientes

CYP-3A4*1B	CYP2D6 1934G>A	UGT2B7 802C>T	OPRM1 118A>G	OPM1 1443A>T	OPRK1 843A>G	Momento abandono	Causa
AG	GG	CT	AA	AT	AA	36 h	Hipoxemia, hipercapnia
AG	GG	CT	AA	AA	AA	6 día	Hipoxemia, hipercapnia
AA	GA	CC	AA	AT	AG	Previo	Náuseas, vómitos
AA	GG	CT	AA	AA	AA	Previo	Náuseas, vómitos, mareo, miosis, somnolencia

Tabla 125b. Causas de abandono y genotipo de los pacientes

<i>CYP3A4*1B</i>	<i>CYP2D6 1934G>A</i>	<i>UGT2B7 802C>T</i>	<i>OPRM1 118A>G</i>	<i>OPM1 1443A>T</i>	<i>OPRK1 843A>G</i>	<i>Momento abandono</i>	<i>Causa</i>
AG	GG	CT	AA	AA	AA	48 h	Náuseas, vómitos
AA	GG	CC	AA	AA	AA	24 h	Somnolencia
AA	GG	CC	AG	AA	AA	72 h	Hipoxemia
AA	GG	CT	AA	AA	AA	96 h	Hipoxemia
AA	GG	CT	AG	AT	AG	96 h	Vómitos, somnolencia
AA	GG	CT	AG	AA	AG	48 h	Náuseas, vómitos, mareo

6. DISCUSIÓN

6.1. TRATAMIENTO ANALGÉSICO CON BUPRENORFINA

La realización de una toracotomía lleva implícita la puesta en marcha de una serie de mecanismos fisiopatológicos que se traducen en sufrimiento para el paciente en forma de dolor de elevada intensidad. Aunque el empleo de anestésicos locales, asociados con opioides, administrados por vía epidural o paravertebral se considera la técnica analgésica de referencia en cirugía torácica por su capacidad de aminorar algunas de las consecuencias fisiopatológicas del dolor, en un porcentaje importante de enfermos es insuficiente para conseguir un alivio satisfactorio del mismo. Entre las causas que dan lugar a esta dificultad para conseguir un adecuado control del dolor tras toracotomía se incluyen la multiplicidad de orígenes y de vías de transmisión del dolor, la imposibilidad de utilizar dosis elevadas de fármacos por la aparición de efectos adversos, etc. Por estas razones, en la actualidad se prefiere el empleo conjunto de varios fármacos y rutas para minimizar tanto las dosis de los mismos como su posible toxicidad (analgésia multimodal). Aunque la buprenorfina transdérmica, por sus características farmacocinéticas, es un fármaco diseñado para su uso en pacientes con dolor crónico, se ha empleado en cirugía cardíaca para aliviar el dolor tras esternotomía; así, Eremenko *et al* emplearon esta formulación con buenos resultados en cuanto a analgesia y función respiratoria en comparación con el empleo de antiinflamatorios no esteroideos en enfermos de cirugía cardíaca (Eremenko *et al*, 2006). En

nuestra experiencia clínica cotidiana, hemos observado que un porcentaje de enfermos no desdeñable presentaban niveles elevados de dolor, especialmente tras la retirada del catéter epidural. Por ello, nos planteamos añadir a la pauta habitual de nuestro hospital un tratamiento con buprenorfina transdérmica. Como hemos podido observar en el apartado de resultados, la analgesia conseguida para el dolor en reposo y para el dolor de hombro fue buena, con puntuaciones en la escala EVA muy bajas (mediana entre 0 y 1). Sin embargo, este protocolo analgésico no fue tan eficaz para conseguir un alivio suficiente del dolor dinámico ocasionado por la tos o la inspiración profunda, pues el porcentaje de pacientes que refirieron EVA ≥ 5 fue elevado, especialmente a las 48 horas (tras la retirada del catéter epidural), momento en el cual el dolor referido por los pacientes alcanzó su cénit; así, casi el 50% de los pacientes refirió con la tos puntuaciones de la EVA ≥ 5 en esa medición.

En relación con los efectos adversos hemos encontrado que alguno de ellos ha presentado una incidencia muy elevada; así la prevalencia de náuseas dobla el porcentaje descrito por otros autores (38,75 % *versus* 16,7 %) (Griessinger *et al*, 2005) y algo similar ocurrió con los vómitos (28,75 % *versus* 9,3 %) y el mareo (32,5 % *versus* 10,7 %) (Sittl, 2000). Esta prevalencia se mantuvo alta durante las primeras 48 horas y fue especialmente elevada durante el segundo día, que es cuando los pacientes comenzaron nuevamente a deambular

y a ejercitarse con las maniobras de fisioterapia respiratoria. Se observa que a partir de la retirada del catéter epidural a las 48 horas, la frecuencia de estas tres complicaciones se redujo drásticamente y se asemeja a la descrita en la bibliografía para pacientes tratados exclusivamente con buprenorfina, lo que sugiere que esta alta prevalencia puede ser más la consecuencia de la analgesia epidural con anestésicos locales que de la acción de la buprenorfina. Varios factores podrían haber influido en ello: hipotensión y disminución de la respuesta taquicárdica refleja por la simpatectomía torá-

ca causada por la analgesia epidural, ayuno prolongado durante 36 horas, balance hídrico negativo para disminuir el riesgo de edema pulmonar tras resección pulmonar. La sudación y la somnolencia también fueron efectos adversos que aparecieron con una frecuencia mayor en nuestro estudio que la descrita en la bibliografía, mientras que otros efectos como el eritema y el prurito aparecieron en un porcentaje de pacientes inferior al referido por otros autores, probablemente por tratarse, en nuestro estudio, de un tratamiento a corto plazo.

6.2. INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS SOBRE EL TRATAMIENTO CON BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA

El desciframiento de la secuencia completa del genoma humano y el desarrollo de técnicas que permiten analizar los polimorfismos o la expresión de miles de genes en una única reacción, están dando lugar a nuevas prácticas médicas, e incluso al desarrollo de nuevas ramas de la *Medicina*. En la actualidad, la mayor parte de las enfermedades es tratada mediante un sistema que puede identificarse con el nombre de *Terapéutica Generalizada* o por *Enfermedad*. Sin embargo, recientemente ha comenzado a aplicarse un nuevo sistema de tratamiento denominado *Terapéutica Individual* o *Personalizada*, la cual probablemente tendrá en la próxima década un fuerte impacto en la práctica médica. Así, mientras que en la *Terapéutica Generalizada* los medicamentos son diseñados para controlar, mejorar, o curar una enfermedad, alternativamente la *Terapéutica Individual* tiene como principal finalidad produ-

cir medicamentos especialmente diseñados para el enfermo con el propósito de obtener una mejor respuesta terapéutica y evitar los efectos colaterales del fármaco. En el primer caso, el individuo afectado consulta al médico, quien realiza el diagnóstico de enfermedad, aconseja el tratamiento y observa la respuesta del paciente al mismo. Si el resultado obtenido coincide con el esperado la medicación prescrita se mantiene; por otra parte, si el enfermo no responde a la medicación o presenta trastornos colaterales indeseables se sustituye por otro método terapéutico hasta encontrar el más efectivo. En otras palabras, la *Terapéutica Generalizada* usa un proceso de acierto y error. La *Terapéutica Individual* incluye una etapa de diagnóstico genético, para conocer la droga más efectiva para el enfermo o con menor posibilidad de efectos adversos, lo que convierte a este tipo de medicina en una tera-

pia adaptada a cada paciente.

Basándonos en los métodos de esta nueva rama de la ciencia médica hemos empleado un opioide, la buprenorfina transdérmica, y hemos tratado de estudiar la variabilidad interindividual en la analgesia ocasionada por este fármaco. Hemos centrado nuestro estudio en el dolor postoperatorio de los pacientes sometidos a toracotomía y hemos tratado de valorar la influencia de varios polimorfismos genéticos sobre un tratamiento con buprenorfina transdérmica para el alivio del mismo. Específicamente hemos realizado un seguimiento de los pacientes y hemos analizado la influencia de dichos polimorfismos sobre la intensidad del dolor postoperatorio, sobre la aparición de efectos adversos y, finalmente, sobre la estancia postoperatoria. Los polimorfismos estudiados podían, al menos potencialmente, modificar la respuesta al tratamiento analgésico a través de dos mecanismos, bien modificando el metabolismo de la buprenorfina, o bien modificando la respuesta del mismo en su interacción con receptores opioides.

Inicialmente hemos tratado de descartar que los grupos no fueran homogéneos con respecto a una serie de variables que, como se ha descrito anteriormente, pueden ser origen de diferencias en las puntuaciones del dolor postoperatorio. De esta forma hemos estudiado algunas variables como la edad, el sexo, el antecedente de cirugía previa y el grado de riesgo anestésico ASA. Como resultado de los test estadísticos aplicados, no hemos observado diferencias en la distribución de estas variables entre los diferentes

genotipos, de tal forma que, al ser los grupos homogéneos, podemos considerar que estas variables no interfieren de forma importante en los resultados de las puntuaciones de dolor ni alteran la interpretación de los resultados.

Algunos autores han señalado que la toracotomía posterolateral ocasiona más dolor que el acceso axilar o anterior, lo que conllevaría una mayor repercusión fisiopatológica en los pacientes sometidos a cirugía de resección de un cáncer de pulmón (Hazelrigg *et al*, 1991), especialmente si se asocia a sección muscular, algo que no ocurrió en nuestro caso, en que se realizó preservación muscular en todos los pacientes. Actualmente existe una gran controversia al respecto, puesto que las publicaciones de los diferentes investigadores son contradictorias (Ochroch *et al*, 2005; Nosotti *et al*, 2010; Rodney *et al*, 1996). En nuestro trabajo hemos observado que existe cierta tendencia a que los pacientes sometidos a toracotomía posterior presenten puntuaciones de dolor algo mayores en reposo y con la tos, aunque estas diferencias son de escasa entidad; sin embargo, se observa una tendencia más evidente para el dolor de hombro que alcanza significación estadística en varias mediciones a lo largo del seguimiento. La distribución de ambos tipos de toracotomía entre los distintos genotipos ha sido bastante similar en nuestro estudio, salvo para el polimorfismo 1443A>T del gen OPRM1 en que se observa cierto desequilibrio aunque éste no ha alcanzado significación estadística, por lo que se puede considerar que esta variable no influye esencialmente sobre los resultados de la analgesia.

6.2.1. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO CYP3A4*1B

El estudio de los genes que intervienen en el metabolismo de los fármacos es uno de los objetivos prioritarios de la Farmacogenética y también de nuestro estudio. Puesto que la buprenorfina es metabolizada principalmente en el hígado por el CYP3A4, nos planteamos que los polimorfismos de este gen podrían alterar la respuesta analgésica al fármaco.

Uno de los SNP más conocidos de este gen es el que da lugar a la variante CYP3A4*1B (rs2740574). Este polimorfismo resulta de una sustitución de adenina (A) por guanina (G) en la región 5' promotora lo que ocasiona una alteración en la actividad transcripcional del gen. Aunque existe en la literatura un precedente de que este polimorfismo modifica el aclaramiento del fentanilo (Jin *et al*, 2005) y puede ser causa de sobredosificación, no hemos encontrado que la presencia del mismo se asociara con cambios importantes en la eficacia analgésica de la buprenorfina en los pacientes de nuestro estudio. Así, aunque las puntuaciones de dolor fueron ligeramente superiores para los porta-

dores del alelo AA, lo que podría ser explicado por una mayor capacidad de éstos para metabolizar la buprenorfina, estas diferencias no alcanzaron significación estadística en las diferentes puntuaciones del dolor en reposo y la tos, y sólo se encontró asociación estadística para alguna de las mediciones del dolor de hombro. Dos razones podrían explicar esta carencia de asociación; en primer lugar, no hemos hallado sujetos homocigóticos para la variante polimórfica, en los que el fenotipo "PM" se expresara de forma completa, cuando la frecuencia esperada de individuos con el alelo GG para nuestra población debiera estar en torno al 5,5 % (García-Martín *et al*, 2002). En segundo lugar, el metabolismo de la buprenorfina no depende exclusivamente de un solo citocromo, el CYP3A4, sino que también participan de forma importante otros como los CYP3A5, 2C8, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A7, por lo que una deficiencia que afecte exclusivamente a un solo gen puede no tener expresión fenotípica (Moody *et al*, 2002).

6.2.2. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 1934G>A DEL GEN CYP2D6

La segunda enzima estudiada fue la CYP2D6, una enzima de fase I que participa en el metabolismo de un 20-25 % de los fármacos e interviene en la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Está codificada por un gen altamente polimórfico, con unas 80 variantes que afectan tanto a regiones promoto-

ras como codificantes. La forma más común de polimorfismo es la variante CYP2D6*4 (rs3892097), que consiste en la sustitución en la posición 1934 del intrón 3 de una guanina (G) por adenina (A), que se traduce en una proteína truncada sin actividad enzimática y da lugar a un fenotipo metabolizador pobre (poor

metabolizador o PM). La población caucasiana presenta una incidencia del 5-10 % de PM que se traduce clínicamente en una respuesta exagerada a algunos fármacos, en una carencia de efecto con otros y una incidencia aumentada de neoplasias, especialmente hematológicas y linfomas (Sailaja *et al*, 2007; Wolf *et al*, 1992; Stingl *et al*, 2010; Northwood *et al*, 2010), aunque no de cáncer de pulmón (London *et al*, 1997; Shaw *et al*, 1998). En función de la presencia o ausencia del polimorfismo podemos encontrar distintos fenotipos: el metabolizador extensivo (EM), que presenta actividad metabólica normal debido a la presencia de 2 alelos activos o de uno activo y otro parcialmente activo; el metabolizador intermedio (IM), que presenta un alelo activo y otro inactivo o dos alelos parcialmente activos, y que requiere dosis de fármaco algo menores; y finalmente, los metabolizadores pobres (PM), sin ningún alelo activo o sólo uno parcialmente activo, que está en riesgo de toxicidad por el fármaco, al carecer este paciente de actividad metabólica. Por otro lado, algunos sujetos se comportan como metabolizadores ultrarrápidos (UM), al presentar uno o más alelos extras, y precisarían dosis mayores de fármaco para lograr el mismo efecto. Un ejemplo claro sobre la influencia de este polimorfismo sobre la acción de los opioides lo representa el caso de la codeína; este fármaco requiere de una O-desmetilación de la misma por el CYP2D6 y su transformación en morfina para ejercer su efecto, de tal forma que los metabolizadores lentos para el CYP2D6 son relativamente resistentes a los efectos analgésicos de la codeína (Dayer

et al, 1988; Sindrup *et al*, 1995). Algo similar ocurre con otros opioides como el tramadol, cuya acción analgésica es debida a su metabolismo, el O-desmetiltramadol (Slanar *et al*, 2007).

En este estudio una de las hipótesis de trabajo era que la acción analgésica de la buprenorfina podía verse influenciada por su metabolismo, mediado en parte, por el CYP2D6. Sin embargo, como hemos visto en el apartado de resultados, las puntuaciones del dolor postoperatorio no se ven afectadas de manera significativa por la presencia del polimorfismo CYP2D6*4; por otro lado, no hemos encontrado una mayor o menor incidencia de efectos adversos en relación con el mismo. Esto puede ser debido a varias causas. En primer lugar, como hemos explicado anteriormente, en el metabolismo de la buprenorfina intervienen varios citocromos por lo que un déficit aislado de actividad CYP2D6 puede carecer de implicaciones metabólicas sobre el fármaco; en segundo lugar, como ya hemos reseñado, en nuestro grupo de pacientes no hemos encontrado ningún paciente con el alelo mutado AA (fenotipo PM), cuando tratándose de sujetos de raza caucasiana lo habitual hubiera sido encontrar un 7,65 % (Alvan *et al*, 1990), por lo que sólo hemos podido realizar la comparación entre individuos con fenotipo IM e individuos con fenotipo PM.

6.2.3. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 802C>T DEL GEN UGT2B7

En la biotransformación y metabolización de fármacos juegan un papel importante las reacciones de fase II, que mediante la combinación del fármaco con ácido glucorónico favorecen su excreción por el organismo. Por ello, en el diseño de nuestro estudio nos planteamos que los polimorfismos de la enzima UGT2B7 teóricamente podrían jugar un papel importante en la acción analgésica de la buprenorfina transdérmica. Las enzimas UGT1A1, UGT1A3 y UGT2B7 intervienen en el metabolismo de la buprenorfina y de su metabolito, la norbuprenorfina. La UGT2B7 es responsable de la glucuronización de un 41 % de la buprenorfina, mientras que juega un papel marginal en la conjugación de la norbuprenorfina, reacción de la que son responsables fundamentalmente las otras dos enzimas (Rouguieg *et al*, 2010). El gen que codifica la enzima UGT2B7 se localiza en un conglomerado de genes UGT2B localizados en la posición cromosómica 4q13 y tiene 6 exones contenidos en 16 kb. La variante UGT2B7*2 resulta de un SNP que afecta a la región codificante del gen, de tal forma que una citosina (C) es sustituida por timina (T) a nivel del nucleótido 802 del exón 2 codificando una sustitución de histidina por tirosina en el residuo 268. La frecuencia de ambos alelos es casi similar en caucásicos, mientras que el alelo UGT2B7*1 (268His) es casi tres veces más prevalente en japoneses.

Una de las hipótesis en este trabajo fue valorar si la respuesta al tratamiento del dolor postoracotomía mediante buprenorfina trans-

dérmica podía estar influenciada por las diferentes variantes alélicas del SNP 802C>T del gen UGT2B7. Existen precedentes contradictorios de que la actividad de esta enzima influye en la respuesta a la analgesia con opioides. Así, un estudio ha mostrado que los adultos homocigóticos para el alelo UGT2B7*2 tratados con morfina presentaban un ratio de niveles plasmáticos M6G/morfina mayor que el de los sujetos heterocigóticos y estos a su vez, mayor que los homocigóticos para el *alelo salvaje* (UGT2B7*1), lo que sugiere que los portadores de la variante polimórfica presentan una mayor capacidad de glucuronización de la morfina (Sawyer *et al*, 2003). Sin embargo, un estudio posterior realizado en pacientes con cáncer que recibieron tratamiento con morfina oral no halló ninguna diferencia entre ambas isoformas (Holthe *et al*, 2003). Más recientemente, se ha observado que los lactantes cuyas madres recibían codeína como tratamiento para el dolor tras cesárea o episiotomía presentaban un riesgo superior de intoxicación si sus madres presentaban una duplicación del gen CYP2D6 (fenotipo metabolizador ultrarrápido) y eran homocigóticas para genotipo UGT2B7*2 (Madadi *et al*, 2009).

Como hemos visto en el apartado de resultados, los pacientes con el genotipo CT presentaron mayores puntuaciones de dolor en reposo, con la tos y referido al hombro, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en casi todas las determinaciones para el dolor en reposo y con la tos; además estos pacien-

tes presentaron una mayor incidencia de dolor severo, especialmente con la tos (diferencia estadísticamente significativa en varias de las determinaciones). En la encuesta de satisfacción realizada por los pacientes al final del estudio, los portadores del alelo CT referían con mayor frecuencia haber sufrido dolor muy intenso (38,46 % *versus* 13,64 %); además estos pacientes necesitaron una mayor cantidad de medicación de rescate durante las primeras 24 horas, aunque dicha diferencia no alcanzó significación estadística. Por todo ello, parece que la presencia del alelo CT del SNP 802C>T del gen UGT2B7 se asoció con mayores niveles de dolor en nuestro grupo de pacientes y, por tanto, con una menor respuesta al tratamiento analgésico con la buprenorfina. Puesto que la buprenorfina sufre un importante metabolismo

de fase II por esta enzima puede considerarse que las diferencias en la analgesia pueden estar influenciadas por una diferente tasa de metabolización del fármaco entre las distintas isoformas. En este sentido, Coffman *et al* demostraron de forma experimental que la glucuronización de buprenorfina es 10 veces más eficiente con la variante UGT2B7*2 (Coffman *et al*, 1998). Una deficiencia en el diseño de nuestro estudio, que podría haber facilitado la interpretación de los resultados y corroborado esta asociación, fue la ausencia de determinación de niveles plasmáticos del fármaco y de su metabolito, la norbuprenorfina, a lo largo del periodo de seguimiento, algo que no pudo realizarse por falta de financiación para ello y que deberá tenerse en cuenta para estudios subsiguientes.

6.2.4. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 118A>G DEL GEN OPRM1

La segunda gran vía de trabajo que hemos explorado se basa en la hipótesis de que las alteraciones en la función de los receptores opioides, originadas por la presencia de polimorfismos en la secuencia de ADN que los codifican, pueden asociarse con alteraciones en la analgesia proporcionada por la buprenorfina. El planteamiento inicial de esta conjetura surge de la evidencia, basada en un gran número de estudios, de que los requerimientos analgésicos de los pacientes varían ampliamente; así, un estudio con 3000 pacientes sometidos a cirugía para implante de prótesis de cadera mostró una variabilidad interindividual de hasta 40 veces en los requerimientos de morfina

postoperatoria (Aubrun *et al*, 2003). Los receptores opioides son el sitio de acción a través del cual la buprenorfina ejerce su acción analgésica, por lo que parece plausible pensar que aquellos polimorfismos que afectan a la síntesis o a la actividad de los mismos pueden ser fuente de variabilidad en la respuesta analgésica a este fármaco. En este sentido inicialmente nos centramos en el receptor OPRM1, por ser la interacción con éste la base de la analgesia ocasionada por la buprenorfina. El gen OPRM1 humano contiene 9 exones y codifica 47 variantes alternativas (Unigene database, 2011). El polimorfismo más frecuente es el SNP 118A>G localizado en el exón 1

(rs1799971), que codifica una sustitución de asparagina por ácido aspártico en el aminoácido 40 (Asn40Asp) en el extremo aminoterminal, lo que trae como consecuencia la eliminación de uno de los cinco potenciales sitios de N-glicosilación del receptor (Kroslak *et al*, 2007). Esta alteración genética tiene consecuencias funcionales que se han mostrado en estudios experimentales y clínicos. Así, Bond encontró que la β -endorfina presenta el triple de afinidad y de potencia para activar la proteína G con la variante 118G (Bond *et al*, 1998); también se ha descrito que esta variante se asocia una menor expresión de receptores μ en el cerebro y a una disminución de la eficiencia del receptor para la transmisión de la señal (Zhang *et al*, 2005; Oertel *et al*, 2009).

Diversos estudios clínicos han intentado encontrar posibles diferencias relacionadas con la presencia de dicho alelo. Así, se ha descrito que el alelo 118G confiere un menor efecto analgésico y una menor miosis durante la infusión de morfina y M6G (Lotsch *et al*, 2002 (b)); hallazgos similares han sido descritos para el alfentanilo (Oertel *et al*, 2006) y el fentanilo (Fukuda *et al*, 2009). En un estudio clínico en pacientes sometidos a cirugía coloproctológica se observó que los pacientes con la variante alélica 118G requerían dosis más elevadas de alfentanilo y morfina (Klepstad *et al*, 2004). Con respecto a los efectos adversos, se ha señalado que la presencia de la variante 118G puede tener una acción protectora frente a los efectos secundarios de la morfina (Lötsch *et al*, 2002).

En nuestro trabajo de investigación hemos

tratado de encontrar resultados similares al de estos autores, pero no hemos encontrado que los sujetos con la variante 118G presentaron mayores puntuaciones de dolor; además, aunque el consumo de cloruro mórfico de rescate durante las primeras 24 horas fue algo superior, dicha diferencia fue mínima y no alcanzó significación estadística. Aunque estos resultados entran en aparente contradicción con la base científica citada anteriormente, existen otros estudios compatibles con nuestros hallazgos; así, en el estudio de Janicki *et al*, los autores observaron que la presencia del alelo 118G no modificaba la acción analgésica de los opioides empleados para el tratamiento del dolor postoperatorio (Janicki *et al*, 2006), mientras que otros autores han encontrado que los pacientes con la variante 118G requerían dosis menores de opioides en comparación con los portadores del *alelo salvaje* tanto durante el tratamiento de dolor crónico como del dolor agudo (Lötsch *et al*, 2009; Landau *et al*, 2008). Por último, un reciente meta-análisis que recoge 23 estudios que evalúan la posible influencia de este polimorfismo en relación con el tratamiento con opioides no ha encontrado que la variante 118G se asociara con mayor intensidad de dolor, y en el mejor de los casos, puede existir una débil evidencia de asociación con una menor incidencia de náuseas y con la necesidad de emplear dosis más elevadas de analgésicos en estos pacientes (Walter *et al*, 2009).

6.2.5. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 1443A>T DEL GEN OPRM1

Como hemos referido anteriormente el gen OPRM1 humano codifica 47 variantes alternativas, una de las cuales es la denominada MOR1X. Esta variante fue descubierta por Pan en 2003 y se caracteriza por presentar un exón alternativo X, que codifica una isoforma del receptor μ (Pan *et al*, 2003). Aunque ésta presenta una afinidad hacia la morfina muy similar a la de la isoforma habitual, presenta características diferentes en relación con la internalización y proteólisis del receptor opioide (recambio) que puede afectar los tratamientos a largo plazo con los opioides (Tanowitz *et al*, 2008).

Para esta variante se ha descrito el polimorfismo OPRM1 1443 A>T (rs540825), que resulta en una sustitución de histidina por glicina en la posición 402 de la proteína en la región intracelular del receptor dando lugar a una traducción sin sentido (Shabalina *et al*, 2009; Garriock *et al*, 2010). Este SNP se encuentra en una zona de corte y empalme alternativo del exón final del gen OPRM1 y se encuentra sólo en la isoforma MOR1-X. Al tratarse de un polimorfismo de reciente descubrimiento, la literatura

existente en relación con el mismo es muy escasa. Un estudio reciente ha mostrado que los pacientes con este polimorfismo muestran una mejor respuesta al tratamiento con el anti-depresivo citalopram (Garriock *et al*, 2010). Sin embargo, en relación con este polimorfismo y su influencia sobre la acción de los opioides, algunos autores no han hallado diferencias en las puntuaciones del dolor (Shabalina *et al*, 2009) ni una mayor incidencia de dependencia a opioides (Smith *et al*, 2005). En nuestro estudio tampoco hemos encontrado ninguna asociación estadística entre la presencia o ausencia del polimorfismo y las puntuaciones del dolor en el postoperatorio de cirugía torácica. Aunque los portadores del alelo salvaje (AA) presentaron un mayor consumo de morfina durante las primeras 24 horas (7 mg *versus* 0 mg en el grupo AT/TT), durante el segundo día dicho consumo fue similar por lo que parece dudoso que esa asociación estadística tenga un importante significado clínico y serían recomendables estudios ulteriores para confirmarla.

6.2.6. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO 843A>G DEL GEN OPRK1

El receptor k está codificado por un gen localizado en el cromosoma 8 y su activación por un agonista ocasiona analgesia a nivel espinal y supraespinal, miosis y depresión respiratoria, acción diurética, efectos psicotomiméticos

disfóricos (desorientación, miedo, ansiedad y despersonalización) y acción neuroprotectora frente a la hipoxia y a la isquemia. La buprenorfina se comporta como antagonista del receptor k, mientras que la norbuprenorfina se

comporta como agonista.

El receptor OPRK1 se ha asociado con adicción a varias drogas, especialmente a la cocaína, pero también a los opioides. Se han descrito 7 polimorfismos de los genes que codifican dicho receptor. Entre los primeros en ser identificados fueron el 36G>T en el exón 3 y 843A>G en el exón 4, con frecuencias alélicas en sujetos caucásicos del 14 % y del 8 % respectivamente. Este último polimorfismo resulta de una sustitución de adenina por guanina que codifica un cambio de codón Ala281Ala.

Planteamos nuestro estudio con la hipótesis de que los niveles del dolor tras cirugía torácica podían estar influenciados por la presencia del SNP 843A>G del gen OPRK1. Previamente habíamos efectuado una búsqueda bibliográfica a través de buscadores biomédicos (Pubmed) y no biomédicos (Google), sin lograr ningún resultado con dicho gen, aunque sí para otros polimorfismos del gen. Así, estudios preliminares encontraron una asociación entre adicción a opioides y el SNP 36G>T (Youferov *et al*, 2004), aunque posteriormente otros autores no han sido capaces de establecer alguna asociación entre el mismo y los umbrales al dolor en mujeres (Huang *et al*, 2008).

En nuestro estudio se observó que los pacientes con el alelo AG/GG presentaron puntuaciones de dolor algo superiores tanto en reposo como con la tos, alcanzando en varias de estas determinaciones significación estadística (8 de 13 mediciones para el dolor en reposo y 5 de 13 para el dolor desencadenado por la tos). También se observó que la incidencia de dolor severo con la tos ($EVA \geq 5$) fue superior

en los sujetos con dicho alelo, alcanzando significación estadística en alguna de las determinaciones. Sin embargo, no se observó ningún tipo de asociación para el dolor secundario a irritación de estructuras inervadas por el frénico; tampoco se observaron diferencias en la valoración del personal médico y de enfermería empleando la escala de Wong-Baker, ni tampoco en el resto de valoraciones. Puesto que la buprenorfina tiene una acción antihiperálgica a través de su antagonismo sobre el receptor κ (Vadivelu *et al*, 2008), la tendencia observada en los pacientes con genotipo AG o GG a presentar puntuaciones de dolor más elevadas podría explicarse por este mecanismo; sin embargo, para validar esta afirmación serán necesarios estudios ulteriores con una muestra que incorpore un mayor número de individuos, ya que un factor limitante en nuestro estudio ha sido el pequeño tamaño muestral.

Otra cuestión importante que hemos dejado al margen es la posible influencia de los diferentes haplotipos sobre la acción analgésica de la buprenorfina y sobre los efectos adversos de ésta; nuevamente la dificultad para reunir un amplio grupo de pacientes ha causado que el tamaño muestral en nuestro trabajo sea un factor limitante importante para poder realizar este tipo de estudio.

En un futuro no muy lejano resulta claro que un estudio del genotipo para todos los genes permitirá predecir la respuesta individual, en términos de eficacia y toxicidad, para la mayor parte de los fármacos del mercado y eventualmente diseñar nuevos fármacos adaptados a la estructura genética de un individuo. Sin embar-

go ésta es una meta a alcanzar en el mediano plazo, y para su consecución habrá que tener en cuenta otros factores como el impacto económico de tales medidas.

6.3. INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS SOBRE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

Un adecuado control del dolor en cirugía torácica es esencial para lograr influir de forma positiva sobre el pronóstico vital del paciente, minimizando las complicaciones; así, en la literatura existe un gran número de estudios que muestran que un nivel más bajo de dolor (mejor control analgésico) acorta la estancia hospitalaria de los enfermos (Thavaneswaran

et al, 2010; DellaRocca *et al*, 2002; Casali *et al*, 2009; Engelman *et al*, 1994; Villamizar *et al*, 2009). Sin embargo, en nuestro estudio, las diferencias de dolor ocasionadas por los polimorfismos no modificaron de forma significativa la estancia hospitalaria de los enfermos.

7. CONCLUSIONES

En relación con la población incluida en nuestro estudio, concluimos que:

1. La buprenorfina transdérmica es eficaz para el control del dolor en reposo en los pacientes sometidos a toracotomía. Sin embargo, es menos eficaz para el control del dolor desencadenado con la tos.
2. Los homocigotos salvajes para el gen UGT2B7 presentan una mejor respuesta al tratamiento con buprenorfina transdérmica.
3. Los pacientes homocigóticos salvajes para el gen OPRK1 presentan cierta tendencia a tener una mejor respuesta analgésica al tratamiento con buprenorfina transdérmica.
4. Los polimorfismos de los genes CYP-3A4, CYP2D6, y del gen OPRM1 no influyen sobre la respuesta analgésica al tratamiento.
5. Los polimorfismos de los distintos genes estudiados no influyen en la aparición de efectos adversos.
6. La presencia de los diferentes polimorfismos estudiados no influye sobre la estancia media de los pacientes.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbadie C, Pasternak G, Aicher S. Presynaptic localization of the carboxy-terminus epitopes of the mu opioid receptor splice variants MOR-1C and MOR-1D in the superficial laminae of the rat spinal cord. *Neuroscience* 2001; 106: 833-842.
2. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Clinical Practice Guidelines. US Department of Health and Human Services. AHCPR Pub. No. 92-0032. Rockville, MD. February 1992.
3. Alford D, Compton P, Samet J. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med.* 2006 January 17; 144: 127-134.
4. Alván G, Bechtel P, Iselius L, Gundert-Remy U. Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 533-537.
5. Apfelbaum J, Chen C, Mehta S, Gan T. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97: 534-540.
6. Arias A, Feinn R, Kranzler HR. Association of an Asn40Asp (A118G) polymorphism in the mu-opioid receptor gene with substance dependence: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2006; 83:262-268.
7. Armero M. Caracterización de variantes alélicas asociadas al dolor. Tesis doctoral. Universidad de Salamanca, 2005.
8. Asensio J, De Andrés J, Monsalve V, Moliner S, Villanueva V. Características del dolor postoperatorio. Evaluación clínica del dolor. Prevalencia. En: Aliaga L. Dolor agudo y postoperatorio. Teoría y práctica. Barcelona 2005, Caduceo Multimedia, S.L.: 71-105.
9. Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B: Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology* 2003, 98:1415-1421.
10. Barberá M, Auxina A, Ruiz V. Tratamiento del dolor en la cirugía torácica. En: Aliaga L. Dolor agudo y postoperatorio. Teoría y práctica. Barcelona: Caduceo Multimedia, S.L. 2005; 297-330.
11. Bhasker C, McKinnon W, Stone A, Lo A, Kubota T, Ishizaki T, Miners J. Genetic polymorphism of UDP-gluconosyltransferase 2B7 (UGT2B7) at amino acid 268: ethnic diversity of alleles and potential clinical significance. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 679-685.
12. Bergen A, Kokoszka J, Peterson R, Long J, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D. Mu opioid receptor gene variants: lack of association with alcohol dependence. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 490-494.

13. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 1997; 20: 371-380.
14. Berson A, Gervais A, Cazals D, Boyer N, Durand F, Bernuau J, et al. Hepatitis after intravenous buprenorphine misuse in heroin addicts. *J Hepatol* 2001; 34: 346-350.
15. Bertilsson L, Lou Y, Du Y, Kuang T, Liao X, Wang K, et al. Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquin and S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 51: 388-397.
16. Bertilsson L, Dahl M, Sjoqvist F, Aberg-Wistedt A, Humble M, Johansson I, et al. Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine. *Lancet* 1993; 341: 88360-88363.
17. Betticher D, Thatcher N, Altermatt H, Hoban P, Ryder W, Heighway J. Alternate splicing produces a novel cyclin D1 transcript. *Oncogene* 1995; 11: 1005-1011.
18. Beyer A, Koch T, Schröder H, Schulz S, Höllt V. Effect of the A118G polymorphism on binding affinity, potency and agonist-mediated endocytosis, desensitization, and resensitization of the human μ -opioid receptor. *J Neurochem* 2004; 89: 553-560.
19. Bloms-Funke P, Gillen C, Schuettler A, et al. 2000. Agonistic effects of the opioid buprenorphine on the nociceptin/OFQ receptor. *Peptides* 2000, 21:1141-1146.
20. Boachie-Ansah G, R. Sitsapesan R, Kane K, Parratt J. The antiarrhythmic and cardiac electrophysiological effects of buprenorphine. *Br J Pharmacol* 1989; 97: 801-808.
21. Boas R, Villinger J. Clinical actions of fentanyl and buprenorphine. The significance of receptor binding. *Br J Anaesth* 1985; 57: 192-196.
22. Bogner R, Wilkosz M. Transdermal drug delivery, Part 2, Upcoming developments. *US Pharmacist* 2003; 28: 1-9.
23. Bond C, LaForge K, Tian M, Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human μ -opioid receptor gene alter β -endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1998; 95: 9608-9613.
24. Bravo C, Flores R. Analgesia en cirugía pediátrica con buprenorfina. *Arch Invest Pediatr Méx* 2003; 6: 14-18.
25. Budd K. Buprenorphine: a review. En: Evidence based medicine in practise [online]. Disponible desde URL: http://www.grunenthal.de/cw/de_DE/pdf/cw_de_de_budd_2002_buprenorphine_a_review.pdf [Acceso el 22 de Mayo del 2002].(a)
26. Budd K, Collett B. 2003. Old dog-new matrix. *Br J Anaesth* 2003; 90: 722-724. (b)
27. Budd K. Buprenorphine and the transdermal system: The ideal match in pain management. *Int J Clin Pract* 2003; 57: Supplement 133; 9-14.

28. Burgess F, Anderson D, Colonna D, Shorov M, Cavanaugh D. Ipsilateral shoulder pain following thoracic surgery. *Anesthesiology* 1993; 78: 365-368.
29. Campa D, Gioia A, Tomei A, Poli P, Barale R. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 559-566.
30. Campora E, Merlini L, Pace M, Bruzzone M, Luzzani M, Gottlieb A, Rosso R. The incidence of narcotic-induced emesis. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 428-430.
31. Candido K, Winnie A, Ghaleb A, et al. Buprenorphine added to the local anesthetic for axillary brachial plexus block prolongs postoperative analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27:162-167.
32. Candido K, Hennes J, Gonzalez S, Mikat-Stevens M, Pinzur M, Vasic V, et al. Buprenorphine enhances and prolongs the postoperative analgesic effect of bupivacaine in patients receiving infragluteal sciatic nerve block. *Anesthesiology* 2010; 113: 1419-1426.
37. Casali G, Walker W. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: can we afford it?. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35:423-428.
38. Castell J. Bioquímica hepática (VII). Metabolismo hepático de xenobióticos. Las reacciones hepáticas de detoxificación. Disponible en URL: http://www.uv.es/~jcastell/_Metabolismo_xenobioticos.pdf (Acceso el 22 de Mayo de 2010).
38. Cavalli S, Hirata M, Hirata R. Detection of Mbol1 polymorphism at the 5' promoter region of CYP3A4. *Clin Chem* 2001; 47: 348-351.
39. Celleno D, Capogna G. Spinal buprenorphine for postoperative analgesia after caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 236-238.
40. Chang S, Riviere J. Effect of humidity and occlusion on the percutaneous absorption of parathion in vitro. *Pharm Res* 1993; 10: 152-155.
41. Chen Z, Somogyi A, Bochner F. Polymorphic O-demethylation of codeine. *Lancet* 1988; 2: 914-915.
42. Chou W, Wang C, Liu P, Liu C, Tseng C, Jawan B. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 2006; 105: 334-337.
43. Christrup L. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 116-122.
44. Coffman B, King C, Rios G, Tephly T. The glucuronidation of opioids, other xenobiotics, and androgens by human UGT2B7Y (268) and UGT2B7H (268). *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 73-77.
45. Coffman B, Rios G, King C, Tephly T. Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation. *Drug Metab Dispos* 1997; 25:1-4.
46. Cohen F. Postsurgical pain relief: patients status and nurses medication choices. *Pain* 1980; 9: 265-274.

47. Coller J, Christrup L, Somogyi A. Role of active metabolites in the use of opioids. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:121-139.
48. Comer V, Annitto W. Buprenorphine: A safe method for detoxifying pregnant heroin addicts and their unborn. *Am J Addict* 2004; 13: 317-318.
49. Cone EJ, Gorodetzky CW, Yousefnejad D, Buchwald WF, Johnson RE. The metabolism and excretion of buprenorphine in humans. *Drug Metab Disp* 1984; 12: 577-581.
50. Cowan A, Lewis J, Macfarlane I. Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Br J Pharmacol* 1977; 60: 537-545. (a)
51. Cowan A, Doxey J, Harry E. The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. *Br J Pharmac* 1977; 60: 547-554. (b)
52. Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, Danhof M. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth* 2006; 96: 627-632.
53. Dahan A, Yassen A, Bijl H, Romberg R, Sarton E. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth* 2005; 94: 825-834.
54. Dajczman E, Gordon A, Kreisman H, Wolkove N. Long-term postthoracotomy pain. *Chest* 1991; 99: 270-274.
56. Dalen P, Frengell C, Dahl M, Sjöqvist F. Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an ultrarapid metabolizer of debrisoquine. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 543-544.
57. Dayer P, Desmeules J, Leemann T, Stri-berni R. Bioactivation of the narcotic drug codeine in human liver is mediated by the polymorphic monooxygenase catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation (cytochrome P-450 db1/bufl). *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 152: 411-416.
58. DeHaven-Hudkins DL, DeHaven RN, Little PJ, Techner LM. The involvement of the mu-opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology: therapeutic opportunities for antagonism at this receptor. *Pharmacol Ther* 2008; 117:162-187.
59. Del Arco C. Metabolismo de los fármacos. En: Flórez J, Armijo J y Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. Barcelona: Masson, SA. 1997: 73-85.
60. DellaRocca G, Coccia C, Pompei I, Costa M, Pierconti F, Di Marco P, et al. Post-thoracotomy analgesia: epidural vs intravenous morphine continuous infusión. *Minerva Anestesiolol* 2002; 68: 681-693.
61. Dhawan B, Cesselin F, Raghbir R, Reisine T, Bradley P, Portoghese P, et al. International Union of Pharmacology. XII. Classification of Opioid Receptors. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 567-592.
62. Donovan B: patient attitudes to postoperative pain relief. *Anaesth Intensive Care* 1983; 11: 125-129.
63. Duan J, Wainwright M, Comeron J, Saitou N, Sanders A, Gelernter J, Gejman P. Synonymous mutations in the human do-

- pamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 205-216.
64. Dum J, Herz A. In vivo receptor binding of the opiate partial agonist, buprenorphine, correlated with its agonistic and antagonistic actions. *Br J Pharmacol* 1981; 74: 627-633.
65. DuBose R, Charles C. Respiratory Effects of Opioids. En: International Association for the Study of Pain. Technical Corner from IASP Newsletter July/August 1997. Disponible en: [http://www.iasp-pain.org / AM / Template.cfm ? Section = Home & Template = / CM / ContentDisplay . cfm & ContetID = 2196](http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Home&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=2196). [Acceso en Julio de 1997].
66. Edward R. Garrett E, Chandran V. Pharmacokinetics of morphine and its surrogates VI: Bioanalysis, solvolysis kinetics, solubility, pK_a' values, and protein binding of buprenorphine. *J Pharm Sci* 1985; 74: 515-524.
67. Eissenberg T, Greenwald M, Johnson R, Liebson I, Bigelow G, Stitzer M. Buprenorphine's physical dependence potential: Antagonist-precipitated withdrawal in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276: 449-459.
68. Ekhardt C, Doodeman V, Rodenhuis S, Smits P, Beijnen J, Huitema A. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes (GST, CYP2B6 and CYP3A) affect the pharmacokinetics of thiotepa and tepa. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 50-60.
69. Engelman R, Rousou J, Flack J, Deaton D, Humprey C, Ellison L, et al. Fast-track recovery area of the coronary bypass patient. *Ann Thoracic Surg* 1994; 58: 1742-1746.
70. Eremenko A, Urbanov A, Avetisian M. Use of a Transtec transdermal therapeutic system of buprenorphine for analgesia in the early periods after cardiosurgical operations. *Anesteziol Reanimatol* 2006; 5: 40-44.
71. Evans H, Easthope S. Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003; 63: 1999-2010 Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348: 538-549.
72. Fillingim RB. Individual differences in pain responses. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:342-347.
73. Filitz J, Griessinger N, Sittl R, Likar R, Schüttler J, Koppert W. Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *Eur J Pain*. 2006; 10: 743-748.
74. Freye E, Anderson-Hillemacher A, Ritzdorf I, Levy JV. Opioid rotation from high-dose morphine to transdermal buprenorphine (Transtec) in chronic pain patients. *Pain Pract* 2007; 7: 123-129.
75. Fukuda K, Hayashida M, Ide S, Saita N, Kokita Y, Kasai S, et al. Association between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing

- painful cosmetic surgery. *Pain* 2009; 147: 194-201.
76. Gal T. Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 66-71.
77. García-Martín E, Martínez C, Pizarro R, García-Gamito F, Gullsten H, Raunio H, et al. CYP3A4 variant alleles in white individuals with low CYP3A4 enzyme activity. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 196-204.
78. Garfinkel D. Studies on pig liver microsomes. I. Enzymic and pigment composition of different microsomal fractions. *Arch Biochem Biophys* 1958; 77: 493-509.
79. Garriock H, Tanowitz M, Kraft J, Dang V, Peters E, Jenkins G, et al. Association of mu-opioid receptor variants and response to citalopram treatment in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 565-573.
80. Geletko S, Erickson A.. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 93-94.
81. González JL. Farmacología de los opioides En: Aliaga L: Dolor agudo y postoperatorio. Teoría y práctica. Barcelona: Laboratorios Menarini, S.A. 2005; 173-195.
82. Greenwald M, Johanson C, Moody D, Woods J, Kilbourn M, Koeppe R, et al. Effects of buprenorphine maintenance dose on μ -opioid receptor availability, plasma concentrations, and antagonist blockade in heroin-dependent volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28, 2000-2009.
83. Greenwald HP. Interethnic differences in pain perception. *Pain* 1991; 44:157- 163.
84. Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice- a post-marketing surveillance study in 13179 patients. *Curr Med Res Opin* 2005: 21: 1147-1156.
85. Hand C, Sear J, Uppington J, Ball M, Mcquay H, Moore R. Buprenorphine disposition in patients with renal impairment: single and continuous dosing, with special reference to metabolites. *Br J Anaesth* 1990; 64: 276-282.
86. Harcus A , Ward A, Smith D. Methodology of monitored release of a new preparation: buprenorphine. *Br Med J* 1979; 2: 163-165.
87. Harcus A, Ward A, Smith D. Buprenorphine in postoperative pain: results in 7500 patients. *Anaesthesia* 1980; 35: 382-386.
88. Hasler JA, Estabrook R, Murray M, et al. Human cytochromes P450. *Molecular Aspects of Medicine* 1999; 20: 1-137.
89. Hayashida M, Nagashima M, Satoh Y, Katoh R, Tagami M, Ide S, et al. Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with OPRM1 gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1605-1616.
90. Hayes M, Fraser A, Hampton J. Randomised trial comparing buprenorphine and diamorphine for chest pain in suspected myocardial infarction. *BMJ* 1979; 2: 300-302.
91. Hazelrigg S, Landreneau J, Boley T, Priestmeyer M, Schmaltz R, Nawarawong

- W, et al. The effect of muscle-sparing versus standard posterolateral thoracotomy on pulmonary function, muscle strength, and postoperative pain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 394-400.
92. Heel R, Brogden R, Speight T, Avery G. Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979; 17: 81-110.
93. Holthe M, Rakvåg T, Klepstad P, Idle J, Kaasa S, Krokan H, Skorpen F. 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.
94. Huang C, Liu H, Su N, Hsu Y, Yang C, Chen C; Tsai P. Association between human opioid receptor genes polymorphisms and pressure pain sensitivity in females. *Anaesthesia* 2008; 63: 1288-1295.
95. Innocenti F, Liu W, Fackenthal D, Ramírez J, Chen P, Ye X, et al. Single nucleotide polymorphism discovery and functional assessment of variation in the UDP-glucuronosyltransferase 2B7 gene. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 683-697.
96. Ipe S, Korula S, Varma S, George G, Abraham S, Koshy L. A comparative study of intrathecal and epidural buprenorphine using combined spinal-epidural technique for caesarean section. *Indian J Anaesth* 2010; 54: 205-209.
97. Janicki P, 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. *Anesth Analg* 2006; 103: 1011-1017.
98. Jin M, Gock S, Jannetto P, Jentzen J, Wong S. Pharmacogenomics as molecular autopsy for forensic toxicology: genotyping cytochrome P450 3A4*1B and 3A5*3 for 25 fentanyl cases. *J Anal Toxicol* 2005; 29: 590-598.
99. Johansson I, Oscarson M, Yue Q, Bertilsson L, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M. Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 452-459.
100. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D6 locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1993; 90: 11825-11829.
101. Jones H, Martin P, Heil S, Stine S, Kaltenbach K, Selby P, et al. Treatment of Opioid Dependent Pregnant Women: Clinical and Research Issues. *J Subst Abuse Treat.* 2008; 35: 245–259.
102. Kacinko S, Jones H, Johnson R, Choo R, Huestis M. Correlations of maternal bu-

- prenorphine dose, buprenorphine, and metabolite concentrations in meconium with neonatal outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 604-612.
103. Kahila H, Saisto T, Kivitiie-kallio S, Haukamaa M, Halmesmäki E. A prospective study on buprenorphine use during pregnancy: effects on maternal and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 185-190.
104. Kahila H, Stefanovic V, Loukovaara M, Alfthan H, Hämäläinen E, Halmesmäki E. Prenatal buprenorphine exposure: effects on biochemical markers of hypoxia and early neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87:1213-1219.
105. Kakko J, Heilig M, Sarman I. Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series. *Drug Alcohol Depend* 2008; 96:69-78.
106. Kamal R, Khan F. Caudal analgesia with buprenorphine for postoperative pain relief in children. *Paediatr Anaesth* 1995; 5:101-106.
107. Kawamata T, Sato Y, Niiyama Y, Omote K, Namiki A. Pain management after lumbar spinal fusion surgery using continuous subcutaneous infusion of buprenorphine. *J Anesth* 2005; 19: 199-203.
108. Kayemba-Kay's S, Lacyde J. Buprenorphine withdrawal syndrome in newborns: a report of 13 cases. *Addiction* 2003; 98:1599-1604.
109. Kim RB, Leake BF, Choo EF, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European American and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70(2):189-199.
110. Klepstad P, Rakvåg T, Kaasa S, Holthe M, Dale O, Borchgrevink P, 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 Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1232-1239.
111. Klingerberg M. Pigments of rat liver microsomes. *Arch Biochem Biophys* 1958; 75: 376-386.
112. Knape J. Early respiratory depression resistant to naloxone following epidural buprenorphine
113. Kobayashi K, Yamamoto T, Chiba K, Tani M, Shimada N, Ishizaki T, et al. Human buprenorphine N-dealkylation is catalyzed by cytochrome P450 3A4. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 818-821.
114. Koch T, Kroslak T, Averbek M, Mayer P, Schröder H, Raulf E, et al. Allelic variation S268P of the human μ -opioid receptor affects both desensibilization and protein G coupling. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 328-334.
115. Kress H. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain*. 2009;13: 219-230.
116. Kroslak T, LaForge S, Gianotti R, Ho A, Nielsen D, Kreek M. The single nucleotide polymorphism A118G alters functional

- properties of the human mu opioid receptor. *J Neurochem* 2007; 103: 77-87.
117. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001; 27: 383-391.
118. Kuhlman J, Lalani S, Magluilo J, Levine B, Darwin W, Johnson R, et al. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and bucal buprenorphine. *Journal of Analytical Toxicology* 1996; 20: 369-378.
119. Landau R, Kern C, Columb M, Smiley R, Blouin J. Genetic variability of the mu-opioid receptor influences intrathecal fentanyl analgesia requirements in laboring women. *Pain* 2008; 139: 5-14.
120. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-1205.
121. Leander JD. Buprenorphine is a potent k-opioid receptor antagonist in pigeons and mice. *Eur J Pharmacol* 1988;151:457-461.
122. Lewis J. Buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 1985;14: 363-372.
123. Lewis ME, Pert A, Pert CB, Herkenham M. Opiate receptor localization in rat cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1983; 216: 339-358.
124. Lida A, Saito S, Sekine A, Mishima C, Kondo K, Kitamura Y, et al. Catalog of 258 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes encoding three organic anion transporters, three organic anion-transporting polypeptides, and three NADH: ubiquinone oxidoreductase flavoproteins. *J Hum Genet* 2001; 46: 668-683.
125. Likar R, Lorenz V, Korak-Leiter M, Kager I, Sittl R. Transdermal buprenorphine patches applied in a 4-day regimen versus a 3-day regimen: a single-site, Phase III, randomized, open-label, crossover comparison. *Clin Ther* 2007; 29:1591-606.
126. Likar R, Krainer B, Sittl R. Challenging the equipotency calculation for transdermal buprenorphine: four case studies. *Int J Clin Pract*. 2008 Jan; 62:152-156.
127. Lin G, Guo W, Chen J, Qin Y, Golka K, Xiang C, et al. An association of UDP glucuronosyltransferase 2B7 C802T (His268Tyr) polymorphism with bladder cancer in benzidine-exposed workers in China. *Toxicol Sci* 2005;85:502-506.
128. Loh el W, Fann C, Chang Y, Chang C, Cheng A. Endogenous opioid receptor genes and alcohol dependence among Taiwanese Han. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004; 28:15-19.
129. London S, Daly A, Leathart J, Navidi W, Carpenter C, Idle J. Genetic polymorphism of CYP2D6 and lung cancer risk in African-Americans and Caucasians in Los Angeles County. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1203-1214.
130. Lötsch J, Skarke C, Liefhold J, Geisslinger G. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics. *Clinical*

- utilities and future perspectives. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 983-1013.
131. Lötsch J, Flühr K, Neddermayer T, Doehring A, Geisslinger G. The consequence of concomitantly present functional genetic variants for the identification of functional genotype-phenotype associations in pain. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 25-30.
132. Lötsch J, Geisslinger G. Relevance of frequent mu-opioid receptor polymorphisms for opioid activity in healthy volunteers. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 200-210.
133. Lötsch J, Geisslinger G. Are m-opioid receptor polymorphisms important for clinical opioid therapy? *Trends in Molecular Medicine* 2005; 11: 82-89.
134. Lötsch J, Zimmermann M, Darimont J, Marx C, Dudziak R, Skarke C, Geisslinger G. Does the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? *Anesthesiology* 2002; 97: 814-819. (a)
135. Lotsch J, Skarke C, Grosch S, Darimont J, Schmidt H, Geisslinger G: The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6- glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 3-9. (b)
136. Lötsch J, von Hentig N, Freynhagen R, Griessinger N, Zimmermann M, Doehring A, Rohrbacher M, Sittl R, Geisslinger G. Cross-sectional analysis of the influence of currently known pharmacogenetic modulators on opioid therapy in outpatient pain centers. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 429-436.
137. Lovlie R, Daly A, Matre G, Molven A, Steen V. Polymorphisms in CYP2D6 duplication-negative individuals with the ultrarapid metabolizer phenotype: a role for the CYP2D6*35 allele in ultrarapid metabolism? *Pharmacogenetics* 2001; 11: 45-55.
138. Lutfy K, Eitan S, Bryant C, Yang Y, Saliminejad N, Walwyn W, et al. Buprenorphine-induced antinociception is mediated by mu-opioid receptors and compromised by concomitant activation of opioid receptor-like receptors. *J Neurosci* 2003; 23:10331-10337.
139. Madadi P, Ross C, Hayden M, Carleton B, Gaedigk A, Leeder J, et al. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: A case-control study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 31-35.
140. Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson S. Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci* 1995; 18: 22-29.
141. Martin W. History and development of mixed agonist, partial agonist and antagonist. *Br J Clin. Pharmacol* 1979; 7: 273S-279S.
142. Martin W, Eades C, Thomson J, Huppler R, Gilbert P. The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spi-

- nal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1976;197:517-532.
143. Martin J. Pregnancy and buprenorphine treatment. Physician Clinical Support System Guidance. Última actualización: Marzo 2006. Disponible en: <http://www.naabt.org/documents/PCSSPregnancy.pdf>.
144. Maruo Y, Iwai M, Mori A, Sato H, Takeuchi Y. Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase and drug metabolism. *Curr Drug Metab* 2005; 6: 91-99.
145. Maruyama S, Nomura Y, Fukushige T, Eguchi T, Nishi J, Yoshinaga M, et al. Suspected Takotsubo cardiomyopathy caused by withdrawal of buprenorphine in a child. *Circ J* 2006; 70: 509-511.
146. Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature* 1996;383:819-823.
147. Maunuksela E, Korpela R, Olkkola K. Double-blind, multiple-dose comparison of buprenorphine and morphine in postoperative pain of children. *Br J Anaesth* 1988; 60: 48-55.
148. McQuay H, Moore R, Bullingham R. Buprenorphine kinetics. En: Foley K, Inturrisi C, eds. *Advances in Pain Research and Therapy*. New York: Raven Press 1986; 8: 271-278.
149. Mehta Y, Juneja R, Madhok H, et al. Lumbar versus thoracic epidural buprenorphine for postoperative analgesia following coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 388-393.
150. Mehlotra RK, Bockarie MJ, Zimmerman PA. Prevalence of UGT1A9 and UGT2B7 nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in West African, Papua New Guinean, and North American populations. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63:1-8.
151. Melon E, Lienhart A, Viars P. Buprenorphine. Haemodynamic study (author's transl). *Anesth Analg (Paris)* 1980; 37: 121-125.
152. Mercadante S, Casuccio A, Tirelli W, Giarratano A. Equipotent doses to switch from high doses of opioids to transdermal buprenorphine. *Support Care Cancer* 2009; 17: 715-718.
153. Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain, Second Edition*, IASP Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP PRESS 1994; 209-214.
154. Meyer U. Genotype or phenotype: the definition of a pharmacogenetic polymorphism. *Pharmacogenetics* 1991; 1: 66-67.
155. Michel E, Anderson BJ, Zernikow B. Buprenorphine TTS for children - a review of the drug's clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth* 2011; 21:280-290.
156. Micó J. Perfil farmacológico de la buprenorfina. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 217-28. 60.
157. Mills P, Cross S. Transdermal drug delivery: basic principles for the veterinarian.

- Vet J. 2006; 172: 218-233.
158. Milne RW, Nation RL, Somogyi AA. The disposition of morphine and its 3- and 6-glucuronide metabolites in humans and animals, and the importance of the metabolites to the pharmacological effects of morphine. *Drug Metab Rev* 1996; 28: 345-472.
159. Miranda A. Valoración del dolor. En: Dolor postoperatorio. Estudio, valoración y tratamiento. Barcelona 1995, JIMS: 27-56.
160. Moll J. Estudio farmacocinético de la buprenorfina tras la administración intravenosa y transdérmica en la especie canina. Determinación de la eficacia analgésica de la morfina administrada subcutánea y transdérmicamente en perras ovariectomizadas. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona 2008.
161. Moody D, Slawson M, Strain E, Laycock J, Spanbauer A, Foltz R. A liquid chromatographic-electrospray ionization-tandem mass spectrometric method for determination of buprenorphine, its metabolite, norbuprenorphine, and a coformulant, naloxone, that is suitable for in vivo and in vitro metabolism studies. *Analytical Biochemistry* 2002; 306: 31-39.
162. Moore R, Sear J, Mc Quay H. Renal failure: effects on morphine and buprenorphine kinetics in man. *Pain* 1994; Suppl 2: 398.
163. Morin R, Lyness W. Potentiation of morphine analgesia after pretreatment with probenecid or sulfapyrazone. *Pharmacol Biochem Behav* 1983; 18: 885-889.
164. Moro C, Taino R, Mandala M, Labianca R. Buprenorphine-induced acute respiratory depression during ifosfamide-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17: 1466-1467..
165. Muriel C, Madrid J. Bases anatómicas, fisiológicas y biológicas del dolor. Teorías. En: Muriel C, Madrid J. Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. Madrid: Editorial Libro del Año, 1994: 43-76.
166. Muriel C. Valoración del parche transdérmico de buprenorfina en pacientes con dolor oncológico. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11 (suppl. V): 41-48.
167. Muriel C, Failde I, Micó J, Neira M, Sánchez I. Effectiveness and tolerability of the buprenorphinetransdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: A multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clinical Therapeutics* 2005; 27: 451-462..
168. Murphy M, Beaman M, Clark L, Scotta C, Cayouette M, Benson L, et al. Prospective CYP2D6 genotyping as an exclusion criterion for enrollment of a phase III clinical trial. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 583-590.
169. Nanovskaya T, Deshmukh S, Brooks M, Ahmed MS. Transplacental transfer and metabolism of buprenorphine. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 26-33.
170. Nasar M, McLeavy M, Knox J. An open study of sublingual buprenorphine in the treatment of chronic pain in the elderly.

- Curr Med Res Opin 1986; 10: 251-255.
171. Neaves T, Eriator I, Seitz H, Cosby A, McMillen R. The sociocultural dimensions of pain in the mid-South. *South Med J* 2008;101: 853.
172. Negus S, Bidlack J, Mello N, Furness M, Rice K, Brandt M. Delta opioid antagonist effects of buprenorphine in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 2002;13: 557-570.
173. Nelson D, Koymans L, Kamataki T, Stegeman J, Feyereisen R, Waxman D, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 1-42.
174. Nelson D. The cytochrome p450 homepage. *Hum Genomics* 2009; 4: 59-65.
175. Nielsen S, Dietze P, Lee N, Dunlop A, Taylor D. Concurrent buprenorphine and benzodiazepines use and self-reported opioid toxicity in opioid substitution treatment. *Addiction* 2007; 102, 616-622.
176. Northwood E, Elliott F, Forman D, Barrett J, Wilkie M, Carey F, et al. Polymorphisms in xenobiotic metabolizing enzymes and diet influence colorectal adenoma risk. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20: 315-326.
177. Nosotti M, Baisi A, Mendogni P, Palleschi A, Tosi D, Rosso L. Muscle sparing versus posterolateral thoracotomy for pulmonary lobectomy: randomised controlled trial. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010; 11: 415-419.
178. Oates J, Snowson S, Jayson D. Failure of pain relief after surgery. Attitudes of ward staff and patients to postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1994; 49: 755-758.
- staff and patients to postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1994; 49: 755-758.
179. Ochroch E, Gottschalk A, Augoustides J, Aukburg S, Larry R, Kaiser L, Shrager J. Pain and physical function are similar following axillary, muscle-sparing vs posterolateral thoracotomy. *Chest* 2005; 128; 2664-2670.
180. Oertel B, Kettner M, Scholich K, Renné C, Roskam B, Geisslinger G, Schmidt P, Lötsch J. A common human micro-opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *J Biol Chem* 2009; 284: 6530-6535.
181. Oertel B, Schmidt R, Schneider A, Geisslinger G, Lötsch J. The mu-opioid receptor gene polymorphism 118A>G depletes alfentanil-induced analgesia and protects against respiratory depression in homozygous carriers. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 625-636.
182. Ohtani M, Kotaki H, Nishitatenno K, Sawada Y, Iga T. Kinetics of respiratory depression in rats, induced by buprenorphine and its metabolite, norbuprenorphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 428-433.
183. Olive M, Anton B, Micevych P, Evans C, Maidment NT. Presynaptic versus postsynaptic localization of mu and delta opioid

- receptors in dorsal and ventral striatopallidal pathways. *J Neurosci* 1997;17:7471-7479.
184. Omura T, Sato R. The Carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. *J Biol Chem* 1964; 239: 2370-2378.
185. Pan L, Xu J, Yu R, Xu M, Pan Y, Pasternak GW. Identification and characterization of six new alternatively spliced variants of the human mu opioid receptor gene, Oprm. *Neuroscience* 2005; 133: 209-220.
186. Pan Y, Xu J, Mahurter L, Xu M, Gilbert A, Pasternak G. Identification and characterization of two new human mu opioid receptor splice variants, hMOR-1O and hMOR-1X. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301:1057-1061.
187. Peyrière H, Tatem L, Bories C, Pageaux GP, Blayac JP, Larrey D. Hepatitis after intravenous injection of sublingual buprenorphine in acute hepatitis C carriers: report of two cases of disappearance of viral replication after acute hepatitis. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 973-977.
188. Picard N, Cresteil T, Djebli N, Marquet P. In vitro metabolism study of buprenorphine: evidence for new metabolic pathways. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 689-695.
189. Pickel V, Colago E. Presence of mu-opioid receptors in targets of efferent projections from the central nucleus of the amygdala to the nucleus of the solitary tract. *Synapse* 1999; 33:141-152.
190. Poisson-Salomon A, Brasseur L, Lory C, Chauvin M, Durieux P. Audit de la prise en charge de la douleur postopératoire dans un groupe hospitalo-universitaire. *Nouvelle Presse Med* 1996; 25: 1013-1017.
191. Puig M, Montes A, Marrgat J. Management of postoperative pain in Spain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 4: 465-470.
192. Radbruch L. Buprenorphine TDS: use in daily practice, benefits for patients. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 133:19-22.
193. Richards M, Sadée W. In vivo opiate receptor binding of oripavines to mu, delta, and kappa sites in rats brain as determined by an ex vivo labeling method. *Eur J Pharmacol* 1985; 114: 343-353.
194. Riedy M, Wang J, Miller A, Buckler A, Hall J, Guida M. Genomic organization of the UGT2b gene cluster on human chromosome 4q13. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 251-260.
195. Ritschel W, Hussain A. The principles of permeation of substances across the skin. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1988; 10: 39-56.
196. Riviere J, Papich M. Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 50: 175-203.
197. Robertson D, Laing A. Intravenous buprenorphine (Temgesic): use following fentanyl analgesic anaesthesia. *Clin Trials J* 1980; 17: 51-55.

198. Robinson S, Wallace M. Effect of perinatal buprenorphine exposure on development in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 797-804.
199. Rodney J, Landreneau R, Pigula F, Luketich J, Keenan R, Bartley S, et al. Acute and chronic morbidity differences between muscle-sparing and standard lateral thoracotomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1346-1351.
200. Rosenfeldt F, Houston B, Thompson D, Naqui N, Malcolm A, Williams B, et al. Haemodynamic effects of buprenorphine after heart surgery. *BMJ* 1978, 2: 1602-1603.
201. Rouguieg K, Picard N, Sauvage F, Gaudier J, Marquet P. Contribution of the different UDP Glucuronosyltransferase (UGT) isoforms to buprenorphine and norbuprenorphine metabolism and relationship with the main UGT polymorphisms in a bank of human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2010; 38:40-45.
202. Rull M, Puig R. Manejo de buprenorfina transdérmica en pacientes que no han usado previamente opioides. *Rev Soc Esp Dolor* 2006; 13:108-113.
203. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2: 14-18.
204. Sacerdote P, Franchi S, Gerra G, Leccese V, Panerai A, Somaini L. Buprenorphine and methadone maintenance treatment of heroin addicts preserves immune function. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 606-613.
205. Sadée W, Rosenbaum J, Herz A. Buprenorphine: differential interaction with opiate receptor subtypes in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 223: 157-162.
206. Sailaja K, Vishnupriya S, Surekha D, Nageswara D, Raghunadha D. Association of CYP2D6*4 polymorphism with chronic myeloid leukemia. *JMSR* 2007; 1: 43-46.
207. Saito K, Moriya H, Sawaguchi T, Hayakawa T, Nakahara S, Goto A, et al. Haplotype analysis of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 gene (UGT2B7) polymorphisms in healthy Japanese subjects. *Clin Biochem* 2006; 39: 303-308.
208. Salomäki T, Hokajärvi T, Ranta P, Alahuhta S. Improving the quality of postoperative pain relief. *Eur J Pain* 2000; 4: 367-372.
209. Sánchez E, Bigbee J, Fobbs W, Robinson S, Sato-bigbee C. Opioid addiction and pregnancy: Perinatal exposure to buprenorphine affects myelination in the developing brain. *Glia* 2008; 56: 1017-1027.
210. Sanz J. Analgesia por vía transdérmica. *Rev. Cáncer* 2003; 17: 129-132.
211. Sastre J. Bloqueos paravertebral, intercostal e interpleural. En: Granell M. Actualización sobre anestesiología y reanimación en cirugía torácica. Valencia: Editor Manuel Granell Gil 2005; 217-223.
212. Sata F, Sapone A, Elizondo G, Stocker P, Miller VP, Zheng W, Raunio H, Crespi CL, Gonzalez FJ. CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7

- and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:48-56.
214. Sawyer M, Innocenti F, Das S, Cheng C, Ramirez J, Pantle-Fisher F, et al. A pharmacogenetic study of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 in patients receiving morphine. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 566-574.
215. Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic polymorphism of the human MDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 285-307.
216. Shabalina S, Zaykin D, Gris P, Ogurtsov A, Gauthier J, Shibata K, et al. Expansion of the human mu-opioid receptor gene architecture: novel functional variants. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 1037-1051.
217. Shaw G, Falk R, Frame J, Weiffenbach B, Nesbitt J, Pass H, et al. Genetic polymorphism of CYP2D6 and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 215-219.
218. Sherry S, Ward M, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski E, Sirotkin K. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: 308-311.
219. Sindrup S, Brøsen K. The pharmacogenetics of codeine hypoanalgesia. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 335-346.
220. Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med.* 2006; 20 (Suppl 1): 25-30.
221. Sittl R. Buprenorphine transdermal patch: clinical expert report. Germany: Grünenthal GmbH, 2000.
222. Sittl R, Likar R. Analgesic efficacy and safety of buprenorphine TDS in patients with chronic cancer and non-malignant pain. Germany: Grünenthal GmbH, 2000.
223. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequate controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003; 25: 150-168.
224. Sittl R, Likar R, Poulsen B. Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2005; 27: 225-237.
225. Slanar O, Nobilis M, Kvetina J, Mikoviny R, Zima T, Idle JR, et al. Miotic action of tramadol is determined by CYP2D6 genotype. *Physiol Res* 2007; 56: 129-136.
226. Smith M, Watt J, Cramond T. Morphine-3-glucuronide - a potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sci* 1990; 47: 579-585.
227. Smith R, Doyle G, Han A, Crowley J, Oslin D, Patkar A, et al. Novel exonic mu-opioid receptor gene (OPRM1) polymorphisms not associated with opioid dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005 ;133B:105-109.
229. Soler E, Faus M, Montaner M, Morales F, Martínez-Pons V. Identificación de los factores que influyen en el dolor postoperatorio. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*

- 2001; 48:163-170.
229. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Clin Ther* 2004; 26:1808-1820.
230. Ständer S, Gunzer M, Metze D, Luger T, Steinhoff M. Localization of muopioid receptor 1A on sensory nerve fibers in human skin. *Regul Pept* 2002; 110: 75-83.
231. Stinchcomb A, Paliwal A, Dua R, Imoto H, Woodard R, Flynn G. Permeation of buprenorphine and its 3-alkyl-ester prodrugs through human skin. *Pharm Res* 1996; 13: 1519-1523.
232. Stingl J, Parmar S, Huber-Wechselberger A, Kainz A, Renner W, Seeringer A, et al. Impact of CYP2D6*4 genotype on progression free survival in tamoxifen breast cancer treatment. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2535-2542.
233. Stockley I. *Interacciones farmacológicas*. Barcelona: Pharma Editores, S.L 2004; 1-12.
234. Tabarés B, Frias J. *Farmacogenética: hacia una terapia personalizada más segura y eficiente*. Llano J, Ullastres C. Madrid: Genoma España 2004; 55-80.
235. Takahashi H, Kashima T, Nomoto S, et al. Comparisons between in-vitro and in-vivo metabolism of (S)-warfarin: catalytic activities of cDNA-expressed CYP2C9, its Leu359 variant and their mixture versus unbound clearance in patients with the corresponding CYP2C9 genotypes. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 365-373.
236. Takeda S, Kitajima Y, Ishii Y, Nishimura Y, Mackenzie PI, Oguri K, Yamada H. Inhibition of UDP-glucuronosyltransferase 2b7-catalyzed morphine glucuronidation by ketoconazole: dual mechanisms involving a novel noncompetitive mode. *Drug Metab Dispos* 2006; 34:1277-1282.
237. Tanowitz M, Hislop J, von Zastrow M. Alternative splicing determines the post-endocytic sorting fate of G-protein-coupled receptors. *J Biol Chem* 2008; 283: 35614-35621.
238. Thammakumpee G, Sumpatanukule P. Noncardiogenic pulmonary edema induced by sublingual buprenorphine. *Chest* 1994; 106: 306-308.
239. Thavaneswaran P, Rudkin G, Cooter R, Moyes D, Perera C, Maddern G. Paravertebral Block for Anesthesia: A Systematic Review. *Anesth Analg* 2010; 110: 1740-1744;
240. Thompson S, Koszdin K, Bernards C. Opiate-induced analgesia is increased and prolonged in mice lacking P-glycoprotein. *Anesthesiology* 2000; 92: 1392-1399.
241. Tighe K, Webb A, Hobbs G. Persistently high plasma morphine-6 glucuronide levels despite decreased hourly patient-controlled analgesia morphine use after single-dose diclofenac: potential for opioid-related toxicity. *Anesth Analg* 1999; 88:1137-1142.
242. Torres L. *Uso, indicaciones y experiencia con buprenorfina en parche transdérmico*

- co. *Dolor* 2003; 18:109-114.
243. Tukey R, Strassburg C. Human UDP-glucuronosyltransferases: Metabolism, expression, disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 581-616.
244. Tyers M. A classification of opiate receptors that mediate antinociception in animals. *Br J Pharmacol* 1980; 69: 503-512.
245. Uhl GR, Sora I, Wang Z. The mu opiate receptor as a candidate gene for pain: polymorphisms, variations in expression, nociception, and opiate responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7752-7755.
246. Umehara K, Shimokawa Y, Miyamoto G. Inhibition of human drug metabolizing cytochrome P450 by buprenorphine. *Biol Pharm Bull* 2002;25:682-685.
247. ζ Unigene database, 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/UniGene/cluster.cgi?UGID=131217&TAXID=9606&SEARCH=OPRM1>.
248. Vadivelu N, Hines R. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging* 2008;3: 421-430.
249. Vadivelu N, Anwar M. Buprenorphine in postoperative pain management. *Anesthesiology Clin* 2010; 28: 601-609.
250. van Dorp E., Yassen A, Sarton E, Romberg R, Olofsen E, Teppema L, et al. Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 2006; 105:51-57.
251. van Loveren, Gianotten N, Hendriksen C, Schuurman H, Van Der Laan J. Assessment of immunotoxicity of buprenorphine. *Lab Anim* 1994; 28: 355-363.
252. Varrassi G, Marinangeli F, Ciccozzi A, Iovinelli G, Facchetti G, Ciccone A.. Intra-articular buprenorphine after knee arthroscopy. A randomised, prospective, double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 51-55.
253. Vielvoye-Kerkmeier A. Long-term treatment with buprenorphine TDS in patients with chronic pain. *Eur J Palliat Care* 2003; 10 (1 Suppl.): 17-19.
254. Villamizar N, Darrabie M, Burfeind W, Petersen R, Onaitis M, Toloza E, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 419-425.
255. Violon A, Giurgea D. Familial models for chronic pain. *Pain* 1984;18:199-203.
256. Wahlström A, Lenhammar L, Ask B, Rane A. Tricyclic antidepressants inhibit opioid receptor binding in human brain and hepatic morphine glucuronidation. *Pharmacol Toxicol* 1994; 75: 23-27.
257. Walsh S, Preston K, Stitzer M, Cone E, Bigelow G. Clinical pharmacology of buprenorphine: Ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 569-580.
258. Walter C, Lötsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment. *Pain* 2009; 146: 270-275.
259. Wandel C, Witte J, Hall J, Stein C, Wood A, Wilkinson G. CYP3A activity in African American and European American men:

- population differences and functional effect of the CYP3A4*1B5'-promoter region polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 82-91.
259. Wang J, Charboneau R, Balasubramanian S, Barke R, Loh H, Roy S, The immunosuppressive effects of chronic morphine treatment are partially dependent on corticosterone and mediated by the μ -opioid receptor morphine treatment are partially dependent on corticosterone and mediated by the μ -opioid receptor. *Leukoc Biol* 2002; 71: 782-790.
260. Wang J, Barke R, Charboneau R, Roy S. Morphine impairs host innate immune response and increases susceptibility to *Streptococcus pneumoniae* lung infection. *J Immunol* 2005; 174: 426-434.
261. Wang T, Chang H, Hung C, Tseng Y. Morphine preconditioning attenuates neutrophil activation in rat models of myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 557-63.
262. Wester R, Noonan P, Smeach S, Kosobud L. Pharmacokinetics and bioavailability of intravenous and topical nitroglycerin in the rhesus monkey: estimate of percutaneous first-pass metabolism. *J Pharm Sci* 1983; 72: 745-748.
265. Witjes W, Crul B, Vollaard E, et al. Application of sublingual buprenorphine in combination with naproxen or paracetamol for post-operative pain relief in cholecystectomy patients in a double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 323-327.
266. Wolf C, Smith C, Gough A, Moss J, Vallis K, Howard G, et al. Relationship between the debrisoquine hydroxylase polymorphism and cancer susceptibility. *Carcinogenesis*. 1992; 13: 1035-1038.
267. Yeager M, Colacchio T. Effect of morphine on growth of metastatic colon cancer in vivo. *Arch Surg* 1991; 126: 454-456.
268. Yuferov V, Fussell D, LaForge K, Nielsen D, Gordon D, Ho A et al. Redefinition of the human kappa opioid receptor gene (OPRK1) structure and association of haplotypes with opiate addiction. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 793-804.
269. Zaki P, Keith D, Brine G, Carroll F, Evans C. Ligand-induced changes in surface μ -opioid receptor number: relationship to G protein activation? *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 1127-1134.
270. Zaragoza F, Landa I, Larrainzar R, Moñino P, de la Torre R. Dolor postoperatorio en España. Primer documento de consenso. Madrid 2005: AEC, GEDOS, SEDAR y SED: 1-45.
271. Zhang W, Chang YZ, Kan QC, Zhang LR, Li ZS, Lu H, et al. CYP3A4*1G genetic polymorphism influences CYP3A activity and response to fentanyl in Chinese gynecologic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 61-66.
272. Zhang W, Ramamoorthy Y, Tyndale RF. Interaction of buprenorphine and its metabolite norbuprenorphine with cytochromes P450 in vitro. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 768-772.

273. Zhang Y, Wang D, Johnson AD, Papp AC, Sadée W. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *J Biol Chem* 2005; 280: 32618-32624.

9. ANEXOS

9.1. AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

**HOSPITAL
UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA**
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación Clínica
Teléfono y Fax: 923 29 13 58



**EL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE SALAMANCA,**

INFORMA:

Que el Proyecto Tesis Doctoral presentado por la Doctorando, D JOSÉ ALFONSO SASTRE RINCÓN, del Servicio de Anestesiología y Reanimación, del Hospital Universitario de Salamanca y dirigido por el Dr. Clemente Muriel Villoria,

Titulado: "Influencia genética en la respuesta analgésica a la buprenorfina tras cirugía torácica".

CUMPLE LAS NORMAS DE BUENA PRACTICA CLINICA, exigida en la legislación referente y SE AJUSTA A LAS NORMAS DEONTOLOGICAS establecidas para tales casos.

Y para que conste lo firma en Salamanca con fecha ocho de junio de dos mil cuatro.



EL SECRETARIO

Fdo.: Dr. Ricardo Tostado Menéndez

9.2. HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

TÍTULO DEL ESTUDIO: INFLUENCIA DEL GENOTIPO EN LA RESPUESTA ANALGÉSICA A LA BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA TRAS CIRUGÍA TORÁCICA

Yo,
(Nombre y apellidos del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información tanto oral como escrita sobre el estudio por el investigador principal, Don José Alfonso Sastre Rincón.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- cuando quiera
- sin tener que dar explicaciones
- sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

.....

.....

Fecha:

9.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

INFLUENCIA DEL GENOTIPO EN LA RESPUESTA ANALGÉSICA A LA BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA TRAS CIRUGÍA TORÁCICA

Se le propone la participación en un estudio dirigido por el Dr. José Alfonso Sastre Rincón, que se llevará a cabo en 100 pacientes que al igual que usted, van a ser sometidos a una intervención quirúrgica por motivos no relacionados con el estudio.

1. OBJETIVO

Usted va a ser sometido a una intervención quirúrgica en la que se va a practicar una incisión en el tórax (toracotomía). Es habitual que tras la intervención un alto porcentaje de pacientes presenten dolor de intensidad moderada o severa. Para tratar este dolor nosotros adoptamos distintas estrategias, como son:

El cirujano le realizará una incisión del menor tamaño que permita una cirugía segura.

Analgesia por un catéter epidural.

Analgesia intravenosa

Analgesia por boca

Analgesia a través de la piel (buprenorfina transdérmica)

Todos estos métodos se irán administrando en distintos momentos tras la cirugía. La asociación de varios métodos analgésicos permite reducir las complicaciones debidas a los mismos y asegurar un mejor control del dolor.

En otros estudios similares al que estamos realizando se ha visto que la eficacia de algunos de los analgésicos que estamos utilizando con usted puede variar según la genética de cada paciente.

El objetivo de este estudio es valorar como las diferencias genéticas entre los distintos pacientes pueden modificar la eficacia de los tratamientos analgésicos.

2. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio comenzará el día que ingrese en el hospital y finalizará el sexto día tras la intervención o al ser dado de alta en el hospital.

Una vez superada la revisión física y las pruebas necesarias para su intervención, su médico le explicará las condiciones del estudio. Si usted accede a participar en el estudio, se le pedirá que firme un formulario de consentimiento y se le asignará un número para codificar sus datos, de tal forma que nadie tendrá acceso directo a sus datos.

Después de la operación, se le evaluará el dolor en distintas ocasiones. Cuando regrese a la planta se le entregará un cuaderno de recogida de datos que usted deberá rellenar según la intensidad de su dolor. También se le realizará una extracción de una mínima cantidad de sangre para realizar la determinación genética del estudio. No se le realizará ningún pinchazo con motivo del estudio, puesto que usted tendrá una cánula intravenosa con motivo de la intervención.

9.3. HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (2º parte)

3. EFECTOS SECUNDARIOS

Los más frecuentes son mareos, náuseas, vómitos, somnolencia, enrojecimiento y prurito de la piel. Muy raramente pueden aparecer sedación excesiva y depresión respiratoria.

4. INCOMODIDADES DEL ESTUDIO

Si usted decide participar en el estudio, no se someterá a ninguna otra medida terapéutica o diagnóstica a las que habitualmente se practican en este tipo de intervenciones quirúrgicas, salvo la realización de un análisis de sangre y una serie de preguntas para medir su dolor. A partir del día siguiente a la cirugía se le pedirá que marque unas rayas en un cuaderno para medir su dolor.

5. BENEFICIOS

El beneficio de su participación en el estudio consistirá en un mejor conocimiento del tratamiento del dolor postoperatorio. La información obtenida puede ser de gran interés para identificar en un futuro que pacientes tendrán mejor alivio del dolor con los analgésicos y cuales lo harán peor y requerirán mayor cantidad de los mismos.

6. RETIRADA DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Si usted decide colaborar, en cualquier momento y por cualquier motivo podrá abandonar el estudio sin necesidad de justificación ninguna. Sólo deberá comunicar su decisión al médico que le atiende, sin que ello afecte a su relación futura ni a los cuidados recibidos.

Si usted no nota un alivio suficiente del dolor, se le podrán administrar los medicamentos adicionales que precise para tratarlo.

El médico puede retirarle del estudio en cualquier momento si lo considera oportuno para su salud.

7. PREGUNTAS Y PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS

Todas las preguntas relativas al estudio, puede dirigir las al médico investigador en el momento que usted considere oportuno.

8. CONFIDENCIALIDAD

En todo momento se respetará su anonimato y confidencialidad. Los datos médicos recogidos en este estudio podrán ser publicados por el investigador en alguna revista médica, con el fin de dar a conocer la información científica obtenida, aunque nunca utilizará su nombre ni señas que puedan identificarle. Respecto a sus datos personales, estos serán tratados conforme a lo especificado en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter personal. Salvo que sea requerido por ley, únicamente su médico o colaboradores, el Comité Ético de investigación clínica y el Ministerio de Sanidad y Consumo (Agencia Española del Medicamento), podrán acceder a su identidad, siempre de forma completamente profesional y con la ayuda del médico investigador.

Aunque decida no participar en el estudio, deseamos agradecerle su interés

9.4. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS DEMOGRÁFICOS

Fecha	
-------	--

Número de caso	
----------------	--

Nombre y apellidos	
--------------------	--

Clave del caso	
----------------	--

Número de historia clínica	
----------------------------	--

Teléfono de contacto	
----------------------	--

Edad	
------	--

Sexo	Hombre		Mujer	
------	--------	--	-------	--

Peso en kg	
------------	--

Altura en cm	
--------------	--

Superficie corporal	
---------------------	--

ASA	I		II		III	
-----	---	--	----	--	-----	--

DATOS CLÍNICOS

Tipo de toracotomía	Axilar		Posterior	
---------------------	--------	--	-----------	--

Tipo de cirugía	
-----------------	--

Fecha de cirugía	
------------------	--

Cirugías previas	Si		No	
------------------	----	--	----	--

Fentanilo intraoperatorio en microgramos	
--	--

Presión arterial preoperatoria		FC	
--------------------------------	--	----	--

9.4. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS (2ª parte)

DATOS A RELLENAR EN UNIDAD DE REANIMACIÓN

Día													
Horas	Llegada URPA	1	2	6	12	24	36	48	60	72	4º día	5º día	6º día
EVA REPOSO													
EVA TOS/ MOVIMIENTO													
EVA ALZAR BRAZO													
ENFERMERA													
MÉDICO DE GUARDIA													
PAS													
PAD													
FC													
SEDACIÓN													

Los datos se consignarán desde la llegada del paciente a la Unidad de Reanimación hasta el momento de salida del paciente.

EFFECTOS SECUNDARIOS/ REACCIONES ADVERSAS A LA BUPRENORFINA EN URPA (Marcar con una X lo que corresponda)

	Nº		Nº
Náuseas		Sudación	
Vómitos		Retención urinaria	
Mareo		Enrojecimiento en la zona de aplicación	
Sedación		Prurito en zona de aplicación	
Cefalea		Necesidad de mediación antiemética de rescate	
Estreñimiento		Abandono del tratamiento	
Somnolencia		Disnea	

Complicaciones clínicas en URPA (consignar lo que proceda)	
---	--

Estancia en Reanimación en horas	
----------------------------------	--

Consumo de cloruro mórfico en URPA en mg	
--	--

DURANTE LA ESTANCIA EN URPA SE EXTRAERÁ SANGRE EN DOS TUBO MORADOS Y UNO DE BIOQUÍMICA QUE SE DEJARÁN EN UNA GRADILLA EN LA NEVERA HASTA SU RECOGIDA. SE IDENTIFICARÁ LA MUESTRA CON LA CLAVE QUE FIGURA EN LA PRIMERA PÁGINA DEL PROTOCOLO. DURANTE LA ESTANCIA EN REANIMACIÓN SÓLO SE EMPLARÁ CLORURO MÓRFICO COMO MEDICACIÓN DE RESCATE.

9.4. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS (3ª parte))

A RELLENAR EN PLANTA

Día													
Horas	Llegada URPA	1	2	6	12	24	36	48	60	72	4º día	5º día	6º día
EVA REPOSO													
EVA TOS/ MOVIMIENTO													
EVA ALZAR BRAZO													
ENFERMERA													
MÉDICO DE GUARDIA													
PAS													
PAD													
FC													
SEDACIÓN													

EFFECTOS SECUNDARIOS/ REACCIONES ADVERSAS A LA BUPRENORFINA EN PLANTA

(Marcar con una X lo que corresponda y nº de episodios)

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Náuseas							
Vómitos							
Mareo							
Somnolencia							
Sedación							
Cefalea							
Estreñimiento							
Sudación							
Retención urinaria							
Enrojecimiento en la zona de aplicación							
Prurito en zona de aplicación							
Necesidad de mediación anti-emética de rescate							
Abandono del tratamiento							
Disnea							

9.4. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS (4ª parte)

Complicaciones clínicas en planta (consignar lo que proceda)	

Estancia hospitalaria en días		VEMS PRE	
		VEMS 1 DÍA	
Consumo de morfíco en planta		VEMS 2 DIA	
Día de retirada del catéter		VEMS 3 DIA	

ENCUESTA DE SATISFACCIÓN

Al final del tratamiento se realizará la siguiente encuesta al paciente:

¿Recuerda haber tenido en algún momento dolores muy intensos tras la cirugía?

Si		No	
----	--	----	--

A lo largo de estos días hemos tratado su dolor con varios fármacos. Valore de 1 a 5 la calidad del tratamiento del dolor que hemos realizado:

Muy mal tratamiento	
Mal tratamiento	
Regular tratamiento	
Buen tratamiento	
Muy buen tratamiento	

Si tuviera que volverse a operar otra vez, ¿escogería el mismo tratamiento?

Si		No	
----	--	----	--

