

EDITORIAL

Genética y dolor: aproximación e implicaciones en la práctica clínica

Genetics and pain: approach and implications in clinical practice



Los avances de la genética en las últimas décadas han sido espectaculares. Sus implicaciones en la medicina han sido tan relevantes que el médico de familia no puede permanecer ajeno a ellas. El carácter transversal y generalista de nuestra especialidad, así como el papel de puerta de entrada y eje del sistema sanitario, nos obligan a plantearnos el tipo de relación que debemos mantener con todas las áreas de conocimiento de la medicina y, por supuesto, también con la genética ¹.

En el área del dolor, los estudios genéticos han revelado que la nocicepción, los síndromes de dolor crónico y los tratamientos analgésicos tienen relación con determinados rasgos hereditarios. El conocimiento relativo a este campo sigue ampliándose. A continuación, resumimos diversas cuestiones genéticas que afectan a la gestión del dolor, incluidos la actividad enzimática, la adicción, el comportamiento, las mutaciones, las canalopatías y los trastornos de dolor hereditarios específicos.

La mayoría de las pruebas genéticas disponibles en la actualidad se centran en el metabolismo de los fármacos y en la respuesta al dolor. Un sistema ampliamente descrito se refiere al metabolismo de los opioides por parte de la familia de las isoenzimas del citocromo P450. Existen variaciones interpersonales cuantitativas y cualitativas de esta cohorte de isoenzimas, que pueden dar lugar a resultados clínicos muy distintos durante el tratamiento con opioides ².

Un ejemplo clásico es la forma en que el CYP2D6 metaboliza la codeína, un profármaco analgésicamente inactivo, para convertirla en morfina mediante O-desmetilación ³. Aproximadamente entre el 7% y el 10% de los caucásicos, el 1% de los asiáticos y el 1,4% de los afroamericanos tienen una deficiencia de CYP2D6 que hace que el fármaco sea ineficaz ³. Algunos pacientes, entre ellos hasta un 10% de los afroamericanos, tienen una variante genotípica de metabolismo ultrarrápido que aumenta la tasa de conversión a morfina, lo cual da lugar a niveles supratrapéuticos

del fármaco que tienen efectos adversos, incluida la muerte ⁴. Es evidente que esta variabilidad hereditaria en la actividad enzimática puede tener implicaciones directamente traducibles a la práctica clínica y ha llevado a que se evite utilizar estos fármacos en las poblaciones pediátricas tras notificarse un cierto número de muertes relacionadas con ella ⁵.

Otros ejemplos incluyen el gen OPRM1 del receptor opioide μ . Este receptor tiene un polimorfismo que se ha identificado en pacientes oncológicos llamado A118G, que cuenta con tres genotipos (AA, AG, GG). Los pacientes que reciben quimioterapia con oxaliplatino y tratamiento concomitante con tramadol presentan distintos resultados analgésicos según el genotipo de los alelos. El alelo G es el responsable del cambio en los aminoácidos de la asparagina al ácido aspártico en el terminal N del receptor opioide μ , que puede alterar la unión y/o la respuesta a los sustratos ⁶⁻⁷. La presencia del alelo G dio lugar a que hicieran falta dosis elevadas y se obtuvieran mayores puntuaciones de dolor que en los genotipos AA. Se han encontrado frecuencias elevadas de las variantes del alelo G A118G en personas dependientes de los opioides de origen hispano ⁶ y sueco ⁸.

También se ha determinado que el comportamiento adictivo tiene una fuerte relación genética, de forma que hasta el 43% de los casos de abuso de sustancias se deben a factores genéticos que son exclusivos del metabolismo de los opioides ⁹. El receptor dopaminérgico ha sido un objetivo de estudio muy activo. El polimorfismo del receptor dopaminérgico D2 (DRD2) está asociado con el comportamiento adictivo; el gen DRD2 TaqI RLFP A (rs1800497) se ha estudiado en pacientes con un trastorno por consumo de opioides frente a grupos controles. Los pacientes con alelos A1A1 o A1A2 consumían el doble de heroína que quienes no tenían el alelo A1 ¹⁰. Este alelo está presente en el 19% de los caucásicos con dependencia de los opioides, en comparación con el 4,6% de quienes no tienen antecedentes de abuso de sustancias ¹¹. Los receptores dopaminérgicos D3 están pre-

sentos en el centro de recompensas y refuerzos del núcleo accumbens. Los pacientes con dependencia de los opioides que obtienen puntuaciones elevadas en la búsqueda de sensaciones tienen más probabilidades de ser homocigotos para el alelo DRD3 en comparación con los pacientes que obtienen puntuaciones menores ¹².

Esta conexión entre los tratamientos analgésicos y determinados rasgos hereditarios está en línea con lo que actualmente se conoce como medicina personalizada ¹³. Así, el proyecto de Implementación Clínica de la Medicina Personalizada en los Servicios de Salud, conocido como programa MedeA, facilitará la prescripción farmacológica individualizada centrada en el paciente. Este proyecto, en el cual SEMERGEN juega un papel importante, nos puede permitir optimizar el uso de medicamentos y poner la farmacogenética en Atención Primaria a la vanguardia en el ámbito internacional con un proyecto conjunto en nuestro país. La innovación consiste en promover la prescripción farmacológica individualizada, centrada en el paciente. Para ello, además del análisis genético, deben integrarse otros datos relevantes de la respuesta a fármacos (antecedentes, datos analíticos y otros factores relevantes). Este conjunto de información debe servir para generar herramientas de las tecnologías de la información y la comunicación (TICs) de apoyo que permita apoyar la toma de decisión en la prescripción farmacológica individual. El proyecto generará un sistema de prescripción personalizada que incluya información del paciente para ser interpretada en un algoritmo de decisión, que ofrecerá la mejor propuesta entre las posibles. Adicionalmente se pretende aplicar este sistema al proceso de investigación clínica (ensayos clínicos), lo que permitirá generar una estrategia de selección individualizada, evitando así riesgos innecesarios y aumentando la eficacia de los estudios ¹⁴.

Existen otras vías genéticas no relacionadas con los opioides que están implicadas en los síndromes de dolor agudo y crónico. Un campo en el que se están ampliando conocimientos es el relativo a las canalopatías. Este término se refiere a un grupo amplio de más de 30 afecciones heterogéneas que comparten como causa originaria los defectos genéticos en la función del canal iónico. Estos defectos pueden ser heredados (es decir, mutaciones hereditarias en los genes que codifican las propias proteínas de los canales) o adquiridos (mutaciones *de novo*, efectos farmacológicos/tóxicos o fenómenos autoinmunes). Algunos ejemplos con frecuencia reconocibles que no están relacionados con el dolor son la fibrosis quística (canal de Cl⁻ CFTR), los síndromes del QT largo de tipos 1 y 2 (canal de K⁺ retardado), el síndrome del QT largo de tipo 3 (canal de Na⁺), la epilepsia (canal de Ca⁺⁺ dependiente del voltaje) y la diabetes mellitus (canal de K⁺ sensible al ATP) ¹⁵.

La presencia de numerosas zonas con mutaciones puede dar lugar a un fenotipo final o un estado de enfermedad parecidos. Por ejemplo, la fibrosis quística es una enfermedad que puede estar causada por cualquier mutación de las más de 1000 variantes descritas en el gen CFTR. Estas mutaciones pueden ser tan pequeñas como un polimorfismo puntual o de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés *Single Nucleotide Polymorphism*) en el que el código genético presenta una sustitución de un único par de bases en un punto específico del genoma. Entonces ese par de bases

puede tener un efecto posterior sobre la expresión genética, incluidos los defectos cualitativos y cuantitativos de los complejos proteínicos resultantes. Los SNP que aparecen juntos con una gran frecuencia a menudo se denominan como un haplotipo concreto. Los haplotipos ayudan a identificar otras zonas con polimorfismos en el mismo cromosoma y están implicados en la patogenia de determinados trastornos genéticamente relacionados. Existen más de 400 genes que codifican los canales iónicos humanos y pueden darse una cantidad casi interminable de permutaciones de mutaciones.

Se ha demostrado que los SNP en diversos genes afectan a la sensación de dolor, ya sea disminuyendo o aumentando la percepción del dolor. Varios canales iónicos están implicados en muchos aspectos de la modulación, transmisión y transducción de las señales de dolor. Los haplotipos de los genes de canal iónico SCN9A (canal de sodio), CACNA2D3 (canal de calcio), KCNS1 (canal de potasio), CACNG2 (canal de calcio) y P2RX7 (receptor ionotrópico regulado por el ATP) se han relacionado con una sensación postoperatoria alterada del dolor ¹⁶. La enzima catecol-*O*-metiltransferasa es la responsable de degradar las sustancias adrenérgicas y dopaminérgicas; los SNP y los haplotipos de actividad reducida de catecol-*O*-metiltransferasa se asocian a una mayor sensibilidad al dolor ¹⁷. De forma parecida, los haplotipos de guanosina trifosfato ciclohidrolasa están asociados a un menor dolor oncológico y no oncológico (relacionado con la laminectomía) ¹⁸. El comportamiento de catastrofización del dolor, que se caracteriza por niveles elevados de ansiedad, vulnerabilidad y negatividad, se ha relacionado con la presencia de un alelo corto en la región del promotor de 5-HTTLPR, un gen del transportador de la serotonina ¹⁹.

El canal iónico de sodio dependiente del voltaje Nav1.7 (codificado por SCN9A) está implicado en afecciones dolorosas e indoloras ¹⁶. Este subtipo de canal de sodio se expresa de forma selectiva en las neuronas sensoriales y autonómicas. Las mutaciones que inactivan el gen SCN9A pueden dar lugar a una insensibilidad congénita al dolor y a una neuropatía sensorial y autonómica hereditaria de tipo IID ¹⁶. Las mutaciones de ganancia de función en este gen provocan síndromes como la eritromelalgia hereditaria, el trastorno del dolor extremo paroxístico (dolor rectal familiar) y la neuropatía de fibras pequeñas ¹⁶. Otros subtipos de canales de sodio dependientes del voltaje también se han relacionado con trastornos del dolor, incluido Nav1.8 (SCN10A) con la neuropatía de fibras pequeñas y Nav1.9 (SCN11A) con la insensibilidad congénita al dolor ¹⁶.

En resumen, existen importantes implicaciones respecto a la experiencia del dolor y los resultados analgésicos de un paciente en función de su código genético. La actividad enzimática puede alterar de forma significativa la sensación, los comportamientos adictivos y el metabolismo farmacológico, lo cual complica el panorama clínico. Los SNP y otras mutaciones en los genes de los canales iónicos pueden provocar canalopatías que alteren profundamente la manera en que un paciente experimenta un estímulo nociceptivo y responde ante él. Asimismo, es posible que algunos pacientes padezcan afecciones dolorosas que estén causadas en su totalidad por una mutación genética que da lugar a una proteína de canal defectuosa. Comprender la variabilidad del metabolismo de los opioides ha influido en las prácticas

de prescripción, principalmente en el uso de la codeína en pacientes pediátricos. El uso de las pruebas genéticas en la actualidad es escaso; con vistas al futuro, el mapeo y el cribado genéticos pueden ayudar a dar una dirección para el tratamiento farmacológico y el riesgo de abuso de sustancias. Es posible que los tratamientos genéticos constituyan un medio para afectar a estos sistemas complejos e interactuar con ellos a fin de prevenir o tratar el dolor agudo y crónico.

Conflicto de intereses

Hemos tenido en cuenta las instrucciones, las responsabilidades éticas, cumplimos los requisitos de autoría y declaramos la no existencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bugarín-González R, Carracedo A. Genética y medicina de familia. *Semergen*. 2018;44:54–60.
- Richeimer SH, Lee JJ. Genetic testing in pain medicine—the future is coming. *Pract Pain Manag*. 2016;16:37–42.
- Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29:192–209.
- Cai WM, Nikoloff DM, Pan RM, de Leon J, Fanti P, Fairchild M, et al. CYP2D6 genetic variation in healthy adults and psychiatric African-American subjects: implications for clinical practice and genetic testing. *Pharmacogenomics J*. 2006;6:343–50.
- Voelker R. Children's deaths linked with postsurgical codeine. *JAMA*. 2012;308:963.
- Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:9608–13.
- Boswell MV, Stauble ME, Loyd GE, Langman L, Ramey-Hartung B, Baumgartner RN, et al. The role of hydromorphone and OPRM1 in postoperative pain relief with hydrocodone. *Pain Physician*. 2013;16:E227–35.
- Bart G, Heilig M, LaForge KS, Pollak L, Leal SM, Ott J, et al. Substantial attributable risk related to a functional mu-opioid receptor gene polymorphism in association with heroin addiction in central Sweden. *Mol Psychiatry*. 2004;9:547–9.
- Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, Doyle T, Eisen SA, Goldberg J, et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:967–72.
- Hou QF, Li SB. Potential association of DRD2 and DAT1 genetic variation with heroin dependence. *Neurosci Lett*. 2009;464:127–30.
- Lawford BR, Young RM, Noble EP, Sargent J, Rowell J, Shadforth S, et al. The D(2) dopamine receptor A(1) allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment. *Am J Med Genet*. 2000;96:592–8.
- Duaux E, Gorwood P, Griffon N, Bourdel MC, Sautel F, Sokoloff P, et al. Homozygosity at the dopamine D3 receptor gene is associated with opiate dependence. *Mol Psychiatry*. 1998;3:333–6.
- de la Figuera von Wichmann M, Martín Sánchez V. Medicina personalizada en atención primaria. *Semergen*. 2018;44:1–2.
- Proyecto Medea [Internet] [consultado 17 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.proyectomedeas.es/>.
- Demirbilek H, Galcheva S, Vuralli D, Al-Khawaga S, Hussain K. Ion Transporters. Channelopathies, and Glucose Disorders. *Int J Mol Sci*. 2019;20:2590.
- Bennett DL, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol*. 2014;13:587–99.
- Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet*. 2005;14:135–43.
- Tegeger I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, Schmidt H, et al. GTP Cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med*. 2006;12:1269–77.
- Kuhnen CM, Samanez-Larkin GR, Knutson B. Serotonergic genotypes, neuroticism, and financial choices. *PLoS One*. 2013;8:e54632.

A. Alcántara Montero^{a,c,*} y S.R. Pacheco de Vasconcelos^b
^a Centro de Salud Manuel Encinas. Consultorio de Malpartida de Cáceres, Cáceres, España

^b Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Hospital Universitario, Cáceres, España

^c Miembro del Grupo de Trabajo de Dolor y Cuidados Paliativos de SEMERGEN

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.alcantara.montero@hotmail.com
 (A. Alcántara Montero).