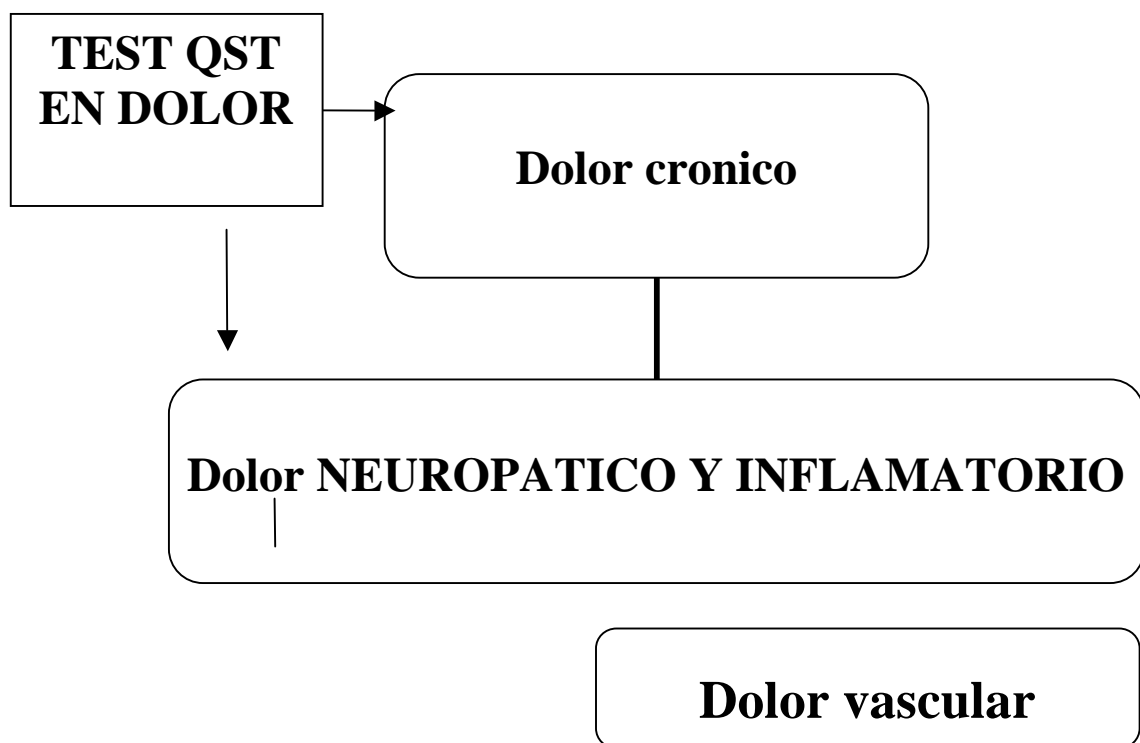


1. PROYECTOS INVESTIGACION FUNDACION GRÜNENTHAL

Proyecto “Bases genéticas del dolor”. Situación actual de los estudios de variabilidad genética y valoración del dolor (QST) en pacientes con dolor crónico.

Distribución actual de los individuos incluidos en el estudio.



PERFIL GENETICO	
PACIENTES ESTUDIADOS	1401
D. Neuropático	552
D. Inflamatorio	459
D. Vasкуляр	100
CONTROLES	400

2. PROYECTOS DESARROLLADOS O EN FASE DE DESARROLLO

- **INFLUENCIA GENETICA EN LA RESPUESTA ANALGESICA A LA BUPRENORFINA TRANSDERMICA TRAS CIRUGÍA TORACICA.**

Dr. J. Alfonso Sastre

Población a estudio: Pacientes sometidos a cirugía torácica.

Objetivos:

- Valorar la eficacia analgésica de la buprenorfina por vía transdérmica en pacientes sometidos a cirugía torácica
- Estimar la influencia del código genético de cada paciente en el grado de respuesta analgésica a la buprenorfina.
- Valorar la incidencia de los polimorfismos en los genes de los sistemas metabolizadores de la buprenorfina en nuestra población de referencia.
- Valorar si la mayor o menor incidencia de efectos adversos relacionados con la buprenorfina dependen del mayor o menor metabolismo de la misma

Reclutamiento finalizado. Número de pacientes: 87

Estudio de los genes CYP2D6, OPRM1, CYP3A4 y UGT2B7

Fin del análisis de resultados.

Preparación de la explotación de resultados.

La tesis doctoral terminada pendiente de lectura

- **PERFIL GENÉTICO DEL DOLOR EN LOS PACIENTES AFECTOS DE ISQUEMIA ARTERIAL CRÓNICA GRADO III-IV DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES Y VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE UNA PAUTA ANALGÉSICA CON BUPRENORFINA TRANSDERMICA**

Dr. F Blanco

Población a estudio: Pacientes con dolor por isquemia arterial crónica grado III-IV

Objetivos

- Analizar el perfil genético de los pacientes con dolor por isquemia arterial crónica grado III-IV
- Conocer el grado de control del dolor crónico isquémico con Buprenorfina TTS
- Evaluar la influencia que tiene el perfil genético del paciente en el control del dolor por el analgésico opioide

Se han incluido en el estudio 100 pacientes.

Terminado el reclutamiento

Se ha realizado una primera publicación de los resultados analgésico y clínicos, que ha sido aceptada para publicar en la revista **The Journal opioid management**

Se ha iniciado el estudio del perfil genético de las muestras, sin que aún no se pueda extraer conclusiones sobre la influencia del tratamiento en función de los genes implicados en cada caso

○ **ESTUDIO DE VARIABILIDAD GENETICA Y SUSCEPTIBILIDAD AL DOLOR POSTOPERATORIO EN PACIENTES DE CMA TRAS EL EMPLEO POSTOPERATORIO DE TRAMADOL (37,5 mg) - PARACETAMOL (325 mg)**

Dr. M. Sánchez Hernández

Población a estudio: pacientes potestativos de CMA de cirugía traumatológica (artroscopia), hernias inguinales, ASA I-II.

Objetivos:

- Evaluar la efectividad y la seguridad de la combinación de Paracetamol 325 mg + Tramadol 37,5 mg para el tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a CMA mediante la determinación del grado de alivio conseguido
- Estudio de las variantes alélicas de los genes implicados en la metabolización de tramadol y paracetamol en 200 individuos tratados con la combinación y análisis de la influencia de estas variantes en la respuesta al tratamiento
- Valorar el comportamiento del fármaco según el tipo de CMA y el tipo de dolor
- Valorar el impacto del tratamiento analgésico sobre la satisfacción del médico y del paciente.
- Evaluar las necesidades de medicación de rescate

Pendiente de lectura de tesis.

Finalización del trabajo enviado un artículo para su publicación parte clínica Revista Sociedad Española de Cirugía Mayor Ambulatoria (ASECMA) Aceptado para su publicación.

Pendiente lectura Tesis Doctoral.

○ **ESTUDIO DE POBLACIONES FAMILIARES ANTE RESPUESTA ANOMALA AL DOLOR**

Se han estudiado dos pacientes y la población familiar tras respuesta anómala a los analgésicos. En ambos casos fue a la morfina
Pendiente de estudio genético de familiares.

PROBLEMAS DETECTADOS EN LOS PROYECTOS DE VARIABILIDAD GENETICA Y SOLUCIONES PROPUESTAS

1. **En relación con el dolor neuropático:**

a) La diversidad de diagnósticos etiológicos incluidos en este grupo hace que los revisores de los manuscritos sometidos a publicación consideren que no se trata de un grupo homogéneo y que, por ello, los resultados no sean lo suficientemente relevantes.

b) El número total de casos se va a cercando al nivel adecuado para los estudios de asociación pero el número de controles es insuficiente.

Para evitar el primer problema se han realizado la valoración del dolor neuropático en función de diagnósticos etiológicos comunes como pueden ser dolor neuropático postlaminectomía , dolor neuropático postherpético, y DSR.

Se incorpora el método del test de percepción de umbrales de dolor conocidos como QST, (Quantitative Sensory Testing,)

3. PROYECTOS NUEVOS

Tienen dos partes una clínica y otra de implicación genética

- **CARACTERIZACIÓN DE LAS RESPUESTAS AL TEST QST EN CICATRIZ DOLOROSA POSTQUIRÚRGICA TRAS TRATAMIENTO CON LIDOCAINA TRANSCUTÁNEA**

Dr Lucio Sannorberto, Maria R.Fernandez Fraile

El dolor crónico postoperatorio definido como la cronificación del dolor agudo postoperatorio que sigue a una determinada cirugía es un objeto creciente de atención en el momento actual, por cuanto la incidencia en determinadas intervenciones oscila entre un 10 y un 50%. En la mayoría de los casos es un dolor de características neuropáticas que se superpone a la zona de la intervención, y en un alto porcentaje de casos se manifiesta como alodinia-hiperlagesia mecánica o térmicas, tanto de rango dinámico como estático, en la zona de la incisión quirúrgica, que se mantiene una vez finalizado el proceso de cicatrización normal. Los tratamientos habituales del dolor neuropático son escasamente eficaces a la hora de controlar este componente de alodinia-hiperalgesia tan habitual en este tipo de dolor. Sin embargo la alodinia-hiperlagesia asociada a la neuralgia posttherpética ha demostrado una buena respuesta al tratamiento tópico con parches de lidocaína al 5%. Existen algunos estudios que han utilizado este tratamiento en dolor postoperatorio en pacientes con cancer, con peores resultados que los publicados en neuralgia posttherpética, y también existen comunicaciones de casos clínicos aislados en los que la terapia con lidocaína transcutánea a resultado eficaz.

En el momento actual existe una tendencia a intentar dirigir la terapia del dolor neuropático en función del síntoma predominante, previa exploración cuantificada del mismo mediante test de valoración sensorial cuantitativa (QST), en un intento de terapia guiada por síntomas en el dolor neuropático. La aplicación del QST como herramienta diagnóstica consiste en la aplicación secuencial de distintos estímulos medibles para conseguir la cuantificación

individual de umbrales de dolor, permitiendo el diagnóstico de umbrales patológicos y fenómenos de hiperalgesia o alodinia cuantificables, así como la caracterización del tipo de fibra principalmente afectada en cada paciente. En la investigación en dolor neuropático el QST se ha utilizado para demostrar la eficacia de algunos fármacos en modificar la percepción del dolor, demostrando así su potencial analgésico, si bien los fármacos así estudiados son pocos, todas las sociedades científicas relacionadas con el estudio del dolor neuropático coinciden en señalar esta investigación como una vía fundamental para identificar fármacos eficaces en dolor neuropático y definir que síntomas serán tratables con cada grupo farmacológico.

En este escenario consideramos que una línea de investigación que identifique los perfiles de respuesta a una prueba diagnóstica como el QST en pacientes con cicatriz dolorosa postquirúrgica con clínica predominante de alodinia-hiperalgesia, así como la búsqueda de modificaciones en esos perfiles tras la aplicación de distintos fármacos es una línea novedosa y muy prometedora en la que invertir nuestro esfuerzo, motivo por el que hemos diseñado un ensayo clínico en dos fases secuenciales, que a continuación describimos:

FASE 1: Caracterización de la respuesta al QST en pacientes afectados de Cicatriz dolorosa postquirúrgica

Se aplicará el QST en todos los pacientes diagnosticados de cicatriz dolorosa postquirúrgica, con clínica predominante de alodinia-hiperalgesia, atendidos en nuestra unidad del dolor durante el año 2009, realizando las mediciones en la zona afectada y en la zona contralateral sana para comparar los resultados entre región sana y enferma, definiendo así las alteraciones del QST que caracterizan la cicatriz dolorosa. La validez de estos datos vendrá dada por la comparación con un grupo control de individuos sanos en los que se realizará el QST en ambos lados del cuerpo, para definir el patrón QST normal en nuestra población y documentar la no existencia de diferencias en la respuesta al QST en lados distintos del cuerpo.

FASE 2: Caracterización de la respuesta al QST en pacientes afectos de Cicatriz dolorosa postquirúrgica tratados con lidocaína transcutánea en parche.

Tras la fase 1 se aplicará tratamiento con lidocaína transcutánea en parche sobre la zona afecta, que previamente habrá sido perfectamente definida y documentada para cada uno de los fenómenos álgicos asociados a la cicatriz dolorosa. Tras un periodo de tratamiento de un mes se realizarán de nuevo tests QST en zona enferma y contralateral, que se compararán con los datos obtenidos en la fase uno, obteniendo así el perfil de modificación de la respuesta al QST atribuible al tratamiento con lidocaína transcutánea.

El objetivo de este ensayo es definir las alteraciones presentes en la cicatriz dolorosa postquirúrgica en la respuesta a un test objetivo cuantificable de valoración de dolor neuropático como el QST, además valorar la eficacia de un tratamiento ya contrastado en alodinia-hiperalgesia de otra etiología, como es la lidocaína transcutánea, en pacientes afectos de cicatriz dolorosa postquirúrgica.

○ **CARACTERIZACIÓN DE LAS RESPUESTAS AL TEST QST EN NEURALGIA POSTHERPÉTICA Y SU MODIFICACIÓN TRAS TRATAMIENTO CON LIDOCAINA TRANSCUTÁNEA**

Dr Lucio Sannorberto, Maria R. Fernandez Fraile, Teresa Lopez

El Herpes Zóster agudo (HZ) es la reactivación del virus varicela-zóster (VVZ), que se encuentra latente en los ganglios sensoriales del sistema nervioso, produciendo una erupción epidérmica, eritematosa aguda, papulovesicular, con distribución dermatómica. Esta reactivación se produce ante estados de inmunodepresión secundarios a distintas enfermedades o por la disminución de la actividad del sistema inmune asociado al envejecimiento, motivo por el que el HZ tiene su pico de incidencia a partir de la 60 década de la vida. El episodio agudo de HZ se asocia característicamente a un intenso dolor neuropático, que puede ser síntoma precursor de la erupción cutánea, inicialmente consecuencia de la afectación inflamatoria de los nervios sensoriales del dermatoma afecto.

La neuralgia postherpética (NPH) es una entidad patológica que se desarrolla como complicación de un herpes zóster agudo. Se define como el dolor que persiste en la metámera correspondiente a la erupción vesiculosa más allá de tres meses tras la curación de las lesiones cutáneas. Aparece en un 10 a 15% de los pacientes que han padecido un HZ, siendo su incidencia creciente en relación con la edad. El dolor de la NPH es un dolor de intensidad moderada-grave, altamente incapacitante, en el que se distinguen clásicamente tres componentes: un dolor continuo, profundo descrito clásicamente como quemante-urente; un dolor paroxístico recurrente, lancinante, de muy corta duración, que se repite con frecuencia arbitraria y de intensidad invalidante; alodinia térmica y mecánica e hiperalgesia en la zona metamérica afectada.

El tratamiento de la NPH es difícil, por cuanto los distintos fármacos ensayados se muestran arbitrariamente eficaces, obligando a una terapéutica basada en el ensayo –error para elegir el fármaco o la combinación de

fármacos más eficaz en cada paciente. De los distintos fármacos ensayados los que han demostrado mayor eficacia en el manejo de la NPH son: antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina); fármacos antiepilépticos de primera y segunda generación (clonazepam, carbamazepina, gabapentina, pregabalina); opioides menores (tramadol). Los anestésicos locales aplicados de forma sistémica también han demostrado eficacia, si bien su perfil de posibles efectos secundarios llevó al abandono de su utilización en clínica; sin embargo, recientemente se ha comercializado un parche de lidocaína al 5% transcutánea, de aplicación tópica sobre la zona metámerica afectada, obviándose así los inconvenientes de la administración sistémica de anestésicos locales, que ha demostrado un perfil de seguridad y eficacia en el control del dolor y la alodinia asociada a NPH que le han convertido en un tratamiento de primera línea.

La dificultad última en la elección del tratamiento eficaz de la NPH deriva de un conocimiento incompleto de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en el dolor de la NPH. Además de no disponer de métodos diagnósticos que identifiquen cuales de esos mecanismos parcialmente caracterizados son los responsables de la clínica en cada paciente individual. En dolor neuropático de otra etiología se han desarrollado diferentes métodos diagnósticos, que pretenden cuantificar la intensidad de la afectación neural, así como identificar las fibras principalmente afectadas en cada caso. De estos métodos el más fácilmente aplicable en la clínica diaria que se ha demostrado eficaz como herramienta diagnóstica es el conjunto de test de percepción de umbrales de dolor conocidos como QST, del inglés quantitative sensory testing, compuesto por un termotest cuantitativo, un vibrámetro, un algómetro de presión y un conjunto de estesiómetros de aguja. Mediante la aplicación secuencial de los distintos test que componen el QST se consigue la cuantificación individual de umbrales de dolor, permitiendo el diagnóstico de umbrales patológicos y fenómenos de hiperalgesia o alodinia cuantificables, así como la caracterización del tipo de fibra principalmente afectada en cada paciente. En la investigación en dolor neuropático el QST se ha utilizado para demostrar la eficacia de algunos fármacos en modificar la

percepción del dolor, demostrando así su potencial analgésico, si bien los fármacos así estudiados son pocos, todas las sociedades científicas relacionadas con el estudio del dolor neuropático coinciden en señalar esta investigación como una vía fundamental para identificar fármacos eficaces en dolor neuropático y definir que síntomas serán tratables con cada grupo farmacológico.

La experiencia acumulada en distintos tipos de dolor neuropático acreditan la utilidad diagnóstica del QST, si bien no existen datos de su aplicabilidad concreta en NPH.

En este escenario consideramos que una línea de investigación que identifique los perfiles de respuesta a una prueba diagnóstica como el QST en pacientes con NPH, así como la búsqueda de modificaciones en esos perfiles tras la aplicación de distintos fármacos es una línea novedosa y muy prometedora en la que invertir nuestro esfuerzo, motivo por el que hemos diseñado un ensayo clínico en dos fases secuenciales, que a continuación describimos:

FASE 1: Caracterización de la respuesta al QST en pacientes afectos de NPH

Se aplicará el QST en 15 pacientes diagnosticados de NPH, realizando las mediciones en la zona afectada de NPH y en la zona contralateral sana para comparar los resultados entre región sana y enferma, definiendo así las alteraciones del QST que caracterizan la NPH. La validez de estos datos vendrá dada por la comparación con un grupo control de individuos sanos en los que se realizará el QST en ambos lados del cuerpo, para definir el patrón QST normal en nuestra población y documentar la no existencia de diferencias en la respuesta al QST en lados distintos del cuerpo.

FASE 2: Caracterización de la respuesta al QST en pacientes afectos de NPH tratados con lidocaína transcutánea en parche.

Tras la fase 1 se aplicará tratamiento con lidocaína transcutánea en parche sobre la zona afectada, que previamente habrá sido perfectamente definida y documentada para cada uno de los fenómenos algícos asociados a la NPH,

en los pacientes afectos de NPH. Tras un periodo de tratamiento de un mes se realizarán de nuevo tests QST en zona enferma y contralateral, que se compararán con los datos obtenidos en la fase uno, obteniendo así el perfil de modificación de la respuesta al QST atribuible al tratamiento con lidocaína transcutánea.

El objetivo de este ensayo es definir las alteraciones producidas por la NPH en la respuesta a un test objetivo cuantificable de valoración de dolor neuropático como el QST, además de definir la modificación que el uso de un tratamiento de eficacia clínica demostrada, como es la lidocaína transcutánea, producirá en esos patrones de respuesta que suponemos basalmente alterados.

Situación de estos proyectos

Actualmente tenemos unos 20 pacientes estudiados con QST, de NPH, cicatriz dolorosa y SDRC

SE ESTA PENDIENTE DE LA ACREDITACION DE NUESTRA UNIDAD EN LA EXPLORACION QST DE ACUERDO CON LOS PROTOCOLOS DE LA SOCIEDAD ALEMANA DE DOLOR.

Se han enviado todos los requisitos al director del proyecto alemán de investigación QST (prof Dr. Rolf Detlef Treede) cumpliendo todos los REQUISITOS para acreditar nuestra unidad en la exploración QST de acuerdo a los protocolos. En el supuesto de conseguir la acreditación seria la única Unidad del Dolor en España acreditada.

PRODUCCION CIENTIFICA

El proyecto se nuclea alrededor del Profesor Clemente Muriel Villoria y el Profesor Rogelio Gonzalez-Sarmiento , la Unidad de Dolor del Hospital Universitario de Salamanca y la Catedra de Biología Molecular

,incorporandose recientemente el test de QST para cuantificar de forma mas exacta el dolor neuropatico.

Se llevan trabajando en aspectos genéticos del dolor desde hace más de cinco años. Fruto de esta colaboración es la existencia de una DNAteca de pacientes con dolor neuropático y la realización de estudios de asociación con genes candidatos que ha permitido realizar comunicaciones a congresos nacionales e internacionales y la publicación de dos manuscritos existiendo otros dos en fase de revisión.

3. COMUNICACIONES Y PONENCIAS A CONGRESOS

- V CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR (2002) “Implicación del polimorfismo G894T de la eNOS en el dolor de tipo neuropático”
- 22 CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA (2003) “Implicación del polimorfismo G894T de la eNOS en el dolor de tipo neuropático”.
- III CONGRESO DE NEUROCIENCIAS DE CASTILLA Y LEÓN (2004) “El polimorfismo Val158Met del gen que codifica la COMT no está asociado con el dolor de tipo neuropático en la población española”.
- XXXI CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA (2005) “Estudio del polimorfismo Val158Met del gen que codifica para la COMT en el dolor de tipo inflamatorio”.
- VI CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR (2005) “Implicación del polimorfismo G894T del gen eNOS en el dolor inflamatorio”
- VI CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR (2005) “Implicación del polimorfismo G1934A del gen CYP2D6 en el dolor de tipo neuropático”.
- XXIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA (Valladolid, 15-16 Junio. 2006). Variaciones en el gen PDYN modifican la susceptibilidad al dolor de tipo inflamatorio.
- VII CONGRESO SED (Santander. Setiembre 2007). Ponencia. Implicaciones geneticas en el dolor crónico.

- XV Congreso de la Sociedad Española de Investigaciones Quirúrgicas (2008) “Estudio de asociación entre polimorfismos de las citocinas proinflamatorias IL1B e IL6 y dolor en población española”
- European Human Genetics Conference (2008) “DNA polymorphism in proinflammatory cytokines IL1B and IL6 are associated to pain in Spanish patients”
- XXIX CONGRESO SEDAR (2009) Ponencia “Evaluación del D.N. a través del TEST QST.”

4. PUBLICACIONES

- Pilar Armero, Clemente Muriel, Juan Santos, F. J Sánchez-Montero, Raquel E. Rodríguez, Rogelio González-Sarmiento. Bases genéticas del dolor. **Revista Española del Dolor** . 11: 444-451. 2004
- Pilar Armero, Clemente Muriel, Juan Santos, F. J Sánchez-Montero, Raquel E. Rodríguez, Rogelio González-Sarmiento. COMT (Val158Met) polymorphism is not associated to neuropathic pain in a Spanish population. **European Journal of Pain**. 9: 239-232. 2005
- P.Armero, A. López Bernús, C. Muriel, J. del Pino, R. González-Sarmiento. TRPV1 315Ile/Ile genotype is associated to inflammatory pain in a Spanish population. **European Journal of Human Genetics** 14 : 331-333..2006
- F Blanco , Muriel C, Lozano F, L Blanco Gonzalez Sarmiento R Transdermal buprenorphine for pain relief in patients with chronic advanced peripheral vasculopathy. **Journal of opioid management** 2009 (aceptado para publicación)

5. PUBLICACIONES ENVIADAS

- Armero P, Muriel C, Santos J, González-Sarmiento R. Receptor de la serotonina: polimorfismo 102 T>C del gen de HTR2A, receptor del transportador de la serotonina: polimorfismo S/L del gen de SLC6A4
- “Medicina Clínica”. Aceptado. Se ha modificando el manuscrito para hacerlo aceptable a la revista. según informe de la Revista
- Sánchez Hernández M , Muriel C, Santos J, Álvarez-Fernández P, González-Sarmiento R. Respuesta clínica al dolor postoperatorio en pacientes de CMA tras el empleo de Tramadol (37,5 mg) -

Paracetamol (325 mg). Revista Sociedad Española de Cirugía Mayor Ambulatoria (ASECMA) Aceptado

- Armero P, Muriel C, Santos J, -Fernández MR, González-Sarmiento R. Met315Ile TRPV1 gene polymorphism is associated to neuropathic pain in Spanish women. (Journal of Biomedical Sciences)
- Armero P, Muriel C, Santos J, -Fernandez RM, González-Sarmiento R. NOS3 gene polymorphism is associated to neuropathic pain in Spanish patients. (Nitric Oxide)

6. TESIS DOCTORALES

- Caracterización de variantes alelicas asociadas al dolor
Doctorando: D. P. Armero
Director: Prof. C. Muriel y R González-Sarmiento
Lectura y defensa: Curso 2007-2008
- Susceptibilidad genética en pacientes tratados del dolor postoperatorio con buprenorfina TTs tras cirugía torácica.
Doctorando: D. J. Alfonso Sastre
Director: Prof. C. Muriel y R González-Sarmiento
Lectura y defensa: Curso 2008-2009
- Estudio de variabilidad genética y susceptibilidad al dolor postoperatorio en pacientes de CMA tras el empleo postoperatorio de tramadol (37,5 mg) -paracetamol (325 mg)
Doctorando: D. Miguel Sánchez Hernández
Director: Prof. C. Muriel y R González-Sarmiento
Lectura y defensa: Curso 2008-2009
- Estudio de tratamiento del dolor con buprenorfina transdérmica en pacientes afectos de isquemia arterial crónica grado III-IV en MMII
Doctorando: D. Francisco Blanco
Director: Prof. C. Muriel y R González-Sarmiento
Lectura y defensa: Curso 2008-2009
- Caracterización de las respuestas al test QST en neuralgia postherpética y su modificación tras tratamiento con Lidocaina transcutánea.
Doctorando: D. Lucio San Norberto
Director: Prof. C. Muriel y R González-Sarmiento
Lectura y defensa: Curso 2009-2010
- Caracterización de las respuestas al test QST en DSR
Doctorando: D. Teresa López
Director: Prof. C. Muriel y R González-Sarmiento
Lectura y defensa: Curso 2009-2010