



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



REVISIÓN

Hidromorfona: una alternativa en el tratamiento del dolor

B. García*, S. Latorre, F. Torre, C. Gómez, S. Postigo, A. Callejo y A. Arizaga

Servicio de Anestesiología Reanimación y Tratamiento del Dolor, Hospital de Galdakao-Usansolo, Osakidetza, Vizcaya, España

Recibido el 15 de marzo de 2009; aceptado el 15 de junio de 2009

PALABRAS CLAVE

Hidromorfona;
Dolor;
Opioides

Resumen

Los analgésicos opioides constituyen uno de los pilares fundamentales en el tratamiento farmacológico del dolor moderado-grave, especialmente en el dolor agudo y el crónico oncológico. La molécula de hidromorfona es estructuralmente muy similar a la morfina, se puede administrar tanto por vía enteral como por vía parenteral, y se une principalmente a los receptores opioides μ y en menor grado a los receptores δ . La unión a receptores tipo μ es la causa del efecto analgésico, así como de los efectos secundarios. La hidromorfona se encuentra disponible en presentaciones de liberación inmediata y prolongada durante 12 o 24 horas. Recientemente, se ha comercializado en España una preparación de liberación sostenida durante 24 horas que utilizan el sistema OROS Puhs-Pull®. En el tratamiento del dolor agudo, la evidencia clínica demuestra que la hidromorfona presenta una equivalencia analgésica similar a otros opioides. Respecto al tratamiento del dolor oncológico, se ha evaluado respecto a otros opioides y con diferentes formulaciones, y se ha observado que es un fármaco equivalente a la morfina en cuanto a eficacia analgésica y efectos secundarios. En el tratamiento del dolor crónico no oncológico, no hay ensayos clínicos controlados que otorguen evidencia científica a la hidromorfona en estos pacientes. Como conclusión, la hidromorfona presenta un perfil farmacológico, propiedades analgésicas y efectos secundarios similares a la morfina, todavía persisten ciertas controversias en lo referente a las dosis equianalgésicas entre la hidromorfona y la morfina y entre la dosis oral y la parenteral.

© 2009 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: franciscodeborja.garciacasal@osakidetza.net (B. García).

KEYWORDS

Hydromorphone;
Pain;
Opioid

Hydromorphone: an option in the treatment of pain**Abstract**

The analgesics opioids are one of the fundamental props in the pharmacological treatment of the moderate and severe pain, particularly in chronic oncology pain. The hydromorphone molecule is structurally very similar to morphine and it may be administered enterally or parenterally. It binds mainly to μ opioid receptors and to a lesser extent to δ receptors. The binding to the μ receptor is responsible for the analgesic effect as well as for the appearance of side effects. Hydromorphone is available in 12-hour and 24-hour slow-release presentations. A 24-hour sustained release preparation has recently come available on the market in Spain which uses the OROS push-pull system. In the treatment of the acute pain, the clinical evidence demonstrates that hydromorphone has similar analgesic equivalence to other opioids. Treatment of oncological pain has been evaluated compared to other opioids and with different formulations, demonstrating it to be a drug equivalent to morphine as regards its analgesic effectiveness and side effects. There are no controlled clinical trials on the use of hydromorphone in the treatment of chronic non-oncological pain.

Conclusions, hydromorphone has a pharmacological profile, analgesic properties and side effects similar to morphine, but there is still controversy as regards hydromorphone-morphine equivalent doses and the oral-parenteral dose.

© 2009 Sociedad Española del Dolor. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los analgésicos opioides son uno de los pilares fundamentales en el tratamiento farmacológico del dolor moderado-grave, especialmente en el dolor crónico oncológico¹. Tras la presentación en 1986 de la escalera analgésica por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se ha podido observar que, en el 87% de los pacientes con dolor crónico grave, éste se puede controlar de forma adecuada, lo que ha dado un gran impulso a los tratamientos con opioides. Además, es un grupo de fármacos que presenta como ventaja la ausencia de techo analgésico, es decir, a mayor dosis, mayor eficacia analgésica.

En el tratamiento del dolor moderado-grave oncológico, la morfina sigue siendo el fármaco de referencia (*gold standard*) debido a su disponibilidad a nivel global, a su demostrada experiencia clínica y al conocimiento de su farmacocinética y farmacodinamia².

Sin embargo, en determinados pacientes no se logra un control analgésico adecuado, a pesar de utilizar dosis elevadas, o bien aparecen efectos secundarios intolerables antes de conseguir un grado efectivo de analgesia. Por ello, el clínico necesita disponer de uno o varios fármacos dentro del grupo de los opioides como alternativa a la morfina con los que poder realizar una rotación de opioides.

A pesar de no conocerse con exactitud los mecanismos fisiológicos implicados en la rotación de opioides, el cambio de un fármaco opioide por otro puede permitir un control analgésico adecuado o una disminución de los efectos adversos ligados a este grupo farmacológico³⁻⁵. En estas situaciones, la hidromorfona, un agonista opioide semisintético, puede ocupar un lugar como alternativa a la morfina en el control del dolor moderado-grave.

Historia

La hidromorfona es una cetona hidrogenada de la morfina sintetizada en Alemania en 1921. La primera referencia clínica sobre la hidromorfona se publica en 1926⁶, pero no será hasta 1981 cuando se estudien las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de esta molécula⁷. La hidromorfona está incluida en las guías de práctica clínica para el tratamiento del dolor oncológico y es un fármaco bien estudiado como analgésico postoperatorio⁸. Se trata de un opioide que se administra tanto por vía enteral como por vía parenteral. Se la denomina con diferentes nombres genéricos, como dihidromorfinona, dihidromorfona, hidromorfinona e hidromorfona.

Está comercializada como Dilaudid® en Estados Unidos (Knoll pharmaceutical, Whippany, NJ) y Canadá (Knoll pharmaceutical, Whippany, NJ). El Dilaudid® se presenta en ampollas con diferentes concentraciones de principio activo (1 mg/ml, 2 mg/ml, y 4 mg/ml) y una presentación HP® (*high potency*) de 10 mg/ml, por vía enteral se presenta en tabletas de liberación inmediata de 2 mg, 4 mg y 8 mg y cápsulas de liberación controlada de 3 mg, 6 mg, 12 mg, 18 mg, 24 mg y 30 mg disponibles en Canadá. Asimismo, hay numerosas presentaciones de hidromorfona genérica. En el Reino Unido se prescribe como Palladone® (Napp, Laboratories, Cambridge), Dilaudid-atropina® en Suiza y Suecia, y recientemente en España en preparados de liberación sostenida Jurnista® (Janssen-Cilag).

Este sistema utiliza la tecnología osmótica de liberación sostenida OROS-Push-Pull® (ALZA Corporation, Mountain View, CA), la cual permite liberar el principio activo de forma continua durante las 24 horas. Las presentaciones son de 4 mg, 8 mg, 16 mg y 32 mg; la presentación de 64 mg y los preparados de liberación inmediata no se encuentran actualmente comercializados en España.

Farmacocinética

La molécula de la hidromorfona es estructuralmente muy similar a la morfina, y difiere de ésta en la presencia de un grupo 6-hidroxilo y la hidrogenación del doble enlace 7-8 de la molécula^{9,10}.

Se une principalmente a los receptores opioides μ y en menor grado a los receptores δ , sin presentar efectos en los receptores κ . La unión a receptores tipo μ es la causa del efecto analgésico, así como de la aparición de efectos secundarios, entre los que se encuentran estreñimiento, náuseas, vómitos, prurito, depresión respiratoria y tolerancia. Asimismo también puede originar retención urinaria, euforia, miosis y dependencia^{11,12}.

Absorción

La administración del fármaco por vía oral produce una absorción de modo bifásico en la zona proximal del intestino delgado, una fase inicial de absorción rápida (aproximadamente de 2 horas), seguida de una segunda fase de absorción más lenta. Las concentraciones plasmáticas tras una dosis vía oral son de la décima a duodécima parte de la misma dosis administrada por vía intravenosa¹³.

La biodisponibilidad de la hidromorfona es baja debido a su metabolización en el ámbito hepático, de aproximadamente un 62%, aunque presenta una gran variabilidad interindividual, entre el 10 y el 65%¹⁴. Esta variabilidad en el grado de metabolización dificulta la determinación de la dosis equipotente por vía oral-parenteral (tabla 1).

Por vía enteral, la hidromorfona puede administrarse como presentación de liberación inmediata o como liberación controlada. El inicio de acción de las presentaciones de liberación inmediata es aproximadamente de 30 minutos con una duración de unas 4 horas, mientras que para las presentaciones de liberación controlada la duración del efecto es de entre 12 y 24 horas, según la formulación. La biodisponibilidad de las fórmulas de liberación controlada es de un 90% de la biodisponibilidad de la presentación de liberación inmediata, por lo que no se precisa conversión entre ambas formulaciones¹⁵⁻¹⁷.

Por vía parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), la hidromorfona presenta una relación equianalgésica frente a la vía oral de 1:5¹⁸. El inicio de la analgesia comienza a los 5 minutos de la administración intravenosa, alcanzando

el máximo efecto entre los 8 y los 20 minutos¹⁹. La disponibilidad tras la administración subcutánea es de un 78% de la dosis intravenosa²⁰. Se trata de un agonista opioide 10 veces más liposoluble que la morfina, por lo que tendrá un inicio de acción más rápido que ésta. Este fármaco puede prepararse en soluciones altamente concentradas (más de 100 mg/ml) permitiendo infundir altas dosis de hidromorfona subcutánea en un volumen menor que la morfina subcutánea²¹.

Por vía epidural, la hidromorfona presenta una relación equianalgésica de 1:2 frente a la vía parenteral. La duración de acción tras la administración epidural es variable, según diferentes estudios está comprendida entre 7,7 y 19,3 horas^{22,23}, pudiendo ser más prolongada en caso de administrarse conjuntamente con epinefrina²⁴.

Otras vías de administración, como rectal, oral transmucosa, sublingual o transdérmica, presentan una utilización menor debido a su absorción errática, influida por factores como el pH del medio y la superficie de absorción (tabla 2).

Metabolización y eliminación

A pesar de presentar escasas diferencias químicas respecto a la molécula de la morfina, las variaciones que presenta la hidromorfona afectan de manera particular a la metabolización de ésta.

La morfina se metaboliza en el ámbito hepático principalmente en morfina-3-glucurónido, morfina-6-glucurónido y normorfina. Otros metabolitos de la morfina están presentes en menor concentración, entre ellos la morfina-3-sulfato. La morfina-3-glucurónido no presenta actividad analgésica, pero sí una gran actividad neuroexcitatoria. Los metabolitos normorfina y el 6-glucurónido tienen capacidad analgésica, y si se produce una acumulación excesiva de éstos, por ejemplo en situaciones de fallo renal, pueden causar depresión respiratoria y otros efectos adversos²⁵⁻²⁷.

La hidromorfona se metaboliza principalmente en dihidroisomorfina glucurónido e hidromorfona-3-glucurónido (H-3-G). Este último tiene un efecto neuroexcitatorio 2,5 veces más potente que la morfina-3-glucurónido. La acumulación de H-3-G en altas concentraciones puede causar náuseas²⁸, delirium²⁹ y otros efectos adversos. A diferencia de la morfina, la hidromorfona no se metaboliza en 6-glucurónido (actividad analgésica). Los diferentes metabolitos de la hidromorfona se eliminan por vía renal. Después de administrar una dosis única de hidromorfona, ésta se excreta por

Tabla 1 Valores farmacocinéticos de diferentes opioides

Opioide	Vida media (h)	Aclaramiento (l/min)	Biodisponibilidad oral (%)	Metabolitos
Morfina	2-4	0,8-1,2	19-47	M6G
Metadona	4-130	0,1-0,3	60-90	No
Fentanilo	4-8	0,7-1,5	< 2/90 (TD)	No
Oxicodona	3-5	0,4-1,1	40-130	Oximorfona
Hidromorfona	2-4	0,4	35-80	No
Codeína	3-4	0,6-0,9	60-90	Morfina
Tramadol	5-6		75	
Buprenorfina	20-25		70 (SL)	

SL: sublingual; TD: transdérmico.
Tomada de Kalso⁶².

Tabla 2 Relación de dosis equianalgésicas entre hidromorfona y otros opioides

Fármaco opioide y ruta de administración	Equivalencias (mg:mg)
Morfina s.c./i.v. frente a hidromorfona s.c./i.v.	5-8,5:1
Morfina v.o. frente a hidromorfona v.o.	5-7,5:1
Oxicodona v.o. frente a hidromorfona v.o.	4:1
Codeína v.o. frente a hidromorfona v.o.	27:1
Meperidina v.o. frente a hidromorfona v.o.	40:1
Hidromorfona i.v./s.c frente a hidromorfona v.o	5:1

i.v.: por vía intravenosa; s.c.: por vía subcutánea; v.o.: por vía oral. Tomada de Sarhill et al⁶³.

vía renal en forma de H-3-G en un 35%, sin metabolización en un 6%, como dihidroisomorfina en un 1 y en un 0,1% en forma de dihidromorfina³⁰.

Vías de administración

En situaciones en las que se quiera administrar hidromorfona por vía enteral, disponemos de fórmulas de liberación inmediata y de liberación sostenida. Actualmente en España no está disponible la formulación de liberación inmediata. Los pacientes que presentan varias enfermedades de base además de la enfermedad dolorosa, necesitan tomar una gran cantidad de fármacos junto con los analgésicos, por lo que la adherencia al tratamiento puede estar disminuida³¹. En estos casos puede ser más conveniente el uso de formulaciones de liberación controlada, ya que proporcionan concentraciones plasmáticas eficaces durante más tiempo y minimizan las fluctuaciones de éstas, con lo que se evita la aparición de dolor irruptivo³².

El término liberación modificada define a las especialidades farmacéuticas en las que se ha modificado el lugar o la velocidad a los que se libera el principio activo. La liberación modificada agrupa 2 sistemas diferentes: la liberación retardada y la controlada. En la liberación retardada el fármaco es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico. En la liberación controlada, el fármaco se libera gradualmente en el tiempo a una velocidad limitada por el sistema de liberación, alargándose el efecto terapéutico. Incluye las formas de liberación prolongada y sostenida. En la liberación prolongada el principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto y luego de forma más lenta, no necesariamente constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo. En la liberación sostenida el fármaco se libera a una velocidad constante, disminuyendo la fluctuación de los valores plasmáticos, dentro de este tipo se encuentran las llamadas bombas osmóticas, sistema OROS^{®33}.

La hidromorfona se encuentra disponible en presentaciones de liberación controlada durante 12-24 horas y su eficacia clínica y su seguridad se han comparado con las formulaciones de liberación inmediata en pacientes con dolor crónico de origen oncológico³⁴. Se han comercializado 2 pre-

paraciones de hidromorfona de liberación durante 24 horas que utilizan un sistema de liberación diferente, el sistema OROS[®] y el sistema Palladone[®], aunque la farmacodinamia y los resultados clínicos entre las 2 parecen ser similares.

El sistema OROS[®] utiliza la tecnología osmótica Puh-Pull[™], la cual consiste en un núcleo y una membrana semipermeable que lo recubre. El núcleo está dividido en 2 compartimentos: a) uno en el que se localiza el principio activo, y b) otro con agentes osmóticos que actúan de émbolo de éste. La membrana del compartimento que contiene el principio activo presenta un orificio para la liberación del fármaco. En el tracto gastrointestinal, el agua atraviesa la membrana semipermeable a un flujo constante y origina la formación de una suspensión de hidromorfona y la expansión de la capa osmótica, desplazando el principio activo hacia el exterior. Este mecanismo de liberación es independiente del pH del medio y de la motilidad gastrointestinal. Esta tecnología también se ha evaluado con otros fármacos, como albuterol, verapamilo y nifedipino.

La farmacocinética de la hidromorfona de liberación sostenida con el sistema OROS[®] se ha establecido en diferentes estudios³⁵. Este sistema permite liberar la hidromorfona a velocidad constante y obtener valores terapéuticos del fármaco mantenidos en el tiempo³⁶.

El sistema Palladone[®] consiste en una cápsula de liberación modificada que puede administrarse mediante gránulos en la comida o a través de una sonda nasogástrica, si fuera necesario. Tras una única dosis, se aprecia un nivel plasmático inicial al cabo de 2 horas, y posteriormente un segundo pico plasmático de aparición más tardía que dura 18-24 horas. Los valores plasmáticos estables se alcanzan al cabo de 3 días³⁷. El sistema de liberación Palladone[®] se ha retirado del mercado estadounidense por la propia empresa en julio del 2005, debido a que puede dar lugar a una reacción potencialmente fatal si se toma el fármaco con alcohol o medicamentos que lo contengan. Provoca una liberación acelerada del principio activo y produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de éste, con el consiguiente riesgo de depresión respiratoria, coma e incluso fallecimiento del paciente³⁸.

Dosis

La hidromorfona puede administrarse por diferentes vías, tanto para el dolor agudo (moderado-grave) como para el crónico. Por vía intravenosa se inicia el tratamiento con 0,2-0,6 mg/2-3 horas; los pacientes que previamente están en tratamiento con opioides pueden tolerar dosis más elevadas. Se puede administrar en infusión continua a 0,5-1 mg/horas (peso medio de 70 kg) o a 7-15 µg/kg/horas, en el dolor postoperatorio en forma de analgesia controlada por el paciente (PCA) en bolos de 0,1-0,2 mg (rango de 0,05-0,5 mg) con un intervalo de cierre de 5-15 minutos y un límite de dosis en 4 horas de 4-6 mg.

Por vía epidural, bolos de 1-1,5 mg, en PCA a una infusión de 0,04-0,4 mg/horas (peso medio de 70 kg), bolos de 0,15 mg y un intervalo de cierre de 30 minutos.

La vía intramuscular y la subcutánea producen una absorción más variable con un efecto pico más tardío que por vía intravenosa; la dosis inicial es de 0,8-1 mg/4-6 horas en un rango de 1-2 mg/3-6 horas. Por vía rectal son necesarios 3 mg/4-8 horas.

El tratamiento por vía oral se inicia con 2-4 mg/3-6 horas, en un rango de 2-8 mg/3-4 horas, hay que tener en cuenta que los pacientes ancianos o más debilitados pueden requerir dosis menores y, por lo contrario, aquéllos con una exposición previa a opioides pueden necesitar dosis más elevadas. El requerimiento de hidromorfona se establece titulando la dosis del fármaco por vía parenteral o por vía oral mediante una presentación de liberación inmediata que está indicada tanto para el dolor agudo como para el dolor irruptivo. Una vez conseguida la analgesia adecuada, en los pacientes con dolor crónico en los que se prevé un uso continuado del fármaco, se puede, mediante un factor de conversión, pasar a hidromorfona de liberación sostenida³⁹. Los pacientes con dolor crónico pueden requerir fármacos contra el dolor irruptivo en preparaciones de liberación inmediata (morfina o hidromorfona), las dosis son el 10-25% de la dosis de hidromorfona en 24 horas.

Respecto a las dosis pediátricas, en niños mayores de 6 meses y con un peso menor de 50 kg: por vía oral son 0,03-0,08 mg/kg/3-4 horas, y por vía intravenosa, 0,015 mg/kg/3-6 horas. En niños mayores de 12 años se utilizan dosis como en los adultos, de 1-2 mg/3-4 horas⁴⁰.

Farmacodinamia

Las acciones farmacológicas de la hidromorfona son las derivadas de la acción en los receptores opioides, tanto a nivel del sistema nervioso central, como periférico. La acción más importante es la analgesia por activación de receptores μ y δ , tanto a nivel supraespinal como espinal.

Los efectos secundarios son similares a los producidos por la morfina a excepción del prurito, la sedación y las náuseas/vómitos que ocurren con menos frecuencia (tabla 3). La aparición de prurito es mayor tras la administración de hidromorfona por vía epidural que por vía oral o parenteral⁴¹.

En el ámbito gastrointestinal, el estreñimiento es el efecto adverso más frecuente para el cual no se desarrolla tolerancia o bien aparece de forma más tardía⁴². La incidencia de náuseas y vómitos es del 9% por vía epidural⁴³ frente al 17-35% que presenta la morfina epidural⁴⁴. La incidencia es ésta sí se administra vía intravenosa, pero es menor por vía oral o rectal⁴⁵. Asimismo, la hidromorfona disminuye la secreción ácida gástrica, la secreción de somatostatina pancreática y la motilidad gastrointestinal. Puede originar cólicos biliares por contracción del esfínter de Oddi. La sedación secundaria a la administración de hidromorfona ocurre por inhibición de la descarga neuronal del *locus coeruleus* (noradrenalina).

Respecto al tratamiento con hidromorfona, se debe tener especial precaución en determinadas situaciones, con diferentes enfermedades y en diversos grupos de población.

Así, el fármaco produce depresión del sistema nervioso central, por lo que puede alterar las habilidades físicas y mentales junto con el estado de alerta, por lo cual se debe extremar el cuidado al desarrollar actividades como conducir o trabajar con maquinaria. En pacientes hipovolémicos, con enfermedades cardíacas o en tratamiento con fármacos hipotensores (fenotiacinas), puede producir hipotensión o, en su caso agravarla. En situaciones de insuficiencia adrenal, enfermedad de Addison y disfunción tiroidea, se ha de

Tabla 3 Efectos en el ámbito sistémico de la hidromorfona frente a morfina en situaciones de dolor moderado/grave

Sistema	Hidromorfona	Morfina
Sistema nervioso central		
Analgesia	+++	+++
Euforia	+ o SC	+ o SC
Sedación	+	++
Náuseas	++	++
Tos	-	-
Depresión respiratoria	++	++
Sistema cardiovascular		
Frecuencia cardíaca	+ o SC	+ o SC
Presión arterial	- o SC	- o SC
Broncoespasmo	+	+
Peristalsis gastrointestinal	-	-
Presión en el conducto biliar	++	++
Sistema genitourinario		
Tono ureteral	+	+
Tono vesical	++	++
Liberación de histamina	+	+++

+: aumentado; -: disminuido; +/-: ligero; ++/-: moderado; +++/-: grave; SC: sin cambios.
Tomada de Sarhill et al⁶³.

utilizar con precaución. Puede producir espasmos del esfínter de Oddi, como otros opioides, por lo que se ha de tener cuidado en pacientes con pancreatitis aguda y disfunciones del tracto biliar. También produce retención urinaria en pacientes con hiperplasia prostática o con obstrucción del tracto urinario.

Se ha de ajustar las dosis en pacientes con obesidad mórbida, insuficiencia hepática o renal y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedades pulmonares restrictivas como cifoescoliosis, debido a que los valores plasmáticos del fármaco pueden elevarse y aparecer efectos secundarios graves, como sedación y depresión respiratoria.

Produce un aumento de la presión intracraneal (PIC), por lo que se debe extremar la precaución al utilizarla en traumatismos craneoencefálicos o pacientes con un aumento de la PIC. También se han descrito mioclonías y convulsiones a dosis elevadas.

Se ha de disminuir la dosis en pacientes ancianos o debilitados por el mayor potencial de la aparición de efectos secundarios graves. Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la hidromorfona o bien componentes de la formulación, también en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a agonistas opioides derivados del fenantreno (codeína, hidrocodona, levorfanol, oxícodona, oximorfona).

Hay una alerta por parte del *Institute for Safe Medication Practices* que incluye a la hidromorfona entre los fármacos con un riesgo alto de causar daños significativos al paciente por errores en su administración. Se indica la necesidad de tomar extrema precaución para evitar confundir la solución altamente concentrada Dilaudid HP® con la menos concentrada Dilaudid®. Además, Dilaudid® puede confundirse con

Demerol® (dolantina) o Dilantin®, en los países en los que se comercialice la presentación parenteral. También señalan que la hidromorfona puede confundirse con el sulfato de morfina y que se han producido casos de sobredosis debido a la administración de hidromorfona en vez de sulfato de morfina, como consecuencia de su parecido o bien de su almacenamiento conjunto. Debemos tener en cuenta que las dosis equianalgésicas de morfina frente a hidromorfona son de 1/5-1/7,⁵³.

Interacciones farmacológicas

La administración de hidromorfona junto con inhibidores de la monoaminoxidasa puede producir excitación o depresión del sistema nervioso central, así como hipotensión o hipertensión. Los anestésicos inhalatorios, como halotano, metoxifluorano y óxido nítrico que disminuyen el flujo sanguíneo hepático, pueden a su vez disminuir la metabolización de la hidromorfona.

La cimetidina puede potenciar la acción de los fármacos opioides por alteración del flujo sanguíneo hepático y/o por efecto en la excreción de éstos.

Las anfetaminas pueden aumentar el efecto analgésico de los opioides. La hidromorfona potencia los efectos depresores en el sistema nervioso central del alcohol y de otros fármacos que actúan en él. También aumenta el efecto serotoninérgico de los antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina) con el peligro de producir un síndrome serotoninérgico³⁹. Para mayor información sobre incompatibilidades descritas, pueden consultarse las referencias siguientes⁴⁶⁻⁴⁸.

Indicaciones clínicas

Quigley⁴⁹ ha revisado las propiedades analgésicas de la hidromorfona, tanto para el dolor agudo como el dolor crónico oncológico y no oncológico, para la *Cochrane Database of Systematic Review* y, posteriormente, el mismo autor en una nueva revisión en la que se incluían 5 artículos más⁵⁰. En la última revisión se analizan 48 artículos (3.510 participantes) la mitad de los cuales se consideraron artículos de baja calidad metodológica. Además, los estudios presentan una gran heterogeneidad: así, 12 se refieren a dolor crónico y 36, a dolor agudo. La hidromorfona se compara con placebo, con otros opioides, con anestésicos locales (como bupivacaína) y respecto a sí misma usando diferentes formulaciones. También se utilizan diferentes rutas de administración, como intravenosa, oral, espinal, intramuscular y subcutánea. Respecto a las conclusiones, los autores resaltan que la hidromorfona es un analgésico potente, sus acciones farmacológicas son dependientes de la dosis y los efectos adversos son similares a otros opioides, aunque sigue considerando a la morfina como tratamiento de referencia.

En el tratamiento del dolor agudo, la evidencia clínica demuestra que la hidromorfona presenta una equivalencia analgésica similar a otros opioides. Administrada por vía parenteral, la relación entre la morfina y la hidromorfona varía según los estudios entre 5:1 y 7:1^{51,52}. En cuanto a la aparición de efectos adversos, las náuseas, el prurito y la sedación son los más frecuentes y se tratan de efectos dependientes de la dosis. Pese a que la mayoría de los estu-

dios revisados no encuentran diferencias significativas entre los efectos adversos de la hidromorfona y la morfina, hay 2 estudios que describen una incidencia menor de prurito después de administrar hidromorfona^{53,54}.

El papel de la hidromorfona en el tratamiento del dolor oncológico se ha evaluado en varios estudios frente a otros opioides y con diferentes formulaciones, y se ha observado que se trata de un fármaco equivalente a la morfina en cuanto a eficacia analgésica. En 1999, Moriarty et al⁵⁵ realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, en el que se comparaba la administración de hidromorfona de liberación controlada frente a morfina de liberación controlada en 100 pacientes adultos con dolor oncológico, sin que se observaran diferencias significativas en cuanto a la intensidad del dolor y a la aparición de efectos adversos. En otro estudio, Hagen y Babul⁵⁶ comparan hidromorfona frente a oxycodona de liberación prolongada en 44 pacientes oncológicos y no encuentran diferencias significativas entre los 2 fármacos respecto a la analgesia o los efectos secundarios. Bruera et al¹⁶ obtuvieron resultados similares al comparar la acción de la hidromorfona de liberación inmediata y la de liberación prolongada en 144 pacientes con dolor de origen oncológico (tabla 4).

En un estudio aleatorizado, prospectivo y doble ciego, Hanna et al⁵⁷ comparan la equivalencia de dosis de la hidromorfona OROS® frente a la morfina de liberación retardada en el tratamiento del dolor crónico oncológico. Participan 200 pacientes que reciben morfina o hidromorfona de liberación inmediata durante 2-9 días y luego se convierten a formulaciones de liberación sostenida. En el estudio se demuestra que la hidromorfona es equivalente a la morfina de liberación inmediata para el alivio del dolor de origen oncológico, equivalencia que no se demuestra para la formulación OROS® con un factor de conversión 5:1. La hidromorfona mostró superioridad respecto a la morfina en la variable "el peor dolor experimentado en las últimas 24 horas" del inventario breve del dolor. También mostró una incidencia mayor de náuseas, vómitos y somnolencia junto con menor estreñimiento que la morfina.

En el tratamiento del dolor crónico no oncológico, no hay ensayos clínicos controlados que otorguen evidencia científica a la hidromorfona en estos pacientes. Sin embargo, múltiples publicaciones abogan por el uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, lo cual hace pensar que la hidromorfona puede ejercer una acción similar a la morfina, a la oxycodona y al resto de agonistas opioides en estas situaciones. En un estudio multicéntrico, abierto, que englobaba a pacientes con dolor crónico oncológico y no oncológico (81,9%), se obtiene un alivio eficaz del dolor utilizando un coeficiente de conversión 5:1 de la dosis equivalente de morfina oral a hidromorfona de liberación sostenida OROS[®]. Se observó un descenso en la media para la intensidad del dolor y mejora en la calidad de vida relacionada con la salud medida con el *Brief Pain Inventory* (BPI) respecto al tratamiento previo. Respecto al dolor lumbar crónico, en un estudio multicéntrico, abierto y no aleatorizado que incluía a 207 pacientes, se sustituyó el opioide previo por hidromorfona OROS® utilizando un coeficiente de conversión de 5:1, y se obtuvo un efecto analgésico adecuado. También se pudo apreciar un descenso en el grado de interferencia del dolor en las actividades físicas y sociales de la vida diaria⁵⁸. Para

Tabla 4 Uso de la hidromorfona en el tratamiento del dolor de origen oncológico

Tipo de estudio	Referencia	Pacientes	Relación de dosis equianalgésicas	Eficacia analgésica	Efectos secundarios
HM de liberación controlada frente a M de liberación prolongada	Moriarty et al ⁵⁰ , 1999	80	HM:M = 7,5:1	Sin diferencias significativas	Sin diferencias significativas
HM i.m. frente a M	Houde et al ⁵² , 1986	48	HM:M = 7,5:1	HM menor tiempo de acción	Sin diferencias significativas
HM de liberación prolonga vía oral frente a oxycodona de liberación prolongada	Hagen et al ⁵¹ , 1997	44	—	Sin diferencias significativas	Sin diferencias significativas. 2 pacientes del grupo HM presentaron alucinaciones
HM de liberación inmediata frente a HM de liberación prolongada	Bruera et al ¹⁶ , 1996	144	—	Sin diferencias significativas	Sin diferencias significativas
Infusión de HM subcutánea frente a infusión i.v. de HM	Hays et al ⁵³ , 1994	—	—	—	—
HM oral frente a HM intramuscular	Moulin et al ²¹ , 1991	20	—	Sin diferencias significativas	Sin diferencias significativas
HM oral frente a HM intramuscular	Houde et al ⁵² , 1986	96	i.m.:oral = 5:1	Sin diferencias significativas	Más efectos secundarios con el grupo IM
HM OROS® frente a morfina liberación controlada	Hanna et al ⁵⁷ , 2008	200	HM:M = 5:1	HM OROS® no equianalgésica con M de controlada	Mayor incidencia de náuseas y somnolencia con M y más estreñimiento con HM

HM: hidromorfona; i.m.: por vía intramuscular; i.v.: por vía intravenosa; M: morfina.
Tomado de la revisión Cochrane Systematic Reviews^{44,45}.

finalizar, en un estudio abierto, aleatorizado, de grupos paralelos y multicéntrico, que incluía a 138 pacientes, se comparó la eficacia analgésica y la seguridad de la hidromorfona de liberación sostenida OROS® con la oxycodona en pacientes con dolor asociado a la artrosis de cadera y rodilla y tratados con antiinflamatorios no esteroideos⁵⁹. Durante el período de tratamiento de 6 semanas, se apreciaron valores analgésicos similares con ambos opioides. En el grupo tratado con hidromorfona de liberación prolongada, se apreció una mejoría significativa de la calidad del sueño según las escala MOS (*Medical Outcomes Study Sleep Measure*) y mejoró los índices de funcionalidad, dolor y rigidez medidos por la escala WOMAC (*Western Ontario McMaster*).

En los pacientes que desarrollan tolerancia o bien presentan efectos adversos no controlados con medicación coadyuvante, puede ser de utilidad realizar una rotación de opioides, y se estima que ocurre entre el 2 y el 3% de los pacientes en tratamiento con opioides⁶⁰. No se han encontrado ensayos que valoren la hidromorfona OROS® como estrategia de rotación de opioides en los pacientes en los que no se logra una analgesia adecuada con morfina o en los que ésta se ha de suspender por efectos adversos. En el caso de realizar una rotación de opioides, la dosis inicial de hidro-

morfona se calculará multiplicando la dosis total diaria del opioide por la relación equipotente de éste con la hidromorfona. Tras la dosificación escogida, se requiere un control frecuente del paciente durante los primeros 15 días para valorar la analgesia inadecuada, así como posibles efectos secundarios por el exceso de dosis⁶¹.

Conclusiones

La hidromorfona presenta un perfil farmacológico, propiedades analgésicas y efectos secundarios similares a la morfina, aunque todavía persisten ciertas controversias en lo referente a las dosis equianalgésicas entre la hidromorfona-morfina y entre la dosis oral-parenteral.

Hay un nivel de evidencia adecuado en la utilización de la hidromorfona para el tratamiento del dolor agudo y en el dolor crónico oncológico, con un control efectivo del dolor y no hay diferencias significativas respecto a la morfina en el grado de analgesia o en los efectos secundarios.

En la actualidad hay pocos estudios publicados de calidad sobre el papel de la hidromorfona en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, aunque la rotación de la morfina

por hidromorfona ha presentado un grado de analgesia adecuado y, en algunos estudios, se ha observado una mejoría en la calidad del sueño. Es necesario realizar más ensayos clínicos que estudien la utilización de la hidromorfona en el dolor crónico no oncológico y en la rotación de opioides.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- International Association for the Study of Pain [homepage on the Internet] 2008 [updated 2008; cited 2008 November 21].
- American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 5th ed. Glenview, IL: American Pain Society; 2003.
- World Health Organization. Report on cancer pain relief and palliative care. Geneva: World Health Organization; 1990.
- Sjogren P, Jensen NH, Jensen TS. Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists. *Pain*. 1994;59:313-6.
- MacDonald N, Der L, Allan S, Champion P. Opioid hyperexcitability: the application of alternate opioid therapy. *Pain*. 1993;53:353-5.
- Ashby MA, Martin P, Jackson KA. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. *Med J Aust*. 1999;170:68-71.
- Eddy NB. Dihydromorphinone hydrochloride. *JAMA*. 1993;269:1032-5.
- Jacox A, Carr D, Payne R. New clinical practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. *N Engl J Med*. 1993;330:651-5.
- Parab PV, Ritschel WA, Coyle DE, Gregg RV, Denson DD. Pharmacokinetics of hydromorphone after intravenous, peroral and rectal administration to human subjects. *Biopharm Drug Dispos*. 1988;9:187-99.
- Murray A, Hagen N. Hydromorphone "Updates of the clinical pharmacology of opioids". *Journal of Pain and Symptom Management*. 2005;29:57-66.
- Harvey R, Champe P. Opioid analgesics and antagonists (Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology). Philadelphia: Lippincott; 1992. p. 132-42.
- Ritschel WA, Parab PV, Denson DD, Coyle DE, Gregg RV. Absolute bioavailability of hydromorphone after peroral and rectal administration in humans: saliva/plasma ratio and clinical effects. *J Clin Pharmacol*. 1987;27:647-53.
- Levy MH. Pain control in patients with cancer. *Oncology (Huntingt)*. 1999;13:9-14.
- Way WL, Fields HL, Way L. Opioid analgesics and antagonists. In: Katzung BG, editor. *Basic and clinical pharmacology*. Stamford: Appleton & Lange; 1998. p. 496-515.
- Chang SF, Moore L, Chien YW. Pharmacokinetics and bioavailability of hydromorphone: effect of various routes of administration. *Pharm Res*. 1988;5:718-21.
- Bruera E, Sloan P, Mount B, Scott J, Suarez Almazor M. A randomized, double-blind, double dummy, crossover trial comparing the safety and efficacy of oral sustained-release hydromorphone with immediate-release hydromorphone in patients with cancer pain. Canadian Palliative Care Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1996;14:1713-7.
- Hagen N, Thirlwell MP, Dhaliwal HS, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Steady-state pharmacokinetics of hydromorphone and hydromorphone-3-glucuronide in cancer patients after immediate and controlled-release hydromorphone. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:37-44.
- Hays H, Hagen N, Thirlwell M, Dhaliwal H, Babul N, Harsanyi Z, et al. Comparative clinical efficacy and safety of immediate release and controlled release hydromorphone for chronic severe cancer pain. *Cancer*. 1994;74:1808-16.
- Vallner JJ, Stewart JT, Kotzan JA, Kirsten EB, Honigberg IL. Pharmacokinetics and bioavailability of hydromorphone following intravenous and oral administration to human subjects. *J Clin Pharmacol*. 1981;21:152-6.
- Coda B, Tanaka A, Jacobson RC, Donaldson G, Chapman CR. Hydromorphone analgesia after intravenous bolus administration. *Pain*. 1997;71:41-8.
- Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parsons N, Bouquillon AI. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet*. 1991;337:465-8.
- Chestnut DH, Choi WW, Isbell TJ. Epidural hydromorphone for postcesarean analgesia. *Obstet Gynecol*. 1986;68:65-9.
- Shulman MS, Wakerlin G, Yamaguchi L, Brodsky JB. Experience with epidural hydromorphone for post-thoracotomy pain relief. *Anesth Analg*. 1987;66:1331-3.
- Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*. 1984;61:276-310.
- Osborne R, Joel S, Slevin M. Morphine intoxication in renal failure; the role of morphine-6-glucuronide. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6554):1101.
- Hasselstrom J, Sawe J. Morphine pharmacokinetic and metabolism in humans. Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. *Clin Pharmacokinet*. 1993;24:344-54.
- Hagen NA, Foley KM, Cerbojne DJ, Portenoy RK, Inturrisi CE. Chronic nausea and morphine-6-glucuronide. *J Pain Symptom Manage*. 1991;6:125-8.
- Babul N, Darke AC, Hagen N. Hydromorphone metabolite accumulation in renal failure. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10:184-6.
- Fainsinger R, Schoeller T, Boiskin M, Bruera E. Palliative care round: cognitive failure and coma after renal failure in a patient receiving captopril and hydromorphone. *J Palliat Care*. 1993;9:53-5.
- Chang SF, Moore L, Chien YW. Pharmacokinetics and bioavailability of hydromorphone: effect of various routes of administration. *Pharm Res*. 1988;5:718-21.
- Ferrell B, Wisdom C, Brown J. Effects of controlled-release morphine on quality of life for cancer pain. *Oncol Nurs Forum*. 1989;16:521-6.
- Mc Carberg BH, Barkin RL. Long-acting opioids for chronic pain: pharmacotherapeutic opportunities to enhance compliance, quality of life, and analgesia. *Am J Ther*. 2001;8:181-6.
- Pérez Cajaraville J. Hidromorfona. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16(Espec Cong):45-6.
- Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer*. 1997;79:1428-37.
- Angst MS, Drover DR, Lotsch J, Ramaswamy B, Naidu S, Wada DR, et al. Pharmacodynamics orally administered sustained-release hydromorphone in humans. *Anesthesiology*. 2001;94:63-73.
- Palangio M, Northfelt DW, Portenoy RK, Brookoff D, Doyle RT Jr, Dornseif BE, et al. Dose conversion and titration with a novel, once-daily, OROS osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23:355-68.
- Woodson ME, Strambaugh JE, Lacouture PG, et al. Assessment of once-a-day controlled-release hydromorphone (Palladone XL) with 7 days treatment at stable doses. Poster presented at

- the annual meeting of the American College of Clinical Pharmacology; Kansas City, October 1999. p. 24-7.
38. FDA alert "Alcohol- Paldedone interaction". Disponible en: www.hhs.gov
 39. Hydromorphone: drug information. UpToDate®. Disponible en: www.uptodate.com
 40. Hydromorphone: Pediatric drug information. UpToDate®. Disponible en: www.update.com
 41. Katcher J, Walsh D. Opioid-induced itching: morphine sulphate and hydromorphone hydrochloride. *J Pain Symptom Manage.* 1999;17:70-2.
 42. Benedetti C, Butler SH Systemic analgesics. In: Bonica JJ, editor. *The management of pain.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1990. p. 1640-58.
 43. Shulman MS, Wakerin G, Yamaguchi L, Brodsky JB. Experience with epidural hydromorphone for post-thoracotomy pain relief. *Anesth Analg.* 1987;66:1331-3.
 44. Stenseth R, Sellevold O, Breivik H. epidural morphine for postoperative pain: experience with 1085 patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1985;29:148-56.
 45. Ritschel WA, Parab PV, Denson DD, Coyle DE, Gregg RV. Absolute bioavailability of hydromorphone after peroral and rectal administration in humans: saliva/plasma ratio and clinical effects. *J Clin Pharmacol.* 1987;27:647-53.
 46. Branch RA, Coley KC, Holimon TD, et al. *Mosby's Gen Rx.* St Louis: Mosby; 1999. II, p. 1152-5.
 47. Parafitt K. *Martindale, the complete drug reference.* London: Pharmaceutical Society; 1999. p. 43-4.
 48. *United States Pharmacopeia-Drug Information Drug information for the health care professional, vol 1.* Taunton: World Color Book Services; 1999. p. 2168-205.
 49. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1.* Art No: CD003447.
 50. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4.*
 51. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer.* 1996;78:852-7.
 52. Rapp SE, Egan KJ, Ross BK, Wild LM, Terman GW, Ching JM. A multidimensional comparison of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. *Anesth Analg.* 1996;82:1043-8.
 53. Chaplan SR, Duncan SR, Brodsky JB, Brose WG. Morphine and hydromorphone epidural analgesia. *Anesthesiology.* 1992;77:1090-4.
 54. Godarzi M. Comparison of epidural morphine, hydromorphone and fentanyl for postoperative pain control in children undergoing orthopaedic surgery. *Pediatr Anesth.* 1999;9:419-22.
 55. Moriarty M, McDonald CJ, Miller AJ. A randomised crossover comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. *J Clin Research.* 1999;2:1-8.
 56. Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer.* 1997;79:1428-37.
 57. Hanna M, Thippahawong J, Group TS. A randomized, double-blind comparison of OROS® hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care.* 2007;7:17.
 58. Wallace M, Skowronski R, Khanna S, Tudor IC, Thippahawong J. Efficacy and safety evaluation of once-daily OROS® Hydromorphone in patients with chronic low back pain: a pilot open-label study (DO-127). *Current Medical Research Opinion.* 2007;23:981-9.
 59. Hale M, Tudor IC, Khanna S, Thioohawong J. Efficacy and tolerability of once-daily extended release oxycodone I patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6 week, randomized, open label, noninferiority analysis. *Clinical Therapeutics.* 2007;29:874-88.
 60. Hawley P, Forbes K, Hanks GW. Opioids, confusion and opioid rotation. *Palliat Med.* 1988;12:63-4.
 61. Gordon DB, Stevenson KK, Griffie J, Muchka S, Rapp C, Ford-Roberts K. Opioid equianalgesics calculations. *J Palliat Med.* 2005;2:209-18.
 62. Kalso E. *Clinical Pharmacology of Opioids in the Treatment of Pain.* Pain. 2008;58:197-203.
 63. Sarhill N, Wals D, Nelson KA. Hydromorphone and clinical applications in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2001;9:84-96.