

## INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (02/11/2009)

### HIDROCLORURO DE HIDROMORFONA

#### Datos del solicitante

Dr. xxx del Servicio de Oncología solicita la inclusión de Hidrocloruro de Hidromorfona para el tratamiento del dolor intenso.

#### Datos del medicamento

**DCI:** HIDROCLORURO DE HIDROMORFONA

**Grupo terapéutico:** N02AA OPIOIDES: ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO.

**Forma farmacéutica:** COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

**Composición cuantitativa:** 4, 8, 16 y 32 mg

**Vía de administración:** ORAL

**Presentaciones comerciales:**

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Envase	Laboratorio	PVL (+4%IVA)
6607541	JURNISTA®	4 mg	30 comprimidos	JANSSEN-CILAG	17,98 €
6559987	JURNISTA®	8 mg	30 comprimidos	JANSSEN-CILAG	35,96 €
6559994	JURNISTA®	16 mg	30 comprimidos	JANSSEN-CILAG	71,92 €
6560006	JURNISTA®	32 mg	30 comprimidos	JANSSEN-CILAG	115,08 €

#### Farmacología

##### **Acción farmacológica:**

Analgesico opioide, derivado semi-sintético de la morfina. Ejerce sus efectos farmacológicos principales sobre el SNC y el músculo liso. Estos efectos son expresados y modulados por la unión a receptores opioides específicos. La hidromorfona es principalmente un agonista de los receptores  $\mu$  mostrando una afinidad débil por los receptores Kappa. La analgesia ocurre como consecuencia de la unión de la hidromorfona a los receptores  $\mu$  del SNC. Aunque las estimaciones varían (de 2 a 10 veces), parece ser que la hidromorfona oral es CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

aproximadamente 5 veces más potente (por peso) que la morfina y tiene una duración del efecto más corto. La depresión respiratoria ocurre principalmente por la acción directa sobre los centros de control respiratorios cerebrales. Los opioides pueden causar náuseas y vómitos, debido al estímulo directo de los quimiorreceptores de la emesis en el área posterior de la médula.

##### **Farmacocinética:**

- **Absorción:** Con los comprimidos de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas alcanzan una amplia meseta, relativamente plana, que perdura hasta aproximadamente 24 h. La

biodisponibilidad es del 22-26 %.

**Alimentos:** En un estudio se comparó la absorción de la hidromorfona de Journista® cuando se toma con 240 ml de alcohol, al 4 %, al 20 % y al 40 %, y se observó que en ayunas los valores de la Cmax aumentaron en una media de 16, 31, y 28% respectivamente, viéndose menos afectados después de ingerir alimentos siendo estos valores 14, 14, y 9 %, respectivamente. La tmax media cuando se tomó con alcohol al 4, al 20 y al 40 % fue 12-16 h y sin alcohol fue 16 h. No se vio ningún efecto sobre los valores de AUC, tanto después de ingerir alimento como en ayunas.

- **Distribución:** La unión a proteínas plasmáticas es menor del 30 %.

- **Metabolismo:** Se metaboliza principalmente en el hígado. La glucuronización y el metabolito principal es hidromorfona 3-glucurónido, el cual sigue en plasma una evolución en el tiempo similar a hidromorfona. A diferencia de la morfina, no se produce -6-glucurónido.

- **Eliminación:** mayoritaria con la orina como glucuronido conjugado.

- **Ancianos:** El efecto de la edad sobre la farmacocinética de la hidromorfona se plasmó en una disminución del 14 % en Cmax y un aumento modesto (11 %) en la AUC en el anciano, comparado con el joven. No se observó ninguna diferencia en tmax . Es poco probable que estos efectos sean clínicamente relevantes.

### **Indicaciones:**

Tratamiento de dolor intenso.

### **Posología:**

- Pacientes que actualmente no están en tratamiento con opioides: Dosis inicial, 8 mg/24h . Debido a que el ajuste de dosis hasta alcanzar la analgesia adecuada es más lento con preparaciones de opioides de liberación controlada, puede ser aconsejable iniciar el tratamiento con preparaciones convencionales de liberación inmediata (por ejemplo, hidromorfona CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

de liberación inmediata o morfina de liberación inmediata) y después convertirlas a la dosis diaria total apropiada de la preparación controlada.

- Pacientes que están en tratamiento con opioides: Para otros opioides diferentes a la morfina, primero se debería calcular la dosis diaria total equivalente de morfina, y posteriormente utilizar la tabla siguiente para determinar la dosis diaria total equivalente de hidromorfona:

### **Factores de Multiplicación para Convertir la Dosis Diaria de Opioides Anteriores a la Dosis Diaria de hidromorfona liberación prolongada:**

	X	<input type="text"/>	=	mg/día hidromorfona liberac. prolong
--	---	----------------------	---	--------------------------------------

\* Opiode Anterior: Morfina: Factor opioide Anterior Oral: **0,2**. Si es parenteral el factor es **0,6**.

\* Opiode anterior Hidromorfona: Factor opioide Anterior Oral: **1**. Si es parenteral el factor es **4**.

- Las posologías se deberían redondear a la baja en intervalos de 4 mg, ajustándolas a la dosis disponible más adecuada: comprimidos de 4, 8, 16, 32 y 64 mg, y de acuerdo a lo recomendado clínicamente.

- Cuando se inicie el tratamiento con este medicamentos se debe interrumpir la administración de todos los analgésicos opioides cuya acción dure veinticuatro horas.

- Se puede usar de forma segura, con dosis habituales de analgésicos no opioides y analgésicos complementarios.

- Analgesia Adicional: Además del tratamiento con hidromorfona una vez al día; los pacientes con dolor crónico pueden tener a su disposición fármacos contra el dolor irruptivo en preparaciones de liberación inmediata (por ejemplo hidromorfona de liberación inmediata o morfina de liberación inmediata). Se debe usar la tabla de conversión para la conversión de las dosis. Las dosis individuales complementarias de

hidromorfona de liberación inmediata o morfina de liberación inmediata, generalmente no deben exceder el 10%-25% de la dosis de hidromorfona de 24 horas:

\* Si la dosis diaria de hidromorfona de liberación prolongada es de 8 mg, la dosis de inicio recomendada para fármacos de rescate adicionales es de 2 mg por dosis para Hidromorfona de liberación inmediata y 10 mg para Morfina de liberación inmediata.

\* Si la dosis diaria de hidromorfona de liberación prolongada es de 16 mg, la dosis de inicio recomendada para fármacos de rescate adicionales es de 2 mg por dosis para Hidromorfona de liberación inmediata y 10-15 mg para Morfina de liberación inmediata.

\* Si la dosis diaria de hidromorfona de liberación prolongada es de 32 mg, la dosis de inicio para fármacos de rescate adicionales es de 4 mg por dosis para hidromorfona de liberación inmediata y 20-30 mg para Morfina de liberación inmediata.

\* Si la dosis diaria de hidromorfona de liberación prolongada es de 64 mg, la dosis de inicio para fármacos de rescate adicionales es de 8 mg por dosis para Hidromorfona de liberación inmediata y 40-60 mg para Morfina de liberación inmediata.

- Incrementos de la dosis: No se debe aumentar la dosis en intervalos inferiores a 2 días. Como norma, en cada ajuste de dosis, se deben considerar incrementos del 25-100 % de la dosis diaria de hidromorfona administrada hasta ese momento.

- El tratamiento puede mantenerse el tiempo que se considere necesario, con reevaluaciones periódicas.

- Niños y adolescentes: No se dispone de datos suficientes de seguridad y eficacia.

- Ancianos: El ajuste posológico en los ancianos es a menudo complejo. Por lo tanto, el tratamiento con hidromorfona se debe iniciar con precaución y se debe reducir la dosis inicial.

- Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática moderada las concentraciones plasmáticas fueron aproximadamente 4 veces más altos comparados con el grupo control y la vida media de eliminación se mantuvo inalterada. Estos pacientes deben empezar con dosis reducidas y deben ser supervisados estrechamente durante los ajustes de dosis.

- Insuficiencia renal: En pacientes con ClCr de 40-60 ml/minuto, los niveles plasmáticos fueron 2 veces más altos que en aquellos pacientes con función renal normal y la vida media de eliminación se mantuvo inalterada. Estos pacientes deben empezar con dosis reducidas y deben ser supervisados estrechamente durante los ajustes de dosis. En ClCr de <30 ml/min: la exposición a hidromorfona fue 4 veces mayor que en pacientes con función renal normal y la vida media de eliminación fue 3 veces más larga. En estos pacientes se debe considerar también un aumento del intervalo entre dosis con control clínico durante el tratamiento de mantenimiento.

- Suspensión del Tratamiento: En aquellos pacientes con dependencia física a opioides y que reciben administración diaria de hidromorfona: se debe reducir la dosis de hidromorfona al 50 % cada 2 días, hasta que se alcance la dosis más baja posible. En ese momento podrá interrumpirse el tratamiento de forma segura. Si aparecen signos de abstinencia, se debe interrumpir la disminución progresiva de la dosis para aumentarla ligeramente hasta que los signos y los síntomas de abstinencia a opioides desaparezcan. Entonces, deberá reanudarse la disminución progresiva de hidromorfona, utilizando períodos de tiempo más largos entre cada reducción de dosis, o convirtiendo a una dosis equianalgésica de otro opioide, para seguir disminuyéndola progresivamente.

- Normas para la correcta administración: Tomar los comprimidos enteros con un vaso de agua,

aproximadamente a la misma hora cada día, y nunca mastcarlo, dividido o machacarlo.

### **Contraindicaciones:**

- Pacientes con hipersensibilidad a hidromorfona.
- Pacientes que han tenido intervenciones quirúrgicas y/o enfermedades subyacentes que pudieran dar lugar a estenosis o "asas ciegas" del intestino.
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia respiratoria: El riesgo más importante de los opioides es la depresión respiratoria, presentándose con más frecuencia en situaciones de sobredosis, en ancianos, en pacientes debilitados y en aquellos que padecen enfermedades que están acompañadas por hipoxia o hipercapnia. En estos casos incluso dosis moderadas pueden producir insuficiencia respiratoria grave. Los opioides deben utilizarse con extrema precaución en pacientes que tienen una considerable disminución de la reserva respiratoria, una depresión respiratoria preexistente y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El dolor intenso antagoniza los efectos de la depresión respiratoria de los opioides. Sin embargo, el dolor puede desaparecer repentinamente y la depresión respiratoria puede volver a manifestarse rápidamente. Los pacientes que están programados para una cirugía con anestesia regional o bloqueos de las vías de transmisión de dolor, no deben recibir este medicamento durante las 24 horas previas a la intervención. La administración concomitante de hidromorfona con otros analgésicos opioides se asocia con un aumento de riesgo de insuficiencia respiratoria. Por lo tanto, cuando hidromorfona se administra concomitantemente con otros analgésicos es importante reducir la dosis de hidromorfona.
- Pacientes con dolor abdominal agudo de origen desconocido.

- Crisis asmática.

- Pacientes en estado de coma.

- Tratamientos concomitantes con inhibidores de monoaminoxidasa (IMAOs) o en los primeros 14 días tras la interrupción del tratamiento.

- Tratamientos concomitantes con buprenorfina, nalbupina o pentazocina.

- Niños, recién nacidos prematuros o durante el parto de niños prematuros.

### **Precauciones:**

Los analgésicos opioides, incluyendo la hidromorfona, pueden provocar hipotensión grave en aquellos individuos cuya capacidad para mantener la tensión arterial se ve afectada por la disminución de volumen sanguíneo o por la administración de ciertos medicamentos concomitantes, tales como fenotiazinas o anestésicos generales.

- Cirugía: No se debe utilizar durante las 24 primeras horas después de una intervención quirúrgica. A partir de entonces, debe utilizarse con mucha precaución, especialmente, después de una cirugía abdominal. no debe utilizarse, en situaciones con riesgo de íleo paralítico. Ante la sospecha de íleo paralítico debe interrumpirse el tratamiento. En el caso de cordotomía planificada u otras intervenciones quirúrgicas antiálgicas, los pacientes no deben ser tratados con este medicamento en las primeras 24 horas tras la cirugía. A partir de entonces, si fuera necesario, se debe utilizar una nueva dosis, de acuerdo con el nivel de analgesia requerido.

- Traumatismo craneoencefálico, hipertensión intracraneal: Los efectos depresores respiratorios de los opioides, junto a la retención de dióxido de carbono y la elevación secundaria de la presión del líquido cefalorraquídeo, pueden aumentar notablemente en presencia de hipertensión intracraneal o traumatismo craneal. En pacientes con traumatismo craneal, los opioides pueden enmascarar los signos neurológicos de aumentos

adicionales de la presión intracraneal. Sólo debe ser administrado, en estas circunstancias, con extrema precaución y cuando se considere indispensable.

- Estreñimiento: La hidromorfona, al igual que otros opioides, produce una reducción de la motilidad gastrointestinal asociada con un aumento de tono del músculo liso. Uno de los efectos secundarios más frecuentemente notificados durante el tratamiento con opioides es el estreñimiento.

La administración de opioides puede enmascarar el diagnóstico o el curso clínico de enfermedades abdominales agudas. Es importante, por lo tanto, asegurarse antes del inicio del tratamiento, que el paciente no sufre oclusión intestinal, sobre todo de tipo íleo.

- Obstrucción intestinal: La hidromorfona también puede causar un aumento de la presión de las vías biliares como consecuencia de espasmos en el esfínter de Oddi. Por tanto, en pacientes con inflamación o trastornos obstructivos del intestino, pancreatitis aguda secundaria a trastornos de las vías biliares y en pacientes que vayan a someterse a cirugía biliar, hay que tomar precauciones en la administración.

- Al igual que todos los analgésicos opioides, se debe administrar con precaución y a dosis bajas en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática de leve a moderada, enfermedad de Addison, mixedema, hipotiroidismo, hipertrofia prostática u obstrucción uretral.

- También deben tomarse precauciones adicionales en pacientes con depresión del sistema nervioso central, cifoescoliosis, psicosis tóxica, intoxicación etílica aguda, delirium tremens o convulsiones.

- Dependencia al medicamento: se debe utilizar con precaución en pacientes con alcoholismo crónico y con otras drogodependencias debido a que en estas poblaciones de pacientes, se

observa con mayor frecuencia un aumento de la tolerancia a los opioides y una mayor incidencia de dependencia psicológica. Con el uso continuado de opioides, incluyendo hidromorfona, cabe esperar el desarrollo de tolerancia y dependencia física.

- El abuso deliberado de opioides, puede aparecer, y se caracteriza por cambios en el comportamiento, que no se presentan en pacientes cuyo dolor es tratado de manera apropiada. Se cree que el desarrollo de dependencia psicológica o adicción, sólo ocurre en individuos que pueden estar predispuestos de algún modo; y no cabe esperar esta respuesta con la administración adecuada de opioides para el manejo del dolor. Sin embargo, incluso si un paciente ha utilizado mal los opioides en el pasado, la hidromorfona u otros opioides pueden estar indicados en el tratamiento de dolor intenso. La necesidad de aumentar la dosis podría deberse a la patología subyacente y debe ser reevaluada. En la mayoría de los casos esta demanda refleja una necesidad real para el alivio de dolor y no se debe confundir con un empleo inadecuado del fármaco.

#### **Advertencias/Consejos:**

- Como con otros opioides mayores, se debe establecer medidas profilácticas al inicio del tratamiento para prevenir reacciones adversas conocidas (por ejemplo estreñimiento).

- No se debe utilizar para el tratamiento del dolor agudo.

- Se deben recomendar medidas para prevenir el estreñimiento y se debe considerar el empleo de un laxante de forma profiláctica. La hidromorfona debe utilizarse con especial precaución en pacientes con estreñimiento crónico.

#### **Interacciones:**

- IMAO: La administración concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y opioides puede producir excitación o depresión

del Sistema Nervioso Central (SNC), hipotensión o hipertensión. Uso contraindicado en pacientes que toman IMAO.

- Agonistas/antagonistas de la morfina: El empleo concomitante de hidromorfona con agonistas/antagonistas de la morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) podría conducir a una reducción del efecto analgésico por el bloqueo competitivo de los receptores, así como a un riesgo de síndrome de abstinencia; por lo tanto, esta combinación está contraindicada.

- Depresores del SNC: El empleo concomitante de depresores del Sistema Nervioso Central tales como hipnóticos, sedantes, anestésicos generales, antipsicóticos y alcohol, puede producir efectos depresores aditivos, depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma. Cuando esta combinación está indicada, se debe reducir la dosis de uno o ambos agentes.

- Relajantes musculares: como otros opioides, puede aumentar la acción bloqueadora neuromuscular de los relajantes musculares y producir un aumento del grado de la depresión respiratoria.

- Alcohol: El alcohol aumenta el efecto sedante de la hidromorfona. Se debe evitar el empleo concomitante con alcohol.

- Anticolinérgicos: Riesgo de íleo paralítico. Se aconseja evitar el uso conjunto.

- Anestésicos generales: Puede resultar en depresión cardiovascular grave. Evitar la administración conjunta.

### **Situaciones especiales:**

#### **EMBARAZO**

Categoría C. En estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva, aunque no efectos teratogénicos. Se ha demostrado que la hidromorfona atraviesa la placenta en animales de experimentación. Se desconoce el riesgo potencial en humanos del empleo de opiáceos durante el embarazo.

No se debe usar durante el embarazo y el parto debido a que disminuye la contractilidad uterina y aumenta el riesgo de depresión respiratoria neonatal. Los recién nacidos de madres tratadas crónicamente con opioides pueden presentar síndrome de abstinencia.

#### **LACTANCIA**

No hay datos clínicos disponibles sobre el empleo de hidromorfona durante la lactancia. Se han detectado, bajas concentraciones de otros analgésicos opioides en la leche materna. Estudios preclínicos han mostrado que la hidromorfona puede ser detectada en la leche de ratas lactantes. No debe ser usado durante la lactancia.

#### **NIÑOS**

No se recomienda el uso en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a que no se dispone de datos suficientes de seguridad y eficacia.

#### **ANCIANOS**

Los ancianos son más propensos a sufrir efectos secundarios del sistema nervioso central (confusión) y alteraciones gastrointestinales, y suelen presentar una disminución fisiológica de la función renal. Por lo tanto, deben tomarse precauciones adicionales y debe reducirse la dosis inicial. En el anciano son frecuentes las enfermedades prostáticas y de vías urinarias. Esto contribuye a un aumento de riesgo de retención urinaria. Todas estas consideraciones deben tenerse en cuenta para aumentar las precauciones, más que para restringir el uso de opioides en ancianos.

#### **EFFECTOS SOBRE LA CONDUCCION**

Este medicamento puede influir de forma negativa en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Esto es más probable al inicio del tratamiento, después de un aumento de dosis o tras cambios entre formulaciones.

#### **Reacciones adversas:**

- Metabolismo y de la nutrición: (1-10%):

anorexia. (0.1-1%): aumento de apetito.

- Psiquiátricos: (1-10%): insomnio, confusión, pesadillas, depresión, alteraciones del humor. (0.1-1%): irritabilidad, reducción de la libido, paranoia, agresividad, gritos, apatía, tolerancia, disforia, euforia, alucinaciones. (0.01-0.1%): Dependencia, ansiedad, agitación.

- Sistema Nervioso: (1-10%): amnesia, mareo, somnolencia. (0.1-1%): Trastornos de la atención, Temblor o contracciones musculares involuntarias/ mioclonia, Alteraciones de la coordinación, Parestesia, Disgeusia, Disquinesia, Síncope, Dolor de cabeza.(0.01-0.1%): Crisis/convulsiones.

- Oculares: (0.1-1%): miosis, trastornos de la visión como visión borrosa.

- Oído y del laberinto: (0.1-1%): vértigo, tinnitus.

- Cardiacos: (0.1-1%): taquicardia. (0.01-0.1%): Bradicardia, palpitaciones.

- Vasculares: (1-10%): hipotensión, ruborización.

- Respiratorios: (0.1-1%): disnea, dificultad respiratoria. (0.01-0.1%): depresión respiratoria, broncoespasmo.

- Gastrointestinales: (1-10%): sequedad de boca, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, (0.1-1%): distensión abdominal, flatulencia, hemorroides, dolor abdominal, dispepsia. (0.01-0.1%): Incremento de las enzimas pancreáticas. (<0.01%): íleo paralítico.

- Hepatobiliares: (0.01-0.1%): Cólico biliar.

- Piel: (1-10%): exceso de sudoración, prurito, erupciones exantemáticas. (0.1-1%): Eczema, urticaria. (0.01-0.1%): Enrojecimiento de cara/eritema.

- Musculoqueléticos: (1-10%): Espasmos musculares. (0.1-1%): Artralgia, inflamación de las articulaciones- - Renales y urinarios: (1-10%): retención urinaria, micción imperiosa; (0.1-1%): Disuria, alteración o dificultad para la micción, Cromaturia, Poliaquiuria, olor anormal de la orina.

- Aparato reproductor y de la mama: (0.1-1%):

impotencia sexual.

- Generales: (1-10%): astenia, enema, síndrome de abstinencia. (0.1-1%): Escalofríos, sentimientos anormales, pirexia, malestar, molestias en el pecho, dificultad al caminar, síntomas pseudogripales, dolor.

- Los siguientes efectos, han sido comunicados en la literatura científica (frecuencia de aparición desconocida): hipertensión, insuficiencia respiratoria, delirio, amenorrea y disminución de testosterona.

#### SOBREDOSIS

- Síntomas: depresión respiratoria, somnolencia que evoluciona a estupor y coma, flacidez musculoesquelética, piel fría, miosis y ocasionalmente, taquicardia e hipotensión. En los casos de sobredosis grave, particularmente inmediatamente después de la administración intravenosa, puede aparecer apnea, insuficiencia circulatoria grave, paro cardíaco y muerte.

- Tratamiento: Restablecimiento de un adecuado intercambio respiratorio manteniendo la vía aérea permeable e instaurando ventilación asistida o controlada. Si la ingestión oral fuera reciente, se debe realizar un lavado gástrico. En los pacientes inconscientes, con vía aérea permeable, se debe administrar por vía nasogástrica carbón activado (30-100 g en adultos, 1-2 g/kilogramo en niños). Se puede añadir sorbitol en la primera dosis de carbón activado. Para controlar el shock y el edema pulmonar que potencialmente acompañan a la sobredosis, se deben emplear medidas de soporte (oxígeno, vasopresores). El paro cardíaco y las arritmias pueden requerir masaje cardíaco o desfibrilación.

En casos de sobredosis grave, se debe administrar 0,8 mg de naloxona por vía intravenosa. Si fuera necesario, se repetirá después de 2-3 minutos. Alternativamente, la infusión será de 2 mg de naloxona en 500 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o en

una solución de glucosa al 5 % (0,004 mg/ml). El ritmo de infusión se debe ajustar a la respuesta del paciente. El efecto de naloxona es relativamente corto. Por lo tanto, el paciente debe ser monitorizado cuidadosamente hasta que la respiración se haya estabilizado. La forma de liberación prolongada liberará hidromorfona durante aproximadamente 24 horas. Esto se debe tener en cuenta para determinar el tratamiento. En casos de sobredosis menos grave, se puede administrar 0,2 mg de naloxona intravenosa, y si fuera necesario repetirlo. Naloxona no se debe administrar en ausencia de depresión respiratoria clínicamente significativa o depresión circulatoria debido a opioides. Naloxona se debe administrar

con precaución, a pacientes que se sospecha son físicamente dependientes de la hidromorfona puesto que la inversión rápida de los efectos de los opioides, incluyendo hidromorfona, puede desencadenar un síndrome de abstinencia. DOPAJE

La hidromorfona es una sustancia prohibida durante la competición.

Se considera sustancia específica y, por tanto, una violación de la norma en la que esté involucrada esta sustancia puede ocasionar una reducción de sanción siempre y cuando el deportista pueda demostrar que el uso de la sustancia específica en cuestión no fue con intención de aumentar su rendimiento deportivo.

### Evaluación de la eficacia

Se dispone de los datos de un estudio no publicado (estudio DO118), que incluye 200 pacientes, con una duración de 4 semanas, realizado entre 1999 y 2001, facilitado por el laboratorio, frente a morfina de liberación controlada en el dolor crónico oncológico.

Se trata de un estudio de equivalencia cuya variable principal es la media de los 2 últimos valores medidos como "peor dolor" en las últimas 24 horas, en la escala BPI (Brief Pain Inventory). Los resultados no son concluyentes ya que no se realiza el análisis por protocolo de la variable principal, no se alcanza el tamaño de muestra requerido en la rama de hidromorfona OROS® y por el elevado porcentaje de pérdidas (49,5% de los pacientes en la rama de hidromorfona OROS® y el 27,7% con morfina).

Se realizaron 2 ensayos clínicos de conversión de dosis:

En uno de ellos (Palangio y Northlet, 2002), se evaluó la conversión de la terapia opioide inicial a hidromorfona OROS en pacientes con dolor crónico maligno o no maligno. El periodo de estudio se dividió en 3 fases: la

estabilización de la dosis del opioide inicial ( $\geq 3$  días), la conversión y valoración (3-21 días), y la fase de mantenimiento (14 días). Los pacientes fueron evaluados en 5 visitas durante el periodo de estudio. La eficacia analgésica se midió usando la escala BPI. Se seleccionaron aquellos pacientes que requirieron dosis  $\geq 45$  mg diarios de morfina. La terapia opioide oral o transdérmica fue convertida a dosis única diarias de hidromorfona de 8, 16, 32 y 64 mg en un ratio 5:1 (morfina: hidromorfona). Para el dolor irruptivo se administró hidromorfona de liberación inmediata. De los 445 pacientes, 404 completaron el estudio. De estos, el 18,1% tuvieron dolor crónico maligno y el 81,9% tuvieron dolor crónico no maligno. La estabilización de dosis (definida como dosis de hidromorfona constante durante 3 días y  $\leq 3$  dosis de hidromorfona de liberación inmediata) se consiguió en el 73,8% de los pacientes. El análisis por intención de tratar demostró una mejoría estadísticamente significativa en la escala BPI con hidromorfona y el perfil de efectos adversos fue el esperado en opioides.

En el otro ensayo (Wallace y Rauck,

2007), los pacientes estabilizaron en su terapia opioide previa antes del cambio a hidromorfona OROS en un ratio 5:1 (morfina sulfato equivalente a hidromorfona). La dosis de hidromorfona OROS fue valorada a los 3-16 días para alcanzar la analgesia adecuada, y el tratamiento de mantenimiento continuó durante 14 días. El 66% de los 336 pacientes completó todas las fases del estudio. La estabilización de hidromorfona se alcanzó en el 94,6% de los pacientes, la mayor parte de ellos en 2 o 3 valoraciones (tiempo medio, 4,2 días). La puntuación de la intensidad media del dolor determinada por BPI disminuyó durante el tratamiento con hidromorfona ( $P < 0,001$ ). El porcentaje de pacientes que definieron su tratamiento como bueno o muy bueno aumentó y el uso de analgésicos de rescate disminuyó. La interferencia del dolor con las actividades diarias (caminar o trabajar) y los efectos en la calidad de vida también mejoraron (todos  $P < 0,001$ ). El estudio concluye que la conversión a hidromorfona no supone una pérdida de eficacia ni un incremento en los efectos adversos.

En cuanto a la comparación con otros opioides, destacan 2 estudios.

El primero es un estudio de no-inferioridad aleatorizado, no ciego, comparativo frente a oxicodona cada 12 horas en osteoartritis de rodilla o cadera, que incluyó 138 pacientes (análisis de eficacia sobre 124) con una duración de 6 semanas (2 para titulación y estabilización y otras 4 para mantenimiento) (Hale and Tudor, 2007).

Los pacientes valoraron su nivel del dolor de 0 (ausencia) a 3 (dolor intenso), así como la mejoría experimentada en el mismo, de 0 (ninguna mejora) hasta 4 (desaparición completa del dolor).

Este ensayo estudia la reducción media en la puntuación del alivio del dolor de las dos

últimas medidas en la fase de mantenimiento (2,3 hidromorfona y 2,3 oxicodona) y el tiempo transcurrido hasta el tercer día de alivio completo o moderado del dolor (6,2 días hidromorfona y 5,5 días oxicodona). Los resultados no son concluyentes porque no se alcanza el tamaño de muestra requerido en la rama de oxicodona (tras la exclusión de 14 pacientes del análisis de eficacia) y debido al elevado porcentaje de pérdidas (39,1% con hidromorfona; 41,7% con oxicodona).

El otro es un ensayo clínico doble-ciego aleatorizado en el que se compara la eficacia de la hidromorfona OROS frente a la morfina de liberación controlada (Hanna and Tripphawong, 2008). Se incluyeron 200 pacientes con dolor crónico oncológico. Consta de dos fases, en la primera, titulación, se compara hidromorfona de liberación inmediata frente a morfina de liberación inmediata entre 2 y 9 días, en la segunda, mantenimiento, se compara hidromorfona OROS frente a la morfina de liberación controlada durante 10 a 15 días. Se trata de un estudio de equivalencia cuya variable principal fue el "peor dolor en las últimas 24 horas" medido en la escala BPI. Los resultados no son concluyentes ya que no se realiza el análisis por protocolo de la variable principal, no se alcanza el tamaño de muestra requerido en la rama de hidromorfona OROS, por el elevado porcentaje de pérdidas [49,5% (22 % en la fase de mantenimiento) de los pacientes en la rama de hidromorfona OROS y el 27,7% (15 % en la fase de mantenimiento) con morfina] y por la corta duración del seguimiento.

Destaca un estudio clínico abierto:

En un estudio piloto no aleatorizado (Wallace y Skowronsky, 2007) se sometió a un grupo de 207 pacientes con dolor lumbar moderado o intenso a pesar de estar tratados previamente con opioides, a un tratamiento con hidromorfona de liberación prolongada durante un

periodo de seis semanas (2-7 días de estabilización del tratamiento previo; 3-14 días de titulación y estabilización con hidromorfona y 28 días de mantenimiento). Finalizaron el tratamiento un 63,3% de los pacientes. El nivel más elevado del dolor se redujo de forma significativa con relación al tratamiento previo (-0,8 BPI), pasando del 31,6% al 63,2% el porcentaje de pacientes que valoraron como bueno, muy bueno o excelente el tratamiento; por su parte, los correspondientes porcentajes de valoración por parte de los investigadores clínicos fueron del 29,8% y 65,8%.

Los últimos estudios publicados se centran en la eficacia y seguridad de la hidromorfona a largo plazo.

Uno de ellos (Hanna and Tuca, 2009) es un ensayo clínico fase III abierto y multicéntrico,

llevado a cabo sobre 68 pacientes con dolor oncológico en tratamiento con 8 mg de hidromorfona OROS (dosis estable al inicio del estudio) y seguidos durante 1 año. La media de la puntuación de dolor BPI, de la interferencia con las actividades diarias y de la valoración global del paciente y del investigador permanecieron estables. Los resultados sugieren que hidromorfona OROS a largo plazo puede ser beneficiosa en el manejo del dolor oncológico persistente, de moderado a severo.

La misma conclusión se extrae de Wallace and Moulin (2009), quienes además estudian la seguridad.

En base a estos estudios parece que la eficacia de hidromorfona es equivalente a la de morfina de liberación controlada, a pesar de que la mayoría de estudios realizados son abiertos.

### Evaluación de la seguridad

Todos los estudios anteriores concluyen de la misma forma en cuanto a la seguridad: el perfil de efectos adversos de la hidromorfona es el mismo que el del resto de opioides.

En Hale and Tudor, 2007, los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas (35,2% con hidromorfona vs. 29,9% con oxycodona), estreñimiento (29,6% vs. 25,4%), somnolencia (25,4% vs. 17,9%), vómitos (16,9% vs. 11,9%) y mareos (14,1% vs. 22,4%). El tratamiento fue suspendido debido a la incidencia de efectos adversos en el 35,2% y 32,8%, respectivamente (29,6% y 19,4%, durante la fase de titulación). Lo

más destacable de este estudio es que muestra una mejoría estadísticamente significativa del insomnio en los pacientes tratados con hidromorfona frente a oxycodona.

En un estudio a largo plazo (Hanna and Tuca 2009) los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas (35,3%), estreñimiento (32,4%) y vómitos (22,1%).

En otro estudio a largo plazo (1 año) (Wallace and Moulin, 2009), los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas (24%) y estreñimiento (19,3%).

### Evaluación económica

El coste de adquisición de hidromorfona para el tratamiento diario de un paciente es el doble que el de morfina de liberación controlada

(utilizando el factor de conversión de morfina a hidromorfona ya comentado).

	<b>Hidromorfona (Jurnista® 8 mg 30 comp)</b>	<b>Morfina de liberación controlada (MST® 30mg 100 comp)</b>
<b>Posología</b>	8 mg/día	30 mg/12h
<b>PVL (+4%IVA)/envase</b>	35,96 €	30,68 €
<b>Coste tto./día (PVL+4%IVA)</b>	1,2 € /día	0,61 €

## Conclusiones

La eficacia de la hidromorfona en liberación oral prolongada puede considerarse en el mismo nivel de preparaciones similares con morfina o oxycodona, siendo sus propiedades prácticamente superponibles, aunque la preparación con hidromorfona sólo requiere una única administración diaria, frente a las dos de la morfina. Esto último podría considerarse una ventaja competitiva en cualquier tratamiento crónico, para mejorar el cumplimiento terapéutico, que en el caso del dolor no es tan necesario.

Sería recomendable la realización de más estudios ciegos, que corroboren si existe alguna mejora en el perfil de seguridad, así como comparaciones con otras formas de liberación

prolongada, incluyendo los parches transdérmicos de fentanilo.

En base a los estudios realizados (de no inferioridad), la hidromorfona OROS parece ser igualmente efectiva y segura con respecto a morfina de liberación retardada en el control del dolor, pero no supone un avance terapéutico. Se trata de una alternativa a las opciones disponibles en nuestro complejo hospitalario, sin aparentes mejoras farmacológicas aparte de la administración única diaria.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de Jurnista®
2. Micromedex® Thomson Healthcare Series.
3. BOT. Base de Datos del Medicamento.
4. Palangio M, Northlet DW, Portenoy RK 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 Sympto Manage* 2002; 97:827-36.
5. Wallace M, Rauck RL, Moulin D et al. Once daily OROS hydromorphone for the management of chronic non malignant pain: a dose-conversion and titration study. *Int J Clin Pract* 2007; 61:1671-6.
6. Wallace M, Skowronski R, Khanna S et al. Efficacy and safety evaluation of once-daily OROS hydromorphone in patients with chronic low back pain: a pilot open-label study (DO 127) *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(5): 981-9.
7. Hanna M, Thipphawong J. A randomized, double-blind comparison of OROS hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliative Care* 2008; 7-17.
8. Hale M, Tudor I, Khanna S et al. *Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with*

- chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, non-inferiority analyses.* Clin Therapeutics 2007; 29:874-88.
9. Hanna M, Tuca A, Thippawong J. *An open-label, 1-year extension study of the long-term safety and efficacy of once-daily OROS hydromorphone in patients with chronic cancer pain.* BMC Palliat Care. 2009 Sept 15;8:14.
  10. Wallace M, Moulin DE, Rauck RL, Khanna S, Tudor IC, Skowronski R, Thippawong J. *Long-term safety, tolerability and efficacy of OROS hydromorphone in patients with chronic pain.* J Opioid Manag. 2009 Mar-Apr; 5(2): 97-105.
  11. Informe Génesis de Evaluación de Hidromorfona OROS. Servicio Navarro de Salud.