

REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



NOTA CLÍNICA

Dosis efectiva de hidromorfona en pacientes con dolor crónico oncológico: experiencia de 4 años en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

E. Rionda*, M.G. Rivera, C.P. Canseco, J.C. Torres, S. Tenopala, A. Díaz-Coto, M.A. Quintero, G. Bequer, L.C. Castillo, M. Golzarri y J.R. Hernández-Santos

Clínica del Dolor, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, México DF, México

Recibido el 26 de enero de 2009; aceptado el 2 de febrero de 2009

PALABRAS CLAVE

Dolor crónico oncológico;
Opiáceos;
Hidromorfona

Resumen

Antecedentes: Aproximadamente 6,35 millones de nuevos casos de cáncer se diagnostican anualmente. El 90% de los pacientes con cáncer avanzado presentan dolor. El objetivo en el tratamiento del dolor oncológico es aliviar el dolor, interrumpiendo la transmisión o modulándolo a nivel cerebral o espinal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló una escala de tres escalones para manejar el dolor oncológico. En el escalón I se incluyen analgésicos no opiáceos + coadyuvantes; en el escalón II se incluyen opiáceos leves + coadyuvantes y en el escalón III se incluyen opiáceos potentes + coadyuvantes.

Material y métodos: Se revisaron 72 expedientes, en un total de 4 años, de todos los pacientes con dolor crónico oncológico que hayan estado en tratamiento con hidromorfona. En este trabajo obtuvimos la dosis promedio en la que se logró un buen control del dolor (escala analógica visual [EVA] < 4). También reportamos los efectos adversos que más se presentaron, así como si algún paciente abandonó el tratamiento, y sus causas. Se reportó el tipo de cáncer de cada paciente y el tiempo de tratamiento con hidromorfona.

Resultados: La dosis promedio que se utilizó fue de 22 mg + 16 mg en 24 h. De estos 72 pacientes, 7 no lograron llegar a un control del dolor y 1 abandonó el tratamiento, ya que no toleró los efectos adversos. Los efectos adversos que más comúnmente se presentaron fueron estreñimiento, náuseas, vómitos y somnolencia. El efecto adverso que más se presentó fue el estreñimiento, con una diferencia estadísticamente significativa respecto de los otros efectos adversos presentados. El estreñimiento es un efecto adverso que, si se controla con un fármaco, es muy tolerable.

Conclusiones: El promedio de dosis efectiva de hidromorfona que encontramos es una dosis relativamente baja, a la que los efectos adversos son tolerables. El efecto adverso que más se presentó fue el estreñimiento, que es bastante tolerable con fármaco, lo que

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bunnyrionda@hotmail.com (E. Rionda).

hace a la hidromorfona un fármaco efectivo y seguro para utilizarse aun en períodos prolongados.

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

KEYWORDS

Cancer pain;
Opioids;
Hydromorphone

Effective dose of hydromorphone in patients with chronic oncologic pain: a four-year experience in the *Centro Médico Nacional 20 de Noviembre*, a public hospital in Mexico

Abstract

Background: Approximately 6.35 million patients are diagnosed with cancer annually. Around 90% of patients with advanced cancer have pain. Treatment of oncologic pain aims to relieve pain by modulating or interrupting transmission in the spine or brain. The World Health Organization (WHO) has developed a three-step ladder for cancer pain management. At step I, non-opioid plus adjuvant drugs are included. Step II includes opioids for mild to moderate pain plus adjuvants, and step III includes opioids for moderate to severe pain plus adjuvants.

Material and methods: We reviewed 72 files corresponding to all the patients with chronic cancer pain that had been treated with hydromorphone during the previous 4 years in our hospital and calculated the mean dose at which the patients reported good pain control (Visual Analog Scale [VAS] < 4). We also studied the most common adverse effects, and whether any of the patients discontinued the treatment, and if so, the reasons for discontinuance. The type of cancer in each patient and the length hydromorphone treatment were also noted.

Results: The mean dose used was 22 mg \pm 16 mg in 24 hours. Of the 72 patients, seven did not achieve adequate pain control and one discontinued the treatment due to adverse effects. The most common adverse effects were constipation, nausea, vomiting and drowsiness. Constipation was significantly more frequent than the remaining adverse effects. Constipation is an adverse effect that is highly tolerable when controlled by medication.

Conclusions: The mean effective hydromorphone dose is a relatively low dose at which the adverse effects are still tolerable. The most common adverse effect was constipation, which is fairly tolerable with medication. Hydromorphone is a safe and effective drug even for prolonged periods.

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

Introducción

Aproximadamente, 6,35 millones de nuevos casos de cáncer se diagnostican anualmente¹. En nuestro país, a partir de la década de 1990, los tumores malignos son la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares. Hoy día, se estima que hay entre 60 y 80 casos por cada 100.000². La prevalencia de dolor por cáncer es del 30% al momento de ser diagnosticado, del 50% en pacientes que están siendo sometidos a tratamiento, y del 90% en pacientes que se encuentran con cáncer avanzado³. El 65% del dolor oncológico es causado por compromiso de estructuras orgánicas, provocado por el crecimiento tumoral. El 25% del dolor es causado por los diferentes tratamientos, como radioterapia, quimioterapia y cirugía. El resto presenta dolor atribuible a síndromes dolorosos crónicos comunes, como lumbalgias y cefaleas⁴.

El objetivo en el tratamiento del dolor oncológico es aliviar el dolor, interrumpiendo la transmisión o modulándolo a nivel

cerebral o espinal. Se puede lograr con monoterapia o con combinaciones de diferentes tipos de fármacos⁵. La Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló una escala de tres escalones para manejar el dolor oncológico, basada exclusivamente en la administración de agentes por la vía oral. En el escalón I se incluyen analgésicos no opiáceos + coadyuvantes; en el escalón II se incluyen opiáceos leves + coadyuvantes y en el escalón III se incluyen opiáceos potentes + coadyuvantes⁶. Los opiáceos son el patrón de oro para el manejo de dolor nociceptivo.

Los opioides endógenos naturales incluyen betaendorfinas, encefalinas y dinorfinas. En 1973 se descubrieron receptores opioides en el sistema nervioso central (SNC). Los receptores opioides tienen papeles integrales en el sistema antinociceptivo endógeno y están localizados a lo largo del SNC y los nervios periféricos^{7,8}. Los tres receptores opioides mejor descritos son los receptores mu, kappa y delta. Estos se encuentran en el SNC, particularmente en el asta dorsal de la médula espinal, y en los nervios periféricos⁹. Un ago-

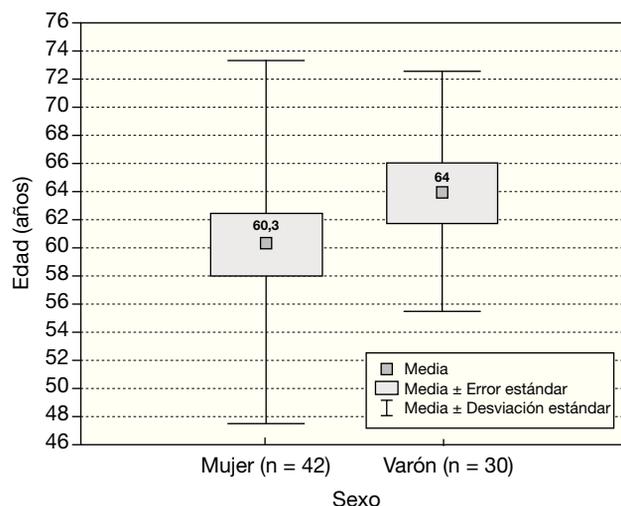


Figura 1 Comparación de la edad según el sexo.

nista opioide, al unirse al receptor, produce analgesia, así como efectos indeseables, como estreñimiento, somnolencia, náuseas y depresión respiratoria¹⁰.

La hidromorfona es un opiáceo semisintético, derivado de la morfina. Tiene una alta afinidad por el receptor mu. La hidromorfona es similar a la morfina: es hidrofílica y la vida media es similar. Es diferente en cuanto a los efectos adversos, ya que el prurito, la sedación, las náuseas y el vómito son menos frecuentes¹¹. La dosis equianalgésica de la morfina con la hidromorfona va en un rango de 3:1 a 9:1, dependiendo de la vía de administración¹². La latencia es de 30 min posterior a la administración oral del fármaco y 5 min después de la administración por vía intravenosa¹¹. La hidromorfona se metaboliza en el hígado a hidromorfona 3-glucurónido (H3G) y es excretada por el riñón. Este metabolito H3G carece de efectos analgésicos y puede tener efectos neurotóxicos, como alodinia, mioclonías y convulsiones. La producción de este metabolito es relativamente baja, por lo que el riesgo de efectos secundarios neurotóxicos es muy baja¹³.

Nuestro objetivo fue reportar la dosis promedio efectiva de la hidromorfona en pacientes con dolor crónico oncológico en nuestra experiencia de 4 años en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se revisaron 72 expedientes, en un total de 4 años, de todos los pacientes con dolor crónico oncológico que hayan estado en tratamiento con hidromorfona.

Los criterios de inclusión fueron: todos los pacientes con dolor oncológico tratados con hidromorfona en el servicio de clínica del dolor del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

En este trabajo calculamos la dosis promedio en la que se logró un buen control del dolor (escala analógica visual [EVA] < 4). También se reportan los efectos adversos con mayor incidencia, así como si algún paciente abandonó el tratamiento y sus causas. En este estudio también se repor-

Tabla 1 Promedio de dosis efectivas de hidromorfona (EVA < 4)

Dosis*	Pacientes, n	(%)
8	24	37,5
16	13	20,3
24	10	15,6
32	5	7,8
40	5	7,8
48	1	1,6
56	3	4,7
64	3	4,7

EVA: escala analógica visual; IC: intervalo de confianza.

*Dosis promedio: $22,0 \pm 16,3$ mg/24 h; IC del 95%: 17,9 a 26,1 mg/24 h; mínimo: 8 mg/24 h; máximo: 64 mg/24 h; percentil 10: 8 mg/24 h; percentil 90: 48 mg/24 h.

tó el tipo de cáncer de cada paciente y el tiempo de tratamiento con hidromorfona.

El análisis estadístico se realizó con los programas Statistica 7, Epi Info 6.04 y Mini Tab 14. Para el análisis estadístico descriptivo se utilizaron: medidas de tendencia central: media, mediana, moda; medidas de dispersión: rango, desviación estándar, medidas de posición (percentiles 10, 25, 50, 75 y 90); gráficas de barras, *box plots* y circulares. Para el análisis estadístico inferencial se utilizaron intervalos de confianza (IC) del 95% para la proporción poblacional e IC del 95% para la media aritmética poblacional.

Resultados

En este estudio se revisaron 72 expedientes de pacientes con dolor oncológico que estuvieron en tratamiento con hidromorfona en los últimos 4 años: 30 varones y 42 mujeres.

El rango de edad fue de 43 a 84 años, con una media de $62,23 \pm 11,3$. La media de edad para las mujeres fue de 60,3 y para los varones de 64,0 años.

En cada paciente, la dosis se consideró efectiva cuando esta disminuía la EVA a < 4. De los 72 pacientes estudiados, 64 pacientes refirieron una EVA < 4 (88,88%), un paciente abandonó el tratamiento debido a intolerancia a los efectos adversos y 7 pacientes nunca llegaron a tener una EVA < 4. En la tabla 1 podemos observar el promedio de las dosis efectivas que se utilizó en los restantes 64 pacientes, que fue de $22,0 \pm 16,3$ mg. En la figura 1 se observan sólo datos demográficos en los que se observa y se compara la edad de acuerdo con el sexo de cada paciente. En la figura 2, podemos observar la distribución de las dosis utilizadas para obtener una EVA < 4, el número de pacientes que utilizaron cada dosis y el porcentaje de cada uno. La dosis está expresada en mg/día.

En la figura 3 se observa la incidencia de efectos adversos. En la figura 4 se observan los efectos adversos que se presentaron, con sus respectivos porcentajes. Observamos que el estreñimiento fue el que presentó una significación estadística mayor, con una $p < 0,05$. El porcentaje de inci-

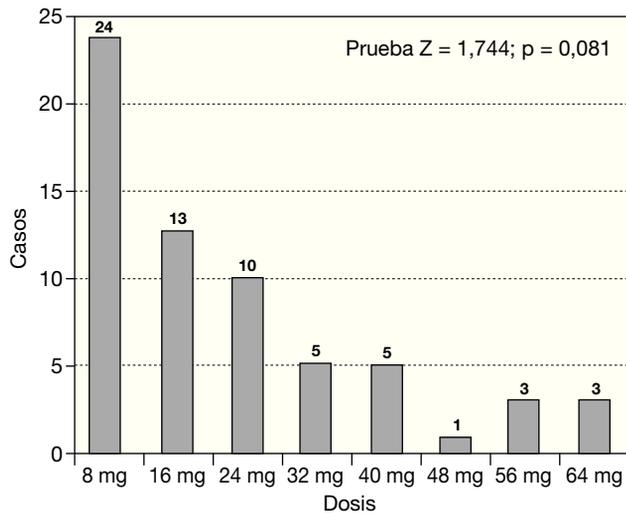


Figura 2 Distribución de la dosis efectiva (mg/día).

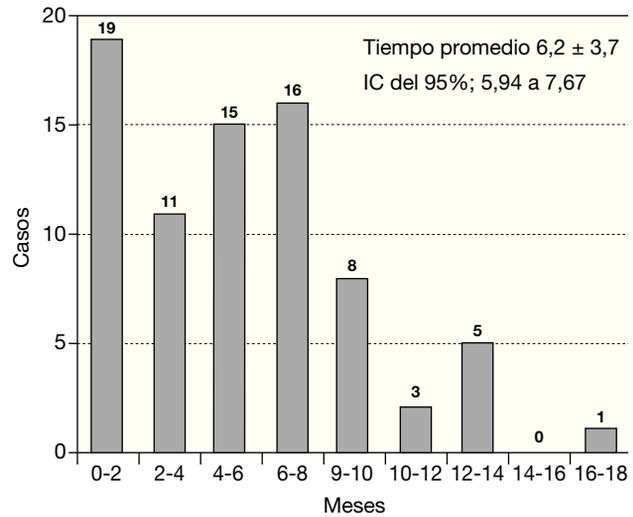
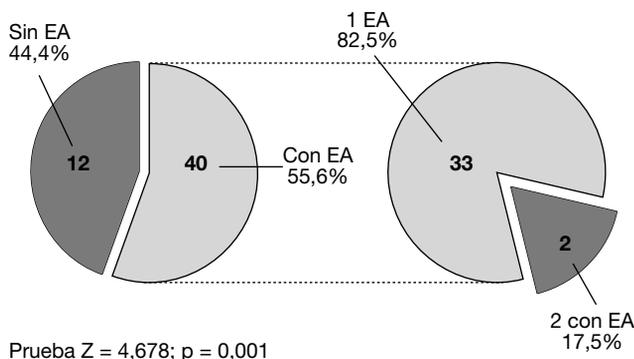


Figura 5 Tiempo de tratamiento con hidromorfona. IC: intervalo de confianza.



Prueba Z = 4,678; p = 0,001

Figura 3 Incidencia de efectos adversos (EA).

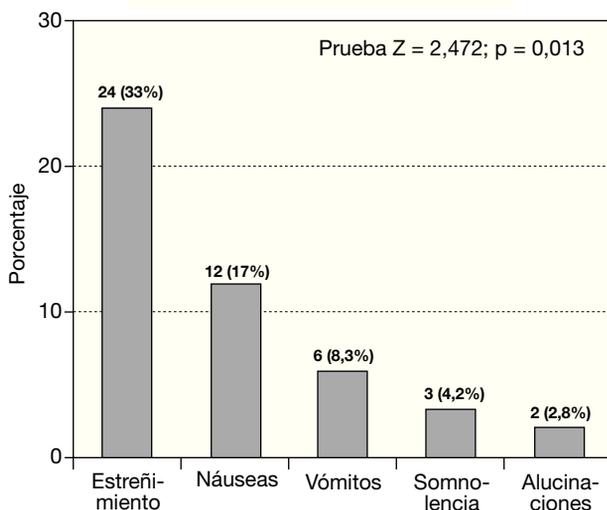


Figura 4 Incidencia de efectos adversos.

dencia del estreñimiento fue del 33%, de náuseas del 17%, de vómitos del 8,3%, de somnolencia del 4,2% y de alucinaciones del 2,8%.

En la figura 5 observamos el tiempo de uso de este fármaco en cada paciente. El tiempo medio de utilización fue de $6,2 \pm 3,7$ meses.

En la tabla 2 se muestran los 23 tipos de cáncer que se presentaron en estos pacientes; los más comunes fueron: el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer cervicouterino, el cáncer de colon y el cáncer gástrico. Se observa también la correlación del tipo de cáncer con las dosis que se utilizó.

Discusión

En este estudio retrospectivo, observamos que de los 72 pacientes solo un paciente abandonó el tratamiento debido a intolerancia al fármaco por efectos adversos. También se muestra que el 55,6% de los pacientes presentaron efectos adversos. Esta cifra es considerable, por lo que sorprende observar la tolerancia que se presentó a ellos. El efecto adverso que más se presentó fue el estreñimiento, con una $p < 0,05$, lo que indica que fue estadísticamente significativa.

La hidromorfona es una cetona hidrogenada análoga de la morfina, por lo que presenta efectos adversos similares a esta pero, como ya habíamos mencionado anteriormente, con la hidromorfona el prurito, la somnolencia, las náuseas y los vómitos se presentan con menor frecuencia que con la morfina o cualquier otro opiáceo¹¹.

En este estudio también se puede observar que la dosis efectiva promedio para llegar a una EVA < 4 fue de 22 mg/día, y en 7 pacientes no se logró nunca el control del dolor. La dosis de 22 mg/día se considera todavía una dosis baja. Esto es importante porque cuanto mayor es la dosis de un opiáceo, más aumenta la incidencia de efectos adversos y, por tanto, la tolerancia al fármaco disminuye¹⁴.

En cuanto al tiempo de uso del fármaco, observamos que la media fue de $6,2 \pm 3,7$ meses (mínimo de 1 mes y máximo

Tabla 2 Distribución de la dosis por día según diagnóstico

Diagnóstico	Frecuencia	Dosis promedio ± DE
Cáncer de mama	9	64,56 ± 36,37
Cáncer de próstata	8	57,00 ± 30,07
Cáncer cervicouterino	6	85,33 ± 33,05
Cáncer de colon	5	78,00 ± 54,11
Cáncer gástrico	5	128,00 ± 106,13
Linfoma no Hodgkin	4	144,00 ± 84,86
Cáncer de pulmón	4	64,00 ± 26,13
Cáncer de vulva	3	55,67 ± 40,99
Cáncer de lengua	3	65,67 ± 34,53
Osteosarcoma	3	138,67 ± 112,38
Cáncer de recto	3	89,67 ± 22,28
Melanoma	2	160,00 ± 0,00
Mesotelioma pleural	2	160,00 ± 135,76
Cáncer de endometrio	2	80,00 ± 67,88
Adenocarcinoma de vesícula	2	112,00 ± 67,88
Cáncer de vejiga	2	128,00 ± 45,25
Cáncer de páncreas	2	64,00 ± 45,25
Fusosarcoma	1	224,00 ± 0,00
Cáncer epidermoide	1	32,00 ± 0,00
Cáncer de endometrio	1	32,00 ± 0,00
Cáncer de renal	1	64,00 ± 0,00
Cáncer de ovario	1	32,00 ± 0,00
Histiocitoma maligno	1	101,00 ± 0,00
Cáncer de hígado	1	96,00 ± 0,00
Total	72	89,57 ± 61,63

DE: desviación estándar.

de 18 meses). Con esto podemos observar que es seguro utilizar el fármaco durante períodos prolongados y que, al ir aumentando la dosis paulatinamente, el incremento de los efectos adversos no es estadísticamente significativo. Al igual que el resto de los opiáceos, los pacientes pueden desarrollar tolerancia al fármaco con el uso crónico y necesitarán progresivamente dosis más altas para mantener el control del dolor. También puede aparecer tolerancia cruzada con otros opiáceos. El uso prolongado de este fármaco puede producir dependencia física y la suspensión repentina de la terapia puede dar como resultado un síndrome de abstinencia. Cuando un paciente no requiera continuar el tratamiento con hidromorfona, es aconsejable disminuir la dosis gradualmente para prevenir la aparición de los síntomas de supresión y abstinencia, al igual que debe realizarse con el resto de los opiáceos^{15,16}.

No encontramos una relación ente el tipo de cáncer y la dosis efectiva empleada, lo que nos indica que, independientemente del tipo de cáncer, el comportamiento de cada tumor es diferente⁴.

Conclusiones

La hidromorfona es un fármaco efectivo, ya que se logró un buen control del dolor en un 88,88% de los casos.

El promedio de dosis efectivas de hidromorfona que se administraron son dosis relativamente bajas, por lo que los efectos adversos son tolerables. El efecto adverso que más se presentó fue el estreñimiento, que es bastante tolerable con fármacos, lo que hace a la hidromorfona efectiva y segura para utilizarse durante períodos prolongados.

Conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bonica JJ, Ekstrom JL. Systemic opioids for the management of cancer pain: An update review. *Adv Pain Res Ther.* 1990;14:425-46.
- Bello H. Las cifras del cáncer en México. Investigación y desarrollo: periodismo de ciencia y tecnología. Ciudad de México, 2001.
- Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmons on JH, Blum RH, Stewart JA, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:592-6.
- Higginson IJ. Innovation in assessment: epidemiology and assessment of pain in advanced cancer. En: Janson TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, editors. *Proceedings of the 8th World Congress of Pain; Progress in Pain Research and Therapy.* Seattle: IASP Press; 1997. p. 707-16.
- Mauch PM, Drew MA. Treatment of metastatic cancer to bone. En: Devita VT, editor. *Cancer: principles and practice of Oncology.* 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1985. p. 2132-41.
- World Health Organization. *Cancer Pain Relief.* Geneva: World Health Organization; 1986.
- Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science.* 1973;179:1011-4.
- Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic [3H]-etorphine to rat-brain homogenate. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1973;70:1947-9.
- Besse D, Lombard MC, Zajac JM. Pre- and post-synaptic distribution of mu delta and kappa opioid receptors in the superficial layers of the cervical dorsal horn of the rat spinal cord. *Brain Res.* 1990;521:15-22.
- Martin M, Matifas A, Maldonado R, Kieffer B L. Acute antinociceptive responses in single and combinational opioid receptor knockout mice: Distinct mu, delta and kappa tones. *Eur J Neurosci.* 2003;24:198-205.
- Starhill N, Declan W, Nelson KA. Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2001;9:84-96.
- Dubar PJ, Chapman CR, Buckley FP, Gavrin JR. Clinical analgesic equivalence for morphine and hydromorphone with prolonged PCA. *Pain.* 1996;68:265-70.
- Janicki PK, Parris WC. Clinical pharmacology of opioids. En: Smith HS, editor. *Drugs for pain.* Philadelphia: Hanley & Belfus; 2003. p. 97-118.
- Cone EJ, Heitt H, Caplan YH, et al. Evidence of morphine metabolism to hydromorphone in pain patients chronically treated with morphine. *J Analyt Toxicol.* 2006;30:1-5.
- McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet.* 1999;353:2229-32.
- Control of pain in patients with cancer. A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). June, 2000.