



**Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication**

**Título / Title:**

Experiencia con hidromorfona para el tratamiento del dolor crónico intenso: el estudio SS-PAIN /  
Experience of hydromorphone for intense chronic pain treatment: the SS-PAIN study

**Autores / Authors:**

Jonatan Pérez Toro, Antonio Serrano García, Martín del Avellanal Calzadilla

DOI: [10.20986/resed.2025.4104/2023](https://doi.org/10.20986/resed.2025.4104/2023)

**Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:**

Pérez Toro Jonatan, Serrano García Antonio, del Avellanal Calzadilla Martín. Experiencia con hidromorfona para el tratamiento del dolor crónico intenso: el estudio SS-PAIN / Experience of hydromorphone for intense chronic pain treatment: the SS-PAIN study. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2025. doi: 10.20986/resed.2025.4104/2023.

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la Sociedad Española de Dolor.

# EXPERIENCIA CON HIDROMORFONA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO INTENSO: EL ESTUDIO SS-PAIN

## EXPERIENCE OF HYDROMORPHONE FOR INTENSE CHRONIC PAIN TREATMENT: THE SS-PAIN STUDY

Jonatan Pérez Toro<sup>1,2</sup>, Antonio Serrano García<sup>3,4</sup> y Martín del Avellanal Calzadilla<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Consultores en Dolor. Hospital Universitario La Moraleja. Madrid, España. <sup>2</sup>Hospital Beata María Ana. Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Psiquiatría. Complejo Asistencial Universitario de León. León, España. <sup>4</sup>Hospital Universitario La Moraleja. Madrid, España. <sup>5</sup>Unidad del Dolor. Hospital Universitario La Moraleja. Madrid, España.

### CORRESPONDENCIA

Jonatan Pérez Toro

Correo electrónico: jonperto@gmail.com

**Recibido:** 25 de septiembre de 2023

**Aceptado:** 29 de julio de 2025

### RESUMEN

**Objetivo:** La hidromorfona es un potente opioide administrado como comprimidos diarios de liberación prolongada con buen perfil de tolerancia y seguridad. El estudio SS-PAIN tiene como objetivo evaluar las impresiones de los médicos sobre el efecto de la hidromorfona en la calidad del sueño y su perfil de seguridad en pacientes con dolor crónico intenso en España.

**Material y métodos:** Este es un estudio ecológico de datos agregados recopilados de médicos que tienen experiencia en el manejo de pacientes con dolor crónico intenso. Los datos se recopilaron mediante un cuestionario de 35 preguntas sobre los últimos 5 pacientes

que acudieron a la consulta para tratar el dolor crónico intenso. Las preguntas se centraron en los efectos de la hidromorfona de liberación prolongada y otros opioides sobre el sueño y su perfil de seguridad.

**Resultados:** Un total de 89 médicos respondieron al cuestionario. El tiempo medio de evolución del dolor de sus pacientes fue de 10,7 meses. Los pacientes tratados con hidromorfona tuvieron un sueño mejor y más prolongado que con otros opioides. Según los médicos, una media del 19,2% frente al 44,8% de los pacientes tenía mala calidad del sueño, y el 71,1% frente al 55,4% dormía más de 5h / noche con hidromorfona u otros opioides, respectivamente. Los médicos consideraron que la hidromorfona mejoró la calidad de vida de los pacientes principalmente debido a la dosis diaria (85,4%) y su buen perfil de seguridad (77,5%). Los principales aspectos considerados al administrar hidromorfona como tratamiento para el manejo del dolor fueron polimedicación (59,6%), eventos adversos (48,3%) y comorbilidades (38,2%), siendo recomendada para ancianos, pacientes inmunodeprimidos o con insuficiencia renal o hepática. Los médicos consideraron que el estreñimiento (65,2%), somnolencia (48,3%) y náuseas (44,9%) fueron los principales acontecimientos adversos de la hidromorfona. Sin embargo, la hidromorfona fue considerada como el opioide con menos interacciones (83,1%).

**Conclusiones:** Los médicos consideran que, en base a los resultados de sus últimos pacientes, la hidromorfona de liberación prolongada es una alternativa adecuada para tratar el dolor crónico intenso debido a los efectos beneficiosos sobre la calidad del sueño y el perfil de seguridad, lo que lleva a la satisfacción tanto del paciente como del especialista.

**Palabras clave:** Sueño, dolor, hidromorfona.

## ABSTRACT

**Objective:** Hydromorphone is a potent opioid administered as daily extended-release tablets with good tolerance and safety profile. The SS-PAIN study aims to assess the impressions of physicians on the effect of hydromorphone on sleep quality and its safety profile in patients with severe chronic pain in Spain.

**Material and methods:** This is an ecological study of aggregated data collected from physicians who have experience in managing patients with severe chronic pain. Data were

collected using a 35-question survey on the last 5 patients who came to the consultation to treat severe chronic pain. The questions were focused on the effects of extended-release hydromorphone and other opioids on sleep and their safety profile.

**Results:** A total of 89 physicians answered the survey. The average time of their patients' pain evolution was 10.7 months. Patients treated with hydromorphone had better and more prolonged sleep than with other opioids. According to the physicians, a mean of 19.2% vs 44.8% of patients had poor sleep quality, and 71.1% vs. 55.4% slept more than 5 hours/night with hydromorphone or other opioids, respectively. Physicians considered that hydromorphone improved the patients' quality of life mainly due to the daily dosage (85.4%) and its good safety profile (77.5%). The main aspects considered when administering hydromorphone as a treatment for pain management were polypharmacy (59.6%), adverse events (48.3%), and comorbidities (38.2%), being recommended for the elderly, immunosuppressed patients or those with impaired renal or hepatic function. Physicians considered that constipation (65.2%), somnolence (48.3%) and nausea (44.9%) were the main adverse events of hydromorphone. Nevertheless, hydromorphone was considered to be the opioid with less interactions (83.1%).

**Conclusions:** Physicians consider that, based on the results of their last patients, extended-release hydromorphone is an adequate alternative for treating severe chronic pain due to the beneficial effects on sleep quality and safety profile, leading to the satisfaction of both the patient and the specialist.

**Keywords:** Sleep, pain, hydromorphone.

## INTRODUCCIÓN

El dolor es un problema de salud primaria en todo el mundo que afecta a la calidad de vida de los pacientes, incluso a los aspectos socioeconómicos y los emocionales. El dolor crónico se define como aquel que dura más de 3 meses o más que el período de cura (1). Afecta aproximadamente al 19% de los europeos y al 17% de los españoles (2,3). A diferencia del dolor agudo, el dolor crónico no se asocia al acontecimiento causante, carece de función protectora y su intensidad no se correlaciona con el estímulo original. En 1986 se propuso la

escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para ofrecer un alivio adecuado del dolor a los pacientes con cáncer. Desde su primera versión, se ha modificado varias veces para incluir a pacientes con dolor agudo y a pacientes no oncológicos (4).

El sistema opioide endógeno es un sistema innato para el alivio del dolor que consta de neuronas productoras de opioides. Los opioides endógenos, al igual que los exógenos, actúan como neurotransmisores y neuromoduladores tras unirse a sus receptores ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ) (5). Aunque los opioides solo son moderadamente selectivos en su unión a sus receptores, los que se unen a los receptores opioides  $\mu$  producen una mejor analgesia, predominando sus efectos analgésicos. Por desgracia, los tratamientos con opioides pueden inducir tolerabilidad y acontecimientos adversos (AA) no deseados, incluso adicción (6,7). Además, se sabe que los opioides disminuyen la duración de las fases IV (sueño profundo) y REM, al tiempo que aumentan la fase II (sueño ligero), lo que conlleva una menor calidad del sueño y, posiblemente, cansancio diurno (8,9).

La hidromorfona es un potente agonista semisintético de los receptores opioides  $\mu$  que se utiliza desde la década de 1920 para el dolor postoperatorio y el dolor relacionado con el cáncer o como alternativa a la morfina (10). Su formulación de liberación inmediata tiene una semivida de 2 a 3 h (11). La hidromorfona se metaboliza a hidromorfona-3-glucurónido y dihidroisomorfina glucurónido, pero, a diferencia de la morfina, no tiene un 6-glucurónido con actividad analgésica (12,13). Por lo tanto, los efectos secundarios asociados a la acumulación de morfina-6-glucurónido en presencia de insuficiencia renal (14,15) se reducen en pacientes tratados con hidromorfona. Recientemente, su presentación oral de liberación prolongada una vez al día permitió un control constante del dolor, alcanzando concentraciones plasmáticas casi máximas después de 6 h que se mantuvieron durante un período de 30 h, con una semivida de 10 h y concentraciones máximas alcanzadas 16 h después de la administración (16). Se ha descrito que la hidromorfona de liberación prolongada tiene pocas probabilidades de inducir interacciones farmacocinéticas (17) y un buen perfil de seguridad (18), con una eficacia similar a la de la morfina en pacientes con cáncer (19,20). Además, se ha propuesto en varios estudios la rotación de opioides como alternativa para mejorar la analgesia y la satisfacción del paciente (21).

Estudios previos de hidromorfona de liberación prolongada mostraron una buena tolerabilidad, siendo los AA más frecuentes estreñimiento y náuseas, habitualmente leves o

moderados, que no aumentaron con el tiempo (22). Además, la hidromorfona es más eficaz para mejorar la calidad del sueño que otros opioides. Un estudio de 120 pacientes que recibieron hidromorfona de liberación prolongada reveló una mejoría de la calidad del sueño, una reducción del dolor y una menor incidencia de dolor intercurrente, y la mayoría de los pacientes (83,7%) prefirieron este tratamiento al fármaco precedente (23).

Aunque existen pruebas de la eficacia y la seguridad de la hidromorfona, se sabe poco acerca del efecto sobre la calidad del sueño y el perfil de seguridad en pacientes con dolor crónico intenso. El objetivo del estudio SS-PAIN era analizar la experiencia de los médicos con el efecto de la hidromorfona oral de liberación prolongada en pacientes con dolor crónico intenso, con especial atención al efecto sobre la calidad del sueño y el perfil de seguridad. También se analizó el uso de otros opioides y la rotación entre ellos. Además, se evaluaron el efecto sobre la calidad de vida y la satisfacción de los pacientes. Finalmente, los médicos detallaron las ventajas y los inconvenientes de la hidromorfona y su grado de satisfacción.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Población del estudio**

Se llevo a cabo un estudio ecológico con datos agregados de pacientes. Se recabaron mediante una encuesta las opiniones de médicos de unidades del dolor, oncología médica, oncología radioterápica, cuidados paliativos, traumatología, rehabilitación, reumatología y geriatría. Todos los médicos tenían experiencia en el tratamiento de pacientes con dolor crónico intenso. Para conseguir una participación homogénea y representativa a nivel nacional y regional, se invitó a participar a médicos de todas las comunidades autónomas españolas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

### **Encuesta y recogida de datos**

Los datos se recogieron en una única visita y se basaron en la experiencia y los conocimientos de los médicos. Los datos agregados se trataron como datos epidemiológicos y no procedían de las historias clínicas de los pacientes. Los médicos rellenaron una encuesta electrónica de 35 preguntas basada en sus últimos 5 pacientes con dolor crónico intenso.

### **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de las respuestas facilitadas a todas las preguntas de la encuesta. Se calcularon las frecuencias de las variables referentes a las experiencias u opiniones de los médicos. En las preguntas de opción múltiple, es posible que los porcentajes no sumen el 100%. En las preguntas relativas a la frecuencia de pacientes en diferentes categorías, se calculó el porcentaje medio y la desviación estándar. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versión 22.0 (SPSS Inc, Chicago, EE. UU.).

## **RESULTADOS**

### **Características de los pacientes**

Entre mayo y septiembre de 2021 respondieron a la encuesta un total de 89 médicos. Según los médicos, el tiempo medio de evolución del dolor de sus pacientes era de  $10,7 \pm 7,7$  meses y el tipo de dolor más frecuente era el somático ( $40,2 \pm 23,0\%$ ) (Tabla I). Además, en promedio, el  $45,4 \pm 33,2\%$  de los pacientes presentaba dolor oncológico y el  $71,7 \pm 31,5\%$  tenía dolor no oncológico. Según las estimaciones de los médicos, el porcentaje de pacientes tratados previamente con una técnica intervencionista fue del  $26,8 \pm 26,1\%$ . La mayoría de los médicos ( $91\%$ ) indicaron que sus pacientes recibían medicación concomitante (Tabla I), principalmente para el aparato cardiovascular ( $56,4 \pm 21,7\%$ ), el sistema nervioso ( $49,2 \pm 27,4\%$ ) y el aparato digestivo y el metabolismo ( $48,9 \pm 29,3\%$ ) (Tabla suplementaria I).

Cuando se les preguntó por los tratamientos utilizados para controlar el dolor, la mayoría de los médicos ( $88,8\%$ ) refirieron que sus pacientes recibían opioides fuertes, aunque los

analgésicos no opioides eran más frecuentes entre los pacientes (57,4 ± 31,8%) (Tabla I). Cuando se les preguntó acerca de los tratamientos con opioides, los médicos afirmaron que los opioides más utilizados entre sus pacientes eran fentanilo (39,7 ± 19,5%), hidromorfona (31,7 ± 27,3%) y oxicodona con naloxona (29,3 ± 16,6%) (Tabla II). De media, el 54,5 ± 25,8% de los problemas de seguridad que presentaron los pacientes con el primer opioide se resolvieron cambiando a otro diferente.

### **Tratamiento y rotación de los opioides**

La rotación entre diferentes opioides era generalizada en los pacientes con dolor crónico. Según los médicos, de media, el 46,4 ± 26,2% de los pacientes cambiaron a un opioide diferente al menos una vez y el 15,7 ± 16,8% cambiaron a un tercer opioide. El tratamiento con opioides débiles era la opción preferida para la medicación de rescate (46,7 ± 29,9%) según la perspectiva de los médicos (Tabla I).

Cuando se les preguntó por los motivos para cambiar a un opioide diferente, los médicos indicaron que el 55,9 ± 24,1% de los pacientes cambiaron debido a los AA, el 36 ± 22,3% por problemas de tolerabilidad, el 9,8 ± 6,7% por interacciones con otros tratamientos, el 25 ± 17,9% por problemas con la administración, el 20,9 ± 13% por decisión del paciente y el 33,8 ± 23,3% por otros motivos.

El principal factor que los médicos tenían en cuenta a la hora de elegir un opioide en pacientes de edad avanzada era la presencia de comorbilidades (89,9%), seguido de los AA (87,6%), las interacciones con otros tratamientos (85,4%) y la polimedicación (79,8%). Los médicos optaron por la hidromorfona como opioide de elección para los pacientes inmunodeprimidos (65,2%) o con insuficiencia renal o hepática (57,3%) (Tabla III). La hidromorfona fue considerada por los médicos el opioide con menos interacciones con otros medicamentos (83,1%), seguida de tapentadol (39,3%), fentanilo (34,8%), oxicodona con naloxona (22,5%), morfina (18,0%), buprenorfina (18,0%) y oxicodona (5,6%).

### **Seguridad**



Las principales preocupaciones de los médicos a la hora de administrar hidromorfona fueron la polimedicación (59,6%), los AA (48,3%), las comorbilidades (38,2%) y las interacciones con otros medicamentos (28,1%). Según los médicos, los principales AA notificados en los pacientes tratados con hidromorfona fueron estreñimiento (65,2%), somnolencia (48,3%), náuseas (44,9%) y mareos (32,6%), siendo menos frecuentes que con otros opioides (79,8; 58,4; 60,7; y 44,9%, respectivamente) (Figura 1) y de una menor intensidad (Tabla suplementaria II).

### **Calidad del sueño**

Según los médicos, por término medio, el 68,5 ± 21,6% de los pacientes con dolor crónico intenso tenía problemas para descansar por la noche. Después de empezar el tratamiento con opioides, el 59,7 ± 25,7% de los pacientes seguían teniendo una mala calidad del sueño, según la opinión de los médicos. Se describió una mala calidad del sueño en el 19,2 ± 20,5% de los pacientes tratados con hidromorfona, mientras que el 44,8 ± 23,6% tenía problemas similares con otros opioides. Además, según los médicos, se notificaron problemas de sueño debidos al dolor en un promedio del 15,3 ± 19,7% de los pacientes tratados con hidromorfona y del 33,8 ± 19,7% de los tratados con otros opioides.

Según sus médicos, el 71,1 ± 22,4% de los pacientes tratados con hidromorfona oral dormía más de 5 h por noche y el 22,9 ± 27,8%, menos de 3 h por noche. En cuanto al tiempo medio de sueño con otros opioides, por término medio, el 55,4 ± 23,9% y el 35,4 ± 25,8% de los pacientes tratados con otros opioides dormían más de 5 y menos de 3 h por noche, respectivamente (Tabla IV).

### **Control del dolor e impresiones con el tratamiento con hidromorfona**

Se preguntó a los médicos por el porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción del dolor según la escala visual analógica. De acuerdo con la opinión de los médicos, el 61,5 ± 27,4% de los pacientes presentó una reducción del dolor con hidromorfona de 3 puntos, el 39 ± 19,9% de 2 y el 26,8 ± 13,9% de 1 punto, mientras

que el 19,5 ± 12,6% no percibió ninguna reducción del dolor.

Cuando se les preguntó por los inconvenientes de la hidromorfona, los médicos dieron diversas respuestas centradas principalmente en los problemas para ajustar la dosis y la posibilidad de AA relacionados con el tratamiento. La mayoría de los médicos (93,3%) consideraron que el tratamiento con hidromorfona mejoraba la calidad de vida de sus pacientes, debido principalmente a la administración una vez al día (85,4%), su buen perfil de seguridad (77,5%), la presentación fácil de usar (74,2%) y el menor número de interacciones con otros medicamentos (73,0%). Creían que el 33,7% de sus pacientes estaban muy satisfechos, el 59,6% bastante satisfechos y el 6,7% algo satisfechos. Por el contrario, el 44,9% de los médicos se declararon muy satisfechos, el 50,6% bastante satisfechos y el 4,5% algo satisfechos.

## DISCUSIÓN

El estudio SS-PAIN amplía la información disponible sobre el efecto de la hidromorfona en la calidad del sueño y su perfil de seguridad desde la perspectiva del médico responsable del tratamiento. Se recopilaron las opiniones de 89 médicos acerca de sus pacientes con dolor crónico tratados con diferentes medicamentos y después de cambiar a hidromorfona. Aunque no existe una guía clara para la elección del opioide adecuado, se observó que los médicos solían tener en cuenta las comorbilidades actuales y los problemas de seguridad de los tratamientos previos antes de elegir el primer tratamiento opioide o mientras se rotaban los opioides, lo que coincide con lo descrito en otros estudios previos (24,25). La rotación de los opioides tiene cada vez más interés, ya que la mejoría de los tratamientos oncológicos permite que los pacientes vivan más tiempo y el tratamiento del dolor a largo plazo se ha convertido en una necesidad. En este escenario, la rotación entre diferentes opioides puede mejorar la analgesia y reducir los AA, mejorando la calidad de vida del paciente (21).

La falta de cumplimiento de los tratamientos analgésicos es un motivo conocido de la ausencia de control del dolor (26), y la complejidad del tratamiento es un factor crítico que afecta al cumplimiento. La farmacocinética y la farmacodinámica de la hidromorfona de liberación prolongada se han estudiado a fondo, y la conversión de la dosis tras la administración de otros opioides está bien establecida (12,16,22,27,28). En este contexto, la

hidromorfona oral de liberación prolongada ayudó a simplificar los tratamientos aumentando el cumplimiento, y la liberación prolongada logra concentraciones plasmáticas constantes del fármaco con una analgesia uniforme. Además, la semivida más larga de la hidromorfona de liberación prolongada reduce la aparición de síntomas de abstinencia, y su especificidad por los receptores opioides  $\mu$  limita la aparición de disforia, característica de los receptores opioides  $\kappa$  (29). Los comentarios de los médicos encuestados en el SS-PAIN están en consonancia con estos informes, ya que destacaron la posología una vez al día y un perfil de seguridad favorable como características positivas de la hidromorfona en relación con otros opioides.

En estudios previos se ha sugerido que existen diferencias en la respuesta relacionadas con la edad o con poblaciones específicas (30,31). Por ejemplo, los preparados de liberación sostenida serían preferibles en los pacientes de edad avanzada, ya que mejorarían el cumplimiento al reducir la frecuencia de administración (30,32,33). No obstante, no se dispone de estudios centrados en el uso de hidromorfona de liberación prolongada en personas de edad avanzada. Además, se observó que algunos opioides afectaban a la función inmunitaria y que los específicos de los receptores  $\mu$  son menos inmunodepresores (34). Además, hidromorfona se convierte rápidamente en su metabolito principal y no se acumula en los pacientes con insuficiencia renal (35). Los resultados del estudio SS-PAIN coinciden con estas propuestas, ya que, según los médicos, la hidromorfona era el opioide preferido para los pacientes de edad avanzada, inmunodeprimidos y con insuficiencia renal o hepática.

Los pacientes con dolor crónico intenso tienen problemas para descansar, pero la calidad del sueño no siempre mejora tras iniciar el tratamiento del dolor. Además, se sabe que los opioides producen con frecuencia trastornos respiratorios durante el sueño, lo que interrumpe el sueño y favorece la somnolencia durante el día (36). Aunque este aspecto no se ha investigado en detalle, varios estudios apuntaron a una mejoría de la calidad del sueño en los pacientes tratados con hidromorfona, especialmente en los que recibieron hidromorfona de liberación prolongada, ya que esta última mantiene concentraciones constantes que permiten una analgesia duradera, mostrando una clara mejoría del dolor oncológico y no oncológico (23,28,37). Según Webster y cols., aunque la administración matutina reduciría los trastornos respiratorios durante el sueño, la administración nocturna

de hidromorfona mejoraría la calidad y la cantidad del sueño (38). En consonancia con estos informes previos, según los médicos del estudio SS-PAIN, la hidromorfona redujo la mala calidad del sueño y la interrupción por el dolor en comparación con otros opioides. Esta mejoría también fue destacable cuando se comparó el tiempo medio de sueño.

Los informes de seguridad, según la experiencia de los médicos, coinciden con los observados en ensayos clínicos y estudios observacionales. Los AA más frecuentes en estos estudios fueron estreñimiento, náuseas, somnolencia y mareos (20,22,23,27,39,40), aunque la frecuencia de cada uno de estos AA notificados por los médicos del estudio SS-PAIN fue considerablemente mayor. En comparación con otros opioides, la hidromorfona produce menos AA debido a su actividad mínima sobre los receptores  $\kappa$ , pero su actividad inespecífica sobre los receptores  $\mu$  produce algunos AA (7). Como indican nuestros resultados, la activación de los receptores  $\mu$  en el sistema nervioso entérico provoca estreñimiento durante el tratamiento prolongado con hidromorfona. La combinación del tratamiento con un antagonista de los receptores  $\mu$  como la naloxona puede reducir el estreñimiento sin afectar a la analgesia (41). Sin embargo, un cambio en el modo de vida siempre debería ser la primera opción para reducir la polimedicación, que también se identificó como una de las principales preocupaciones de los médicos de nuestro estudio, junto con los AA.

Este estudio adolece de varias limitaciones, como la estrategia de recogida de datos, el posible sesgo de recuerdo y el tamaño limitado de la muestra. Se recogieron datos agregados y las opiniones de los médicos, pero faltan las opiniones de los pacientes y datos individuales. Por consiguiente, nuestro estudio ofrece una visión general del uso de hidromorfona y las impresiones relacionadas en un contexto de la vida real en España, pero es posible que se hayan omitido algunos factores de confusión. No obstante, estos resultados ofrecen información valiosa, aunque limitada, sobre la calidad del sueño y el perfil de seguridad en pacientes con dolor crónico intenso desde la perspectiva del médico, lo que prepara el terreno para nuevos estudios centrados en la perspectiva del paciente. En el futuro, una encuesta más amplia podría llenar el vacío entre la información facilitada por los médicos y las impresiones de los pacientes sobre el uso de hidromorfona.

## **CONCLUSIONES**

Según la experiencia de los médicos, la hidromorfona es una buena alternativa para la rotación de opioides, limitando los AA relacionados con los receptores  $\kappa$ . Según la perspectiva de los médicos, la hidromorfona muestra un buen perfil de seguridad y tiene un efecto limitado sobre el sueño de los pacientes en comparación con otros opioides.

## **Agradecimientos**

Carmela García Doval, de Evidenze Health España S.LU., prestó apoyo en la redacción médica durante la preparación de este manuscrito, financiado por Aristo Pharma Iberia S.L. La responsabilidad de las opiniones, las conclusiones y la interpretación de los datos recae en el autor.

## **FUENTES DE FINANCIACIÓN**

Este trabajo ha sido financiado por Aristo Pharma Iberia S.L. El apoyo de redacción médica prestado por Evidenze Health España S.L. ha sido financiado por Aristo Pharma Iberia S.L.

## **CONFLICTOS DE INTERESES**

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## **Contribuciones de los autores**

Todos los autores comentaron los resultados, revisaron, editaron y aprobaron el manuscrito.

## **Accesibilidad de los datos**

Los datos utilizados en apoyo de estos hallazgos pueden solicitarse al autor para la correspondencia previa petición razonable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Loeser JD, Bonica JJ, Butler SH, Turk DC, Butler SH, Chapman CR, et al. *Bonica's Management of Pain*: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
3. Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa "Pain Proposal". *Rev Soc Esp Dolor*. 2014;21(1):16-22. DOI: 10.4321/S1134-80462014000100003.
4. Anekar AA, Cascella M. *WHO Analgesic Ladder*. Treasure Island (FL): StatPearls; 2021.
5. Holden JE, Jeong Y, Forrest JM. The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN Clin Issues*. 2005;16(3):291-301. DOI: 10.1097/00044067-200507000-00003.
6. Sora I, Takahashi N, Funada M, Ujike H, Revay RS, Donovan DM, et al. Opiate receptor knockout mice define mu receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(4):1544-9. DOI: 10.1073/pnas.94.4.1544.
7. Paul AK, Smith CM, Rahmatullah M, Nissapatorn V, Wilairatana P, Spetea M, et al. opioid analgesia and opioid-induced adverse effects: A review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(11):1091 DOI: 10.3390/ph14111091.
8. Dimsdale JE, Norman D, DeJardin D, Wallace MS. The effect of opioids on sleep architecture. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(1):33-6.
9. Shaw IR, Lavigne G, Mayer P, Choiniere M. Acute intravenous administration of morphine perturbs sleep architecture in healthy pain-free young adults: A preliminary study. *Sleep*. 2005;28(6):677-82. DOI: 10.1093/sleep/28.6.677.
10. Quigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(2):169-78. DOI: 10.1016/S0885-3924(02)00643-7.
11. 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(4):152-6. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1981.tb05693.x.
12. Murray A, Hagen NA. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29(5 Suppl):S57-66. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.01.007.
  13. Zheng M, McErlane KM, Ong MC. Hydromorphone metabolites: Isolation and identification from pooled urine samples of a cancer patient. *Xenobiotica.* 2002;32(5):427-39. DOI: 10.1080/00498250110119090.
  14. Hasselstrom J, Sawe J. Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans. Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. *Clin Pharmacokinet.* 1993;24(4):344-54.
  15. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(5):497-504. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.02.021.
  16. Sathyan G, Xu E, Thippawong J, Gupta SK. Pharmacokinetic investigation of dose proportionality with a 24-hour controlled-release formulation of hydromorphone. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7:3. DOI: 10.1186/1472-6904-7-3.
  17. Smith H, Bruckenthal P. Implications of opioid analgesia for medically complicated patients. *Drugs Aging.* 2010;27(5):417-33. DOI: 10.2165/11536540-000000000-00000.
  18. Nalamachu SR, Kutch M, Hale ME. Safety and tolerability of once-daily OROS<sup>®</sup> hydromorphone extended-release in opioid-tolerant adults with moderate-to-severe chronic cancer and noncancer pain: Pooled analysis of 11 clinical studies. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44(6):852-65. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2011.12.280.
  19. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliat Med.* 2011;25(5):402-9. DOI: 10.1177/0269216310392102.
  20. Wallace M, Rauck RL, Moulin D, Thippawong J, Khanna S, Tudor IC. Conversion from standard opioid therapy to once-daily oral extended-release hydromorphone in patients with chronic cancer pain. *J Int Med Res.* 2008;36(2):343-52. DOI: 10.1177/147323000803600218.
  21. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid rotation in cancer pain treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(9):135-42. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0135.

22. 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 nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23(5):355-68. DOI: 10.1016/S0885-3924(02)00390-1.
23. Shin SH, Lee HS, Kim YS, Choi YJ, Kim SH, Kwon HC, et al. Clinical usefulness of hydromorphone-OROS in improving sleep disturbances in Korean cancer patients: A multicenter, prospective, open-label study. *Cancer Res Treat.* 2014;46(4):331-8. DOI: 10.4143/crt.2013.130.
24. Li Y, Ma J, Lu G, Dou Z, Knaggs R, Xia J, et al. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;8(8):CD011108. DOI: 10.1002/14651858.CD011108.pub3.
25. Stannard C, Gaskell H, Derry S, Aldington D, Cole P, Cooper TE, et al. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(5):CD011604. DOI: 10.1002/14651858.CD010692.pub3.
26. World Health Organization. Adherence to long-term therapies : Evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
27. Hanna M, Thippawong J, Study G. A randomized, double-blind comparison of OROS<sup>®</sup> hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care.* 2008;7:17. DOI: 10.1186/1472-684X-7-17.
28. Binsfeld H, Szczepanski L, Waechter S, Richarz U, Sabatowski R. A randomized study to demonstrate noninferiority of once-daily OROS<sup>®</sup> hydromorphone with twice-daily sustained-release oxycodone for moderate to severe chronic noncancer pain. *Pain Pract.* 2010;10(5):404-15. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2009.00342.x.
29. Wang YH, Sun JF, Tao YM, Chi ZQ, Liu JG. The role of kappa-opioid receptor activation in mediating antinociception and addiction. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31(9):1065-70. DOI: 10.1038/aps.2010.138.
30. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008;8(4):287-313. DOI:



10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x.

31. Dolati S, Tarighat F, Pashazadeh F, Shahsavarinia K, Gholipouri S, Soleimanpour H. The role of opioids in pain management in elderly patients with chronic kidney disease: A review article. *Anesth Pain Med.* 2020;10(5):e105754. DOI: 10.5812/aapm.105754.
32. Nadstawek J, Wartenberg HC, Schenk M, Wirz S. Hydromorphone in elderly patients with polyarthria and with severe pain. *The Pain Clinic.* 2006;18(5-6):403-13. DOI: 10.1179/016911106779498993.
33. Chang AK, Bijur PE, Davitt M, Gallagher EJ. Randomized clinical trial of an intravenous hydromorphone titration protocol versus usual care for management of acute pain in older emergency department patients. *Drugs Aging.* 2013;30(9):747-54. DOI: 10.1007/s40266-013-0103-y.
34. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg.* 2000;90(6):1411-4. DOI: 10.1097/00000539-200006000-00028.
35. Sloan PA, Barkin RL. Oxymorphone and oxymorphone extended release: A pharmacotherapeutic review. *J Opioid Manag.* 2008;4(3):131-44.
36. Zutler M, Holty JE. Opioids, sleep, and sleep-disordered breathing. *Curr Pharm Des.* 2011;17(15):1443-9. DOI: 10.2174/138161211796197070.
37. Huang Y, Xu C, Zeng T, Li Z, Xia Y, Tao G, et al. Intravenous patient-controlled analgesia hydromorphone combined with pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A multicenter, randomized controlled study. *Korean J Pain.* 2021;34(2):210-6. DOI: 10.3344/kjp.2021.34.2.210.
38. Webster LR, Smith MD, Mackin S, Iverson M. Comparative effects of morning vs. evening dosing of extended-release hydromorphone on sleep physiology in patients with low back pain: A pilot study. *Pain Med.* 2015;16(3):460-71. DOI: 10.1111/pme.12577.
39. Ringe JD, Schafer S, Wimmer AM, Giesecke T. Use of OROS<sup>®</sup> hydromorphone in the treatment of osteoarthritis and osteoporosis: A pooled analysis of three non-interventional studies focusing on different starting doses. *Wien Klin Wochenschr.* 2012;124(1-2):25-31. DOI: 10.1007/s00508-011-0076-y.

40. Yu S, Shen W, Yu L, Hou Y, Han J, Richards HM. Safety and efficacy of once-daily hydromorphone extended-release versus twice-daily oxycodone hydrochloride controlled-release in Chinese patients with cancer pain: a phase 3, randomized, double-blind, multicenter study. *J Pain*. 2014;15(8):835-44. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.04.008.
41. Viscusi ER. Clinical overview and considerations for the management of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Clin J Pain*. 2019;35(2):174-88. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000662.

**Tabla I. Características de los pacientes comunicadas por sus médicos (N = 89)**

	<b>Media (DE), %</b>
<b>Tipo de dolor</b>	
Neuropático	37,1 (22,5)
Somático	40,2 (23)
Visceral	12,6 (18,2)
Mixto	49,2 (21,9)
<b>Tratamientos concomitantes</b>	
Ninguno	14,4 (11,1)
1-3	57,4 (23,8)
4-6	60,0 (28,4)
Otros	21,3 (14,4)
<b>Tratamientos cuando acudieron a la consulta</b>	
AINE o AAS	48,7 (28,5)
Analgésicos no opioides	57,4 (31,8)
Opioides débiles	40,8 (21,7)
Opioides fuertes	40,8 (30,9)
Otros	42,5 (22)
<b>Medicación de rescate</b>	
AINE	44,7 (28,9)
Opioides débiles	46,7 (29,9)
Opioides fuertes de liberación rápida	36,9 (32,5)
Opioides fuertes de liberación ultrarrápida	28,2 (30,4)

*AAS: ácido acetilsalicílico. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.*

**Tabla II. Frecuencia de pacientes tratados con opioides según sus médicos (N = 89)**

Opioide, media (DE), %	Pacientes tratados (n)	Tiempo en tratamiento (meses)
Morfina	21,7 (16,2)	6 (7,8)
Hidromorfona	31,7 (27,3)	4,2 (6,3)
Oxicodona	16 (15,1)	4,9 (7,0)
Oxicodona + naloxona	29,3 (16,6)	10 (8,2)
Fentanilo	39,7 (19,5)	14,3 (22,2)
Buprenorfina	14,6 (9,2)	10,5 (16,3)
Metadona	10 (11,5)	1,7 (2,1)
Otros	35,3 (15,3)	9,3 (5,9)

**Tabla III. Opioides preferidos por los médicos para tipos específicos de pacientes (N = 89)**

Tratamiento, %	Inmunodeprimidos	Insuficiencia renal o hepática
Hidromorfona	65,2	57,3
Fentanilo	31,5	43,8
Tapentadol	23,6	18
Morfina	22,5	5,6
Oxicodona + naloxona	18	12,4
Buprenorfina	18	33,7
Oxicodona	5,6	4,5
Metadona	2,2	11,2
Otros	6,7	0

**Tabla IV. Calidad del sueño de los pacientes comunicada por los médicos (N = 89)**

	<b>Hidromorfona media (DE), %</b>	<b>Otros opioides media (DE), %</b>
Mala calidad del sueño	19,2 (20,5)	44,8 (23,6)
Sueño interrumpido por el dolor	15,3 (15,7)	33,8 (19,7)
Menos de 3 h de sueño/noche	22,9 (27,8)	35,4 (25,8)
3-5 h de sueño/noche	34,2 (20,1)	48,6 (22,7)
Más de 5 h	71,1 (22,4)	55,4 (23,9)
Otros*	46,7 (46,2)	-

\* 7, más de 7 o más de 8 h.

**TABLAS SUPLEMENTARIAS****Tabla suplementaria I. Frecuencia de pacientes con un medicamento concomitante según los médicos (N=89)**

<b>Grupo del medicamento concomitante</b>	<b>Media (DE), %</b>
Aparato cardiovascular	56,4 (21,7)
Sistema nervioso	49,2 (27,4)
Aparato digestivo y metabolismo	48,9 (29,3)
Antineoplásicos e inmunomoduladores	40,5 (30,9)
Sangre y órganos hematopoyéticos	37,4 (24)
Aparato respiratorio	26,7 (16,2)
Órganos sensoriales	19,0 (16,8)
Aparato genitourinario y hormonas sexuales	17,6 (11,8)
Hormonas sistémicas, excepto hormonas	17,5 (21,4)
Antiinfecciosos para uso sistémico	15,3 (22,7)
Dermatología	7,2 (7,5)
Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	1,8 (4,0)
Varios	49,8 (39,3)
Ninguno	11,3 (13,3)

**Tabla suplementaria II. Grado de cada efecto adverso comunicado por los médicos  
(N = 89)**

Acontecimiento adverso	Hidromorfona, media (DE), %			Otros opioides, media (DE), %		
	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Intenso	Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Intenso
Estreñimiento	33,3 (23,3)	44,6 (23,2)	46,7 (46,2)	49,2 (25,0)	51,1 (21,6)	36,1 (32,7)
Somnolencia	31,3 (24,4)	29,3 (15,4)	13,3 (5,8)	31,4 (20,5)	37,8 (19,6)	23,8 (20,6)
Náuseas	29,2 (25,0)	38,3 (25,5)	*	38,1 (23,9)	33,7 (18,7)	8,8 (2,5)
Mareos	21,2 (15,7)	33,6 (18,2)	-	32,1 (21,7)	29,4 (19,2)	5,0 (7,1)
Sedación	20,7 (17,4)	29,0 (29,2)	-	24,5 (11,2)	46,7 (18,6)	-
Disminución del apetito	26,6 (26,7)	*	-	21,2 (15,0)	*	-
Confusión	14,0 (9,0)	37,5 (20,6)	-	26,1 (16,8)	33,1 (16,1)	*
Sudoración	31,7 (29,3)	21,3 (21,7)	*	30,5 (27,4)	29,4 (19,4)	*
Vómitos	31,4 (21,0)	15,0 (7,1)	*	30,6 (33,5)	25,5 (13,5)	20,0 (20,0)
Alucinaciones	24,0 (31,4)	16,7 (10,4)	-	27,3 (29,4)	23,0 (12,0)	*
Insomnio	27,0 (41,5)	*	-	31,3 (18,9)	42,9 (24,5)	30,0 (14,1)
Prurito	14,2 (6,6)	*	*	25,0 (25,0)	20,0 (21,6)	5,0 (7,1)
Otros	31,0 (39,7)	*	-	-	-	-
Ansiedad	26,6 (20,8)	*	-	40,0 (31,6)	15,0 (7,1)	-
Hipotensión	-	26,7 (22,5)	-	25,5 (22,7)	*	-

\* La media y la DE no se calcularon al ser n = 1.

**Figura 1. Efectos adversos observados por los médicos.**

**Porcentaje de médicos (N = 89) que identificaron cada uno de estos acontecimientos adversos en sus pacientes. Los acontecimientos adversos se representan en azul oscuro si aparecieron con hidromorfona y en azul claro si aparecieron con otros opioides.**

