

INFORME DE EVALUACIÓN HIDROMORFONA OROS®

Comparador: MORFINA DE LIBERACIÓN CONTROLADA

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Principio activo	HIDROMORFINA OROS
Nombre comercial y presentaciones:	JURNISTA® (Janssen-Cilag) 4 mg 30 comprimidos de liberación prolongada (26,99 €) 8 mg 30 comprimidos de liberación prolongada (53,98 €) 16 mg 30 comprimidos de liberación prolongada (107,96 €) 32 mg 30 comprimidos de liberación prolongada (162,82 €)
Excipientes de declaración obligatoria	Lactosa
Condiciones de dispensación	Con receta médica. Receta de estupefacientes
Fecha de evaluación	Junio 2008
Fecha de comercialización	Marzo 2009
Procedimiento de autorización	Reconocimiento mutuo

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento del dolor intenso.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La hidromorfona HM es un derivado semisintético de la morfina. Como todos los analgésicos opioides, ejerce sus efectos farmacológicos principales sobre el SNC y el músculo liso. La HM es principalmente un agonista de los receptores μ y también muestra una débil afinidad por los receptores κ . La analgesia ocurre como consecuencia de la unión de la HM a los receptores μ del SNC. Aunque las estimaciones varían (de 2 a 10 veces), parece ser que la HM oral es aproximadamente 5 veces más potente que la morfina (1 mg de HM equivale a 5 mg de morfina).

FARMACOCINÉTICA¹

Debido a las propiedades de liberación sostenida del sistema OROS[®] la HM se libera de manera constante y se absorbe de forma continuada durante aproximadamente 24 horas, lo que permite su administración una vez al día. Se alcanza la concentración estable con la tercera dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La selección de la dosis dependerá de la naturaleza del dolor, así como de la situación clínica concurrente del paciente. Debido a la variabilidad interindividual en la respuesta a opioides, se recomienda que todos los pacientes comiencen con una dosis baja y adecuada al nivel de analgesia requerido, manteniendo un balance aceptable con el perfil de reacciones adversas.

Como con otros opioides mayores, al inicio del tratamiento se deben considerar medidas profilácticas para prevenir reacciones adversas conocidas (por ejemplo estreñimiento, náuseas y vómitos), que pueden ser controladas reduciendo la dosis o mediante la administración adecuada de laxantes y/o antieméticos.

El comprimido debe tragarse entero con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día, y nunca debe ser masticado, dividido o machacado. Se debe advertir a los pacientes de que no hay que alarmarse si les parece ver el comprimido en sus deposiciones, ya que simplemente se trata de la cubierta exterior no soluble.

Pacientes que actualmente no están en tratamiento de forma rutinaria con opioides:

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 (morfina de liberación inmediata, ya que la HM de liberación inmediata no está disponible) y después convertirlas a la dosis diaria total apropiada de HM de liberación sostenida. En este caso habría que usar el factor de conversión habitual HM OROS[®] con respecto a la morfina, que es 1:5.

La dosis inicial en la mayoría de los pacientes debería ser 8 mg cada 24 horas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis inicial de titulación de 4 mg cada 24 horas para mejorar la tolerabilidad. Si se requiere, la dosis de titulación puede aumentarse o disminuirse en 4 ó 8 mg cada 24 horas, dependiendo de la respuesta y de los requerimientos analgésicos suplementarios.

Pacientes que están actualmente en tratamiento con opioides de forma regular:

La dosis inicial de HM se debe basar en la dosis diaria del opioide anterior, usando los factores equianalgésicos estándares (el factor de conversión habitual HM OROS[®] con respecto a la morfina, que es 1:5). Para opioides diferentes a la morfina, primero se debería calcular la dosis diaria total equivalente de morfina, y determinar la dosis diaria total equivalente de HM OROS[®].

Probablemente ningún factor de conversión es satisfactorio en todos los pacientes, debido a las diferencias interindividuales y de formulaciones. La posología se debería

redondear a la baja, ajustándola a la dosis más adecuada de acuerdo a lo recomendado clínicamente.

Cuando se inicie el tratamiento con HM OROS[®], se debe interrumpir la administración de todos los analgésicos opioides cuya acción dure veinticuatro horas. La HM OROS[®] se puede usar de forma segura, con dosis habituales de analgésicos no opioides y analgésicos complementarios.

Analgésia adicional o de rescate:

Además del tratamiento con HM OROS[®] una vez al día, los pacientes con dolor crónico pueden requerir fármacos contra el dolor irruptivo en preparaciones de liberación inmediata (morfina de liberación inmediata). Las dosis individuales complementarias de morfina de liberación inmediata no deben exceder el 10-25% de la dosis equivalente de HM OROS de 24 horas (ver tabla siguiente).

Dosis de inicio recomendada para fármacos de rescate adicionales

Dosis diaria de hidromorfona OROS [®] (mg)	Morfina de liberación inmediata (mg)
4	5
8	10
16	10-15
32	20-30
64	40-60

Individualización de la dosis y tratamiento de mantenimiento:

Para permitir que los efectos producidos por el cambio de dosis se estabilicen, 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 HM OROS[®] administrada hasta ese momento.

Suspensión del tratamiento

Cuando se vaya a interrumpir el tratamiento se debe reducir la dosis de HM OROS[®] al 50% cada 2 días, hasta que se alcance la dosis más baja posible. En ese momento podrá interrumpirse el tratamiento de forma segura.

EFICACIA CLÍNICA

La hidromorfona es un opioide mayor que tanto en forma de liberación inmediata, como controlada se lleva utilizando muchos años en otros países. En este informe se valora HM OROS[®] que es una nueva formulación de liberación sostenida.

Existe una revisión sistemática Cochrane² sobre la HM en dolor agudo y crónico, que incluye distintas vías de administración y formas farmacéuticas. La mayoría de los estudios incluidos se referían a HM vía parenteral, y ninguno valoró la HM OROS[®]. La revisión concluye que la HM se muestra como un potente analgésico que en términos de eficacia analgésica y tolerabilidad se comporta como el resto de opioides potentes, aunque sigue considerando la morfina como la terapia de referencia.

Hay un ensayo clínico aleatorizado en el que se compare la eficacia de la HM OROS[®] frente a la morfina de liberación controlada³. Se incluyeron 200 pacientes con el dolor

crónico oncológico. Tiene dos fases, en la primera, titulación, se compara HM de liberación inmediata frente a morfina de liberación inmediata entre 2 y 9 días, en la segunda, mantenimiento, se compara HM 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 (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 HM OROS®, por el elevado porcentaje de pérdidas [49,5% (22 % en la fase de mantenimiento) de los pacientes en la rama de HM OROS® y el 27,7% (15 % en la fase de mantenimiento) con morfina] y por la corta duración del seguimiento.

En cuanto a la comparación con otros opioides, únicamente se ha publicado un estudio de no-inferioridad aleatorizado, no ciego, comparativo frente a oxicodona (OX) de liberación controlada en artrosis⁴, que incluyó 138 pacientes (análisis de eficacia sobre 124) con una duración de 6 semanas. Este ensayo estudia la reducción media en la puntuación del dolor, en una escala de valoración de 0 a 4 de las dos últimas medidas en la fase de mantenimiento (2,3 HM y 2,3 OX) y el tiempo transcurrido hasta el tercer día de alivio completo o moderado del dolor (6,2 días HM y 5,5 días OX). Los resultados no son concluyentes porque no se alcanza el tamaño de muestra requerido en la rama de OX (tras la exclusión de 14 pacientes del análisis de eficacia), y debido al elevado porcentaje de pérdidas (39,1% con HM; 41,7% con OX).

Se han encontrado varios ensayos abiertos no comparativos⁵⁻⁸, en dolor oncológico y no oncológico, cuyo objetivo es confirmar el factor de conversión de tratamientos previos con otros opioides a tratamientos con HM OROS® así como la seguridad en el cambio. Los estudios utilizan un factor de conversión 1:5, que se ha mostrado adecuado y seguro. La metodología de dichos estudios no permite extraer conclusiones sobre la eficacia de la HM.

No se han encontrado ensayos que valoren la HM OROS® como estrategia de rotación de opioides en aquellos pacientes en los que no se logra una analgesia adecuada con morfina o en los que ésta se ha de suspender por efectos adversos.

Resumen de eficacia

Existen estudios con HM, en diferentes vías de administración, de que se desprende que se comporta en cuanto a su eficacia como el resto de opioides potentes. Se dispone de un estudio de HM OROS® frente a morfina de liberación controlada en dolor oncológico, cuyos resultados no han sido concluyentes. Frente a otros opioides, sólo se dispone de un estudio no ciego en artrosis frente a oxicodona de liberación controlada, cuyos resultados no son concluyentes.

SEGURIDAD¹ (para información sobre aspectos más específicos de cada apartado consultar ficha técnica)

► Reacciones adversas

A dosis equianalgésicas el perfil de efectos adversos de la HM OROS® es superponible al de la morfina y el resto de opioides. En los ensayos clínicos con HM OROS®, las

reacciones adversas comunicadas más frecuentemente fueron estreñimiento, náuseas, vómitos, somnolencia, mareos y astenia.

Contraindicaciones¹

- Hipersensibilidad a hidromorfona o a alguno de los excipientes.
- Pacientes que han tenido intervenciones quirúrgicas y/o enfermedades subyacentes que pudieran dar lugar a estenosis del tracto gastrointestinal, o que tengan “asas ciegas” del tracto gastrointestinal u obstrucción gastrointestinal.
- Tratamiento del dolor agudo o postoperatorio.
- Pacientes con disminución grave de la función hepática.
- Pacientes con insuficiencia respiratoria.
- Pacientes con dolor abdominal agudo de origen desconocido.
- Pacientes con crisis asmáticas.
- Tratamientos concomitantes con inhibidores de monoaminoxidasa (IMAOs) o en los primeros 14 días tras la interrupción del tratamiento
- Tratamientos concomitantes con buprenorfina, nalbufina o pentazocina.
- Pacientes en estado de coma.
- Niños.
- Durante el parto y alumbramiento

► Precauciones especiales de uso^{1,9}

Debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con: depresión o insuficiencia respiratoria o EPOC; traumatismo craneal e hipertensión intracraneal.

Se debe administrar con precaución y a dosis bajas en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática de leve a moderada, insuficiencia adrenocortical, mixedema, hipotiroidismo, hipertrofia prostática, estenosis uretral, pacientes con depresión del sistema nervioso central, cifoescoliosis, psicosis tóxica, alcoholismo agudo, delirium tremens, trastornos convulsivos, inflamación o trastornos obstructivos del intestino, pancreatitis aguda secundaria, así como en ancianos y en pacientes con estreñimiento crónico. Debido al estreñimiento Se deben recomendar medidas para prevenirlo y se debe considerar el empleo de un laxante de forma profiláctica

Puede influir de forma significativa 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

► Utilización en grupos especiales¹

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.

No debe ser usado durante la lactancia

La HM está incluida en la lista de sustancias prohibidas para deportistas en competición.

► Dependencia al medicamento

Al igual que con otros opioides, puede aparecer abuso deliberado de HM OROS[®], y se caracteriza por cambios en el comportamiento, que no se presentan en pacientes cuyo dolor es tratado de manera apropiada con HM OROS[®]. 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 en pacientes con

historial de dependencia, la HM 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.

► **Interacciones¹**

La administración concomitante de IMAO y opioides puede producir excitación o depresión del sistema nervioso central, hipotensión o hipertensión.

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 fármacos.

Puede aumentar la acción bloqueadora neuromuscular de los relajantes musculares y producir un aumento del grado de la depresión respiratoria.

En EEUU se retiró una forma de liberación controlada de HM, diferente al sistema OROS[®], porque su interacción con el alcohol aceleraba la liberación desde las cápsulas, lo que conllevaba riesgo de sobredosis y muerte¹⁰. Se ha comprobado que esto no ocurre con la formulación OROS^{®1}.

► **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria¹**

Puede influir de forma significativa 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.

Resumen seguridad

HM es un fármaco cuya seguridad está establecida ya que lleva muchos años comercializado en otros países. A dosis equianalgésicas el perfil de efectos adversos de la HM OROS[®] es superponible al de la morfina y al del resto de opioides.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: MORFINA DE LIBERACIÓN CONTROLADA

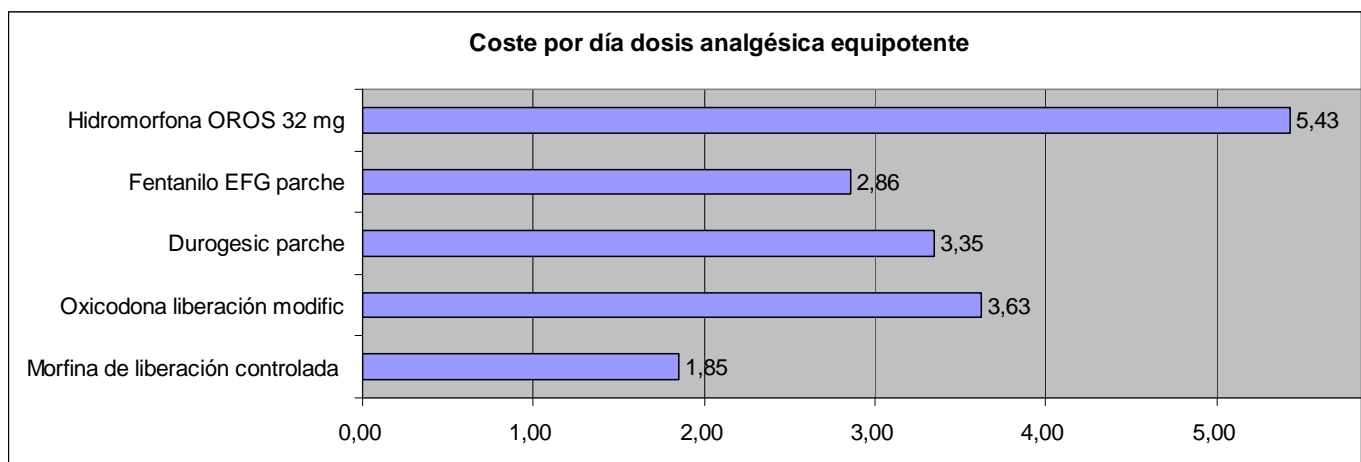
Eficacia: SIMILAR A MORFINA. Existen estudios de hidromorfona frente a otros opioides de los cuales se desprende que se comporta en cuanto a su eficacia como el resto de opioides potentes. Se dispone de un estudio de HM OROS[®] frente a morfina liberación controlada en dolor crónico oncológico, cuyos resultados no han sido concluyentes. Frente a otros opioides, sólo se dispone de un estudio no ciego en artrosis frente a oxiconona liberación controlada, cuyos resultados no son concluyentes.

Seguridad: SIMILAR. Hidromorfona es un opioide cuya seguridad está establecida ya que lleva muchos años comercializado en otros países. A dosis equianalgésicas su perfil de efectos adversos es similar al de la morfina y el resto de opioides.

Pauta: SIMILAR. HM OROS[®] se utiliza en una dosis diaria. No se ha comercializado la forma de liberación inmediata, lo que supone un inconveniente para iniciar los tratamientos, y para la analgesia de rescate.

Coste: SUPERIOR.

Coste/día dosis analgésicas similares a hidromorfona OROS 32 mg* (€)



* coste calculado con las presentaciones que más se aproximan a las dosis equipotentes calculadas según sus factores de conversión de las fichas técnicas de los fármacos.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los analgésicos opioides mayores ocupan el tercer escalón en la escalera analgésica de la OMS, y son los fármacos utilizados para tratar el dolor intenso. Las formas de liberación controlada han supuesto la ventaja de poder administrar los opioides con una pauta más cómoda para el paciente. En este contexto, **morfina de liberación controlada es el tratamiento de elección del dolor crónico intenso**¹¹.

La eficacia y el perfil de seguridad de hidromorfona son similares al de la morfina y resto de los opioides. Los resultados del único estudio disponible de HM OROS[®] frente a morfina liberación controlada en dolor crónico oncológico no son concluyentes³.

Una proporción de los pacientes con dolor oncológico que reciben morfina oral sufren efectos adversos intolerables antes de conseguir un alivio adecuado del dolor¹². En estos pacientes es una práctica establecida la sustitución de un opioide mayor por otro. Sin embargo, la información disponible para avalar esta práctica se basa únicamente en informes de casos y en estudios no controlados que concluyen que es una maniobra clínica útil para mejorar el control del dolor o reducir los efectos secundarios¹³. En este sentido, tampoco se han encontrado ensayos que valoren la HM OROS[®] como estrategia de rotación de opioides.

Por todo ello, morfina oral continúa siendo el tratamiento de referencia en el tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS¹².

CONCLUSIONES

La HM es un derivado semisintético de la morfina que se utiliza desde hace años en otros países y se comercializa ahora en España, en su forma de liberación sostenida (OROS®) para el tratamiento del dolor crónico intenso.

Eficacia: se dispone de un estudio de HM OROS® frente a morfina liberación controlada en dolor crónico oncológico, cuyos resultados no han sido concluyentes. Frente a otros opioides, sólo se dispone de un estudio no ciego en artrosis frente a oxiconona de liberación controlada, cuyos resultados no son concluyentes.

Seguridad: a dosis equianalgésicas el perfil de efectos adversos de la HM OROS® es superponible al de la morfina y al del resto de opioides.

Pauta: El sistema OROS® con el que se presenta la HM permite su administración una vez al día. No se ha comercializado la forma de liberación inmediata, lo que supone un inconveniente para iniciar los tratamientos, y para la analgesia de rescate.

Coste: Superior al de la morfina de liberación controlada.

Morfina oral continúa siendo el tratamiento de referencia en el tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS.

FRASE RESUMEN: “Continuar utilizando el tratamiento de elección (morfina oral de liberación controlada) en el dolor crónico intenso, ya que HM OROS® (liberación controlada) no ha demostrado mejorar su eficacia y seguridad”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Journista®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/>
2. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003447. DOI: 10.1002/14651858.CD003447
3. Hanna M, Thipphawong J and the 118 study group A randomized, double-blind comparison of OROS® hydromorphone and controlled-release morphine for control of chronic cancer pain. BMC Palliative Care 2008;7:17.
4. Hale M, Tudor IC, Khanna S, Thipphawong J. 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, noninferiority analysis. Clinical Therapeutics. 2007;29:874-88.

5. Wallace M, Rauck RL, Moulin D, Thippawong J, Khanna S, Tudor IC. Conversion from standard therapy to once-daily oral extended-release hydromorphone in patients with chronic cancer pain. *J Int Med Res.* 2008;36:343-52.
6. Wallace M, Skowronski R, Khanna S, Tudor IC, Thippawong J. 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 23:981-89.
7. Wallace M, Rauck RL, Moulin D, Thippawong J, Khanna S, Tudor IC. Once-daily OROS[®] hydromorphone for the management of chronic non-malignant pain: a dose-conversion and titration study. *Int J Clin Pract.* 2007;61:1671-76.
8. Palangio M, Northfelt DW, Portenoy RK, Bookoff D, Doyle RT, Dornseif BE, Damask MC. Dose conversion and titration with a novel once-daily, OROS[®] osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:355-368.
9. Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 06/06/2008).
10. Palladone Withdrawn. IN BRIEF. *The Medical Letter[®] On Drugs and therapeutics.* 2005;47:61
11. Control of pain in patients with cancer. A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) June 2000.
12. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, Mcquay HJ et al. Morfina y opiáceos alternativos para el tratamiento del dolor oncológico: recomendaciones de la EAPC. *Med Pal.* 2002;9:22-9.
13. Quigley C. Cambio de opiáceo para mejorar el alivio del dolor y la tolerancia del fármaco (revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: Jonh Wyley & Sons, Ltd)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Hanna M et al BMC Palliative Care 2008;7:17 Ref. 3 Financiado por ALZA. En el primer manuscrito colaboró Oxfoed PharmaGenesis y en el final Dianthu Medical Limited	Estudio de equivalencia, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego con doble enmascaramiento y control activo Objetivo principal: demostrar la equivalencia clínica de la eficacia de hidromorfona (HM) (de liberación inmediata y controlada) y morfina (de liberación inmediata y controlada) en el tratamiento del dolor crónico oncológico	200 pacientes ≥ 18 años, con dolor oncológico en tratamiento con opioides potentes o en los que el tratamiento con opioides potentes una vez al día resulte adecuado Estudio realizado en 2 fases: <ul style="list-style-type: none"> Fase I: 2-9 días de titulación HM-LI: n=99 MO-LI: n=101 Fase II: 10-15 días mantenimiento HM-LC: n=77 MO-LC: n=86 Criterios de exclusión: no- respondedores a opioides, que tras la aleatorización requieren de otro analgésico opioide (además de los del estudio), enfermedad gastrointestinal severa, situaciones en las que el potencial riesgo supera el	Fase I: titulación con opioides de liberación inmediata, hasta alcanzar control del dolor durante 2 días consecutivos con la misma dosis de medicación y ≤ 3 dosis de medicación de rescate en las últimas 24 horas HM-LI: 12-108 mg/día MO-LI: 60-540 mg/día (Pauta cada 4 horas) Fase II: Se comienza con la dosis alcanzada en la fase anterior y las titulaciones se hacen cada 2 días. Se completa la fase tras al menos 10 días, si se obtienen dosis estables de control del dolor al menos los 2 últimos días HM-LC: 16-96 mg/día (Pauta cada 24 horas) MO-LC: 60-540 mg/día (Pauta cada 12 horas) Se ha considerado un ratio	Media de los dos últimos valores, medidos como “peor dolor” en las últimas 24 horas de cada fase en la escala BPI (escala numérica de 0 (no dolor) a 10 (peor dolor)). Los dos tratamientos se consideraron equivalentes si el 95% del IC de dos colas de la diferencia oscilaba entre -1,5 y 1,5	Fase I: -0,4 a 0,9 Se consideran equivalentes las 2 medicaciones de liberación inmediata Fase II: -1,6 a -0,01 No se pueden considerar equivalentes, porque el - 1,6 se sale de los límites prefijados. Variable principal: HM-LI: 5 MO-LI: 4,8 HM-LC: 3,5 MO-LC: 4,1 Medicación de rescate en los 2 últimos días: HM-LI: 2,1 MO-LI: 1,4 (p=0,02) HM-LC: 1,7 MO-LC: 1,5 (p=0,52) Seguridad:	Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 1 Doble ciego adecuado: 1 Total: 5 puntos <u>Observaciones:</u> No se dan los datos de la variable principal del análisis por protocolo Pérdidas: en la rama de HM, en la fase II no se alcanza el tamaño de muestra requerido

		beneficio como: tensión intracraneal elevada, hipotensión, hipotiroidismo, asma, hipertrofia prostática, insuficiencia hepática o renal, ancianos y debilitados, alteraciones convulsivas, enfermedad de Addison, etc.	de equipotencia de 1:5 (MO:HM) Se permitió medicación de rescate en forma de liberación inmediata		Porcentaje de pacientes que sufre un efecto adverso (Fase II) : HM:79%; MO: 87%	
--	--	--	--	--	--	--

HM-LI: Hidromorfona de liberación inmediata; MO-LI: Morfina de liberación inmediata; HM-LC: Hidromorfona de liberación controlada; MO-LC: Morfina de liberación controlada

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Hale M, et al. Clinical Therapeutics. 2007;29(5):874-88 Ref. 4</p> <p>Protocolo realizado por Knoll</p> <p>Financiado y datos analizados por ALZA corporation (fabricante de la formulación OROS®)</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, de no inferioridad</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y tolerabilidad de hidromorfona (HM) de liberación controlada OROS® una vez al día y oxiconona (OX) de liberación prolongada dos veces al día en pacientes con dolor crónico moderado a severo por artrosis</p>	<p>124 pacientes* ≥18 años con osteoartrosis de rodilla o cadera desde al menos 3 meses antes de su reclutamiento y con dolor moderado a severo a pesar de tratamiento con AINE u otras terapias no opioides.</p> <p>Duración: 6 semanas (2 de titulación de dosis y estabilización y 4 de mantenimiento)</p> <p>Criterios de exclusión: Diagnóstico de otra artritis inflamatoria o gota, disfagia o incapacidad de tragar cápsulas, alteraciones gastrointestinales que puedan afectar la absorción o el tránsito de fármacos, reemplazo de la articulación afectada, uso de esteroides 90 días antes de la 1ª visita, etc...</p>	<p>HM: n=64 D. inicial: 8 mg/día; D. media de mantenimiento:16 mg/día</p> <p>OX: n=60 D.inicial: 10mg/12 h D.media de mantenimiento: 24 mg/día</p>	<p>VARIABLES PRINCIPALES:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reducción media en la puntuación del alivio del dolor (escala 0 a 4) y Tiempo hasta obtener 3 días seguidos de alivio completo o moderado del dolor <p>Se definió el margen de no inferioridad como δ: 0,46</p>	<p>HM: 2,3 OX: 2,3 IC 95%(-0,3 a ∞)</p> <p>HM: 6,2 (días) OX: 5,5 (días) IC 95% (-0,31 a ∞)</p> <p>RA relacionadas con el medicamento: HM:78,9% OX: 79,1% RA que llevaron al abandono: HM 35,2%; OX 32,8%.</p> <p>RA más frecuentes (HM,OX): Náuseas: (35,2%, 29,9%) Estreñimiento: (29,6%,25,4%); somnolencia: (25,4%,17,9%) Vómitos: (16,9%, 11,9%); mareos:</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego: 0 Pérdidas:1 Aleatorización adecuada: 0</p> <p>Total: 2 puntos</p> <p>* Aunque 138 pacientes reciben el tratamiento, el análisis de eficacia se hace sobre 124 pacientes ya que se excluyeron los 14 pacientes reclutados en uno de los centros (7 de cada rama). Esto, hace que en la rama de OX no se alcance el tamaño de muestra requerido (n=62).</p> <p>Pérdidas totales: 39,9%</p>

					(14,1%, 22,4%) dolor de cabeza :(5,6%,10,4%).	
--	--	--	--	--	---	--