

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.  
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY  
MEDICAL CENTER  
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

"HIDROMORFONA VS MORFINA EN UNIDAD DE CUIDADOS  
POSTANESTÉSICOS PARA EL ALIVIO DE DOLOR AGUDO SEVERO  
POSTOPERATORIO"

**TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN  
**ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:  
DRA. LORENA PRISCILA ROMERO GUILLÉN

COORDINADOR CLÍNICO DE TESIS  
DRA. GABRIELA BRIONES CORONA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DR. MARCO ANTONIO CHÁVEZ RAMÍREZ

Cd.Mx.    Noviembre 2017





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina**

**División Estudios de Posgrado**



**CENTRO MÉDICO ABC**

“The American British Cowdray Medical Center”

**Título**

HIDROMORFONA VS MORFINA EN UNIDAD DE CUIDADOS POSTANESTÉSICOS PARA EL ALIVIO DE  
DOLOR AGUDO SEVERO POSTOPERATORIO

***Tesista:***

Dra. Lorena Priscila Romero Guillén

Residente de la especialidad en anestesiología del Centro Médico ABC

***Dirigida por:***

Dra. Gabriela Briones Corona

Médicos del Staff, Centro Médico ABC



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**CENTRO MÉDICO ABC**



**“The American British Cowdray Medical Center”**

**AUTORIZACIONES**

---

**DR. AQUILES RAFAEL AYALA RUIZ**

**Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Centro Médico ABC**

**División de Estudios de Postgrado**

**Facultad de Medicina U.N.A.M**

---

**DR. MARCO ANTONIO CHÁVEZ RAMÍREZ**

**Jefe del Departamento de Anestesiología**

**Profesor Titular del Curso de Especialización en Anestesiología**

**División de Estudios de Postgrado**

**Facultad de Medicina U.N.A.M**

---

**DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA**

**Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Anestesiología División de**

**Estudios de Postgrado**

**Facultad de Medicina U.N.A.M**

---

**DRA. GABRIELA BRIONES CORONA**

**Médico Adscrito del Servicio de Anestesiología en**

**Centro Médico ABC**

**Asesor de Tesis**

## **Agradecimientos:**

A Dios, y a mi familia siempre apoyándome, mamá, papá y Violeta los amo.

A mi familia en esta ciudad, mis hermanos Susy, Eder, Mario y Javi, hacen que todo sea más fácil y divertido.

A mis compañeros, durante estos tres años Yan, Roberto y Mario.

A mis maestros, gracias por su tiempo y por prestarme a sus pacientes.

A mi asesora de tesis Gaby y Adri.

Al Dr. Chávez, Dr. Olivares y Dr. Ortega gracias por la oportunidad.

## Índice

1	Introducción -----	07
2	Planteamiento del problema -----	08
3	Marco teórico -----	09
3.1	Dolor -----	09
3.1.1	Definición -----	09
3.1.2	Dolor agudo -----	10
3.1.3	Dolor postoperatorio -----	11
3.1.4	Evaluación del dolor -----	12
3.2	Opioides -----	13
3.2.1	Opioides endógenos -----	14
3.2.2	Receptores opioides -----	14
3.2.3	Morfina -----	15
3.2.4	Hidromorfona -----	16
3.2.5	Morfina vs hidromorfona -----	17
4	Pregunta de investigación -----	21
5	Justificación -----	21
6	Hipótesis -----	21
7	Objetivos -----	22
8	Material y métodos -----	23
9	Resultados -----	28
10	Discusión -----	34
11	Conclusiones -----	35
12	Limitaciones del estudio -----	36
13	Apéndices -----	38
14	Bibliografía -----	41

## 1. INTRODUCCIÓN

El bienestar y comodidad del paciente en quirófano y fuera de él siempre ha sido una prioridad para el médico anesthesiologo. El control del dolor postoperatorio continúa siendo uno de los grandes retos dentro de la medicina actual, en la práctica clínica los opioides representan un grupo de fármacos comúnmente usados para manejar dolor agudo severo siendo sus principales efectos adversos: náuseas, vómito, mareo, sedación, prurito, depresión respiratoria entre otros. La morfina continúa siendo el estándar de oro para el tratamiento del dolor severo postoperatorio. En los últimos años han surgido una gran variedad de medicamentos opioides con diferente potencia y afinidad por receptores opioides, entre ellos destaca la hidromorfona con un inicio de acción menor. Es por esto que dentro de la literatura médica es nuestra obligación como representantes de la salud conocer sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas para así brindarle la mejor opción a nuestros pacientes para el manejo del dolor durante su estancia en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) e intrahospitalaria.



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dolor postoperatorio se presenta de manera inicial frecuentemente en la sala de cuidados postanestésicos; independientemente del procedimiento quirúrgico y la técnica anestésica utilizada; el dolor postoperatorio puede ser tratado según su grado de intensidad de acuerdo a la Escalera Analgésica de la Organización Mundial de la Salud modificada para dolor agudo, con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), opioides débiles y opioides fuertes. Dentro del manejo de dolor severo encontramos una gran variedad de opioides fuertes con diferentes propiedades farmacológicas, entre ellas su grado de afinidad a los diferentes tipos de receptores opioides. Al ser la hidromorfona (HM) un opioide relativamente nuevo en México, es indispensable su comparación con la morfina (MS) para determinar cuál de estos dos fármacos es mejor en relación costo-beneficio, presentación de efectos adversos y en la disminución del dolor postoperatorio a lo largo del tiempo. La medición de dolor postoperatorio se basa en escalas unidimensionales estandarizadas y avaladas por organizaciones de salud como la Joint Commission International.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés), define el dolor como: "Una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial o descrita en términos de dicha lesión". Esta definición conlleva a que el dolor sea una experiencia personal y subjetiva. Es por ello, la necesidad de aplicar distintas escalas para su valoración. <sup>12</sup>

En Estados Unidos se ha estimado que 100 millones de adultos sufren de dolor crónico y se estima que hasta el 80% de los pacientes reportan dolor postoperatorio importante. Como resultado, el dolor mal tratado condujo a la Sociedad Americana del Dolor (APS, por sus siglas en inglés), a desarrollar guías en 1995, estableciendo que el primer paso para el tratamiento del dolor es la evaluación del mismo. <sup>4</sup>

El Instituto Nacional de Cáncer, la Sociedad Americana de Dolor, la Sociedad Británica de Dolor, y la Asociación Europea de Cuidados Paliativos recomiendan que debe de existir una variedad de opioides disponibles para los médicos que tratan pacientes con dolor severo. <sup>5</sup>

### 3.1.1 Dolor agudo

El concepto de dolor como el 5to signo vital continúa ganando lugar y usualmente sirve como un indicador de calidad en el cuidado de los servicios de salud. El dolor es una queja común entre los pacientes. <sup>20</sup>

El dolor agudo se ha definido como “la respuesta fisiológica normal, y predicha ante un estímulo adverso químico, térmico o mecánico.” Generalmente, el dolor agudo se resuelve en 1 mes, estrictamente hablando tiene una duración menor a 3 meses. Sin embargo, el dolor agudo pobremente tratado puede desencadenar procesos fisiopatológicos en el sistema nervioso periférico y central que tienen el potencial de cronificarse. <sup>26</sup>

El dolor agudo se puede clasificar en tres clases:

- 1) Irruptivo/incidental: dolor que se sobrepone a un dolor basal.
- 2) Transitorio e intermitente: dolor episódico en ausencia de dolor basal.
- 3) Basal: dolor persistente, que puede variar con el tiempo. <sup>36</sup>

Entre las barreras para el manejo óptimo del dolor agudo con opioides se incluyen: 1) conocimiento limitado para tratar el dolor, 2) desconocimiento de dosis de titulación equianalgésica entre opioides 3) actitudes evasivas hacia el uso de opioides y riesgo de dependencia química 4) no contar con los medicamentos adecuados. <sup>20</sup> Son sin duda los fármacos opioides uno de los elementos más importantes para proporcionar una adecuada analgesia postoperatoria en dolor severo. <sup>27</sup>

### 3.1.2 Dolor postoperatorio

Los cuidados postanestésicos se definen como aquellos proporcionados durante la estadía en una unidad de cuidados postoperatorios. Estos cuidados deben ser de alta calidad para que el paciente inicie su recuperación. Los expertos consideran que la valoración y el tratamiento oportuno del dolor postoperatorio disminuye eventos adversos postoperatorios.

En el ámbito quirúrgico, más del 86% de los pacientes postoperados reportaron períodos de dolor moderado a severo no tratado durante su hospitalización. El dolor agudo postoperatorio continúa siendo un reto importante para el anestesiólogo; por eso debe individualizarse la analgesia pre, trans y postoperatoria de acuerdo con las características del paciente en conjunto con el procedimiento quirúrgico a realizarse. El objetivo principal de utilizar opioides es disminuir el dolor postoperatorio, y sus efectos adversos, tales como sobredosificación o subdosificación de los mismos. El dolor postoperatorio mal tratado puede desencadenar depresión respiratoria, tromboembolia pulmonar, disminución del tránsito intestinal, insuficiencia renal aguda, alteraciones inmunes, dolor postoperatorio persistente, deterioro de la rehabilitación, aumento en la duración de la estancia intrahospitalaria, entre otros.<sup>27</sup>

Los factores de riesgo más importantes para la presentación de dolor postoperatorio que se han encontrado actualmente son sexo femenino, edad y dolor importante en el preoperatorio.<sup>28</sup> Complicaciones comunes en la unidad de cuidados postoperatorios son dolor, náuseas, vómito y depresión respiratoria. <sup>11</sup>

El dolor agudo postoperatorio puede provocar cambios en el sistema nervioso central como plasticidad neuronal, sensibilizando provocando alodinia e hiperalgesia, modificando así la sensibilidad del paciente a largo plazo. Los procedimientos quirúrgicos que más se asocian a condiciones crónicas de dolor incluyen amputación de un miembro, toracotomía, plastia inguinal, histerectomía abdominal, safenectomía, colecistectomía abierta, nefrectomía y mastectomía.<sup>26</sup>

Por estas razones, el manejo analgésico adecuado debe iniciarse previo a la cirugía, continuarse durante el periodo trans y postoperatorio.<sup>10</sup>

### **3.1.3 Evaluación del dolor**

Existen 3 principales escalas unidimensionales para valoración de dolor. Escala numérica análoga (ENA), escala verbal análoga (EVERA), escala visual análoga (EVA). Cada una de estas escalas es una medida válida y confiable para la medición de la intensidad del dolor.<sup>35</sup>

- La escala visual análoga, conocida como EVA fue introducida por Scout Huskinson en 1976. Es una línea de 100mm, con las palabras “no dolor” y “peor dolor imaginable” en las orillas. Se requiere que el paciente indique el punto que mejor corresponde a la intensidad de su dolor.
- La escala numérica análoga fue introducida en 1978 por Downie.<sup>12</sup> Es una escala lineal para calificar la intensidad del dolor en el ámbito clínico. Es una escala de 11 puntos, del 0 al 10, en donde cero es no dolor, 5 dolor moderado y 10 el peor dolor imaginable. Se puede realizar verbal y visualmente.
- En la escala verbal análoga se utilizan cuatro adjetivos para describir la intensidad del dolor. Las palabras más comúnmente usadas son: no dolor, dolor leve, moderado y severo.<sup>35</sup>

## 3.2 Opioides

La primera referencia histórica del opio data del siglo III A.C. en donde los médicos árabes tenían experiencia en su uso. El uso del opio se extendió a mediados del siglo XXVII, y en 1806 Freidrich Wilhelm Adam Serturner reportó el aislamiento de una sustancia pura del opio, la cual nombró morfina, por Morfeus, el dios griego de los sueños.

La unión a receptores tipo mu ( $\mu$ ) es la causa del efecto analgésico, así como de la aparición de efectos secundarios, entre los que se encuentran náuseas, vómitos, prurito, estreñimiento, depresión respiratoria y tolerancia. Así mismo, puede originar retención urinaria, euforia, miosis y dependencia.<sup>18</sup>

Existe una variedad de métodos para clasificar los diferentes opioides que se usan en la práctica clínica. De acuerdo con su origen están los **naturales** (morfina y codeína), **semisintéticos** (hidromorfona, oxycodona, hidrocodona) y **sintéticos** (fentanilo, metadona, meperidina).<sup>21</sup>

De acuerdo con su estructura química. Existen 4 clases principales:

- Fenantrénicos, usualmente considerados el prototipo de opioides ejemplos de ellos incluyen morfina, hidromorfona, buprenorfina, nalbufina y butorfanol.
- Fenilpiperidinas, una variedad comúnmente usada como fentanilo, meperidina, alfentanilo y sufentanilo.
- Difenilheptanos como la metadona.
- Benzomorfanos un pequeño grupo que incluye a los agonistas/antagonistas como pentazocina.<sup>22</sup>

Por su potencia se pueden dividir en opioides fuertes y débiles. Otro método para clasificarlos está basado en su mecanismo de acción, actuando en receptores específicos, por ejemplo, agonistas, agonistas parciales, agonistas/antagonistas y antagonistas.<sup>23</sup>

### 3.2.1 Opioides endógenos

Se localizan a lo largo de los sistemas nervioso periférico y central. Los opioides endógenos incluyen las encefalinas, dinorfinas y B-endorfinas, que se producen a partir de precursores proteicos. El sistema opioide tiene un papel central en la nocicepción y la analgesia, además de afectar múltiples procesos fisiológicos, incluida la respuesta al estrés, funciones endocrinas e inmunes, tránsito gastrointestinal, ventilación, estado de ánimo y bienestar. Las B-endorfinas y las encefalinas tienen mayor afinidad por los receptores mu y delta, mientras las dinorfinas a los kappa.<sup>8</sup>

### 3.2.2 Receptores opioides

Los receptores opioides funcionan como receptores de proteínas G, y se caracterizan porque en su estructura tienen 7 dominios transmembrana.

Estos receptores están localizados en todo el SNC involucrado en la percepción del dolor (tallo cerebral, tálamo medial, médula espinal, hipotálamo, sistema límbico), también están presentes en los tejidos periféricos.<sup>23</sup>

Existen tres principales clases de receptores de opioides:

- Mu ( $\mu$ ): estos receptores están localizados principalmente en el tallo cerebral, así como en el tallo medial, en donde regulan la analgesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia, sedación, disminución de la motilidad intestinal y dependencia física. Existen dos subtipos conocidos como  $\mu_1$  y  $\mu_2$ . La Morfina tiene mayor afinidad por  $\mu_1$  y controla la analgesia supraespinal y la euforia; tiene menos afinidad por  $\mu_2$  y regula la analgesia espinal, depresión respiratoria y dependencia física.<sup>22</sup>

- Kappa (K): estos receptores se encuentran en el sistema límbico, tallo cerebral y médula espinal. Su efecto principal incluye analgesia espinal, sedación, disnea, y depresión respiratoria, dependencia física y disforia.
- Delta ( $\delta$ ): estos receptores se localizan por todo el cerebro y la médula espinal, controlando la analgesia espinal y supraespinal junto con los efectos psicomiméticos y de disforia.<sup>24</sup>

### 3.2.3 Morfina

Es el opioide prototipo y un analgésico muy eficaz. Tiene un tiempo de inicio lento, ya que está ionizado casi por completo a pH fisiológico; entra al sistema nervioso central con lentitud y alcanza la concentración máxima a los 90 minutos después de la administración intravenosa. Esto puede provocar que se dosifique de modo inadecuado antes de alcanzar su efecto máximo. Puede observarse liberación de histamina que causa hipotensión después de altas dosis en bolo.<sup>7</sup>

La MS es el opioide menos liposoluble. Su inicio de acción es de 15 minutos y la duración de la analgesia máxima de 4 horas.<sup>13</sup>

Se metaboliza por vía hepática principalmente en morfina-3-glucurónido, morfina-6-glucurónido, normorfina y en menor concentración, la morfina-3-sulfato. La morfina-3-glucurónido no presenta actividad analgésica, pero sí una gran actividad neuroexcitatoria. Los metabolitos normorfina y el 6-glucurónido tienen capacidad analgésica, y si se produce una acumulación excesiva de éstos, pueden causar depresión respiratoria.<sup>17</sup>

En una revisión de Cochrane sobre morfina, se concluyó que la morfina continúa siendo el gold estándar para dolor moderado a severo, basándonos en esta evidencia se muestra que la morfina es igual de efectiva y no superior que los demás opioides.<sup>5</sup> Es, por lo tanto, con el que se deben comparar los demás opioides.



### 3.2.4 Hidromorfona

La HM se sintetizó en Alemania en 1924 y se introdujo en 1926.<sup>14</sup> Es una cetona hidrogenada de la morfina, se trata de un opioide que se administra por vía enteral como parenteral. Se le denomina con diferentes nombres genéricos, como dihidromorfinona, dihidromorfona, hidromorfinona e hidromorfona. Por vía parenteral se introdujo en México en el 2016. La molécula de la hidromorfona difiere de la morfina, en la presencia de un grupo 6-hidroxilo y la hidrogenación del doble enlace 7-8 de la molécula. Se une principalmente a los receptores opioides  $\mu$  y en menor grado a los receptores  $\delta$ .<sup>17</sup>

La hidromorfona puede administrarse por diferentes vías, para el dolor agudo como para el crónico. Por vía intravenosa se inicia el tratamiento con 0.2-0.6 mg cada 2-3 horas; los pacientes previamente en tratamiento con opioides pueden tolerar dosis más elevadas. Se puede administrar en infusión continua de 7-15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ . También en forma de analgesia controlada por el paciente en bolos de 0.1-0.2 mg/hr.

La biodisponibilidad de la hidromorfona es baja debido a su metabolización hepática, de aproximadamente un 62%, aunque presenta una gran variabilidad interindividual, entre el 10 y el 65%. Esta variabilidad en el grado de metabolización dificulta la determinación de la dosis equipotente por vía oral-parenteral.<sup>17</sup>

Es un opioide sintético potente, se trata de un agonista opioide 10 veces más liposoluble que la morfina, por lo que tendrá un inicio de acción más rápido que ésta. El inicio de la analgesia comienza a los 5 minutos de la administración intravenosa, alcanzando el máximo efecto entre los 8 y 20 minutos.<sup>7</sup>

Este fármaco puede prepararse en soluciones altamente concentradas (más de 100 mg/ml) permitiendo infundir altas dosis de hidromorfona subcutánea en un volumen menor que la morfina subcutánea. Por vía epidural, la hidromorfona presenta una relación equianalgésica de 1:2 frente a la vía parenteral. Otras vías de administración, como rectal, oral transmucosa, sublingual o

transdérmica, presentan una utilización menor debido a su absorción errática, influida por factores como el pH del medio y la superficie de absorción.<sup>17</sup>

Se metaboliza principalmente en dihidroisomorfin 3-glucuronido e hidromorfona-3-glucuronido (H-3-G). Este último tiene un efecto neuroexcitatorio 2.5 veces más potente que la morfina-3-glucuronido. La acumulación de H-3-G en altas concentraciones puede causar náuseas, delirium y otros efectos adversos. A diferencia de la morfina, la hidromorfona no se metaboliza en 6-glucuronido.<sup>19</sup>

Los diferentes metabolitos de la hidromorfona se eliminan por vía renal. Después de administrar una dosis única de hidromorfona, ésta se excreta por vía renal en forma de H-3-G en un 35%, sin metabolización en un 6%, como dihidroisomorfin 3 en un 1% y en un 0.1% en forma de dihidromorfina.<sup>17</sup>

### **3.2.5 Morfina vs hidromorfona**

La hidromorfona difiere de la morfina por su estructura química en la posición 6 del anillo de benzol, en donde tiene un grupo keto en lugar de uno hidroxilo. Esto la hace de 5 – 10 veces más potente que la morfina y mejora su distribución central lo que facilita la valoración de sus efectos. Además, gracias a la posición 6 del grupo keto, la hidromorfona solo se glucuroniza en la posición 3, no formando el metabolito activo 6-glucuronido como la morfina. Por esto puede ser mejor tolerado en pacientes con falla renal ya que éstos se eliminan por esta vía.<sup>14</sup>

### Tabla comparativa de hidromorfona vs morfina.

Opioide	Hidromorfona	Morfina
Inicio de acción	5 min	8- 15 min
Efecto analgésico pico	8 - 20 min	20 min
Metabolitos activos	No, H3G	Si, M3G, M6G
Fenómenos de neuro excitación (ej.- hiperalgesia inducida por opioides, alodinia, mioclonías, crisis convulsivas)	Si	Si
Vida media de eliminación plasmática	2 – 3 h	2 – 3.5 h
Vida media KeO	18 – 38 min	1.6 – 4.8 h
Volumen de distribución	1.2 l/kg	1 l/kg
Metabolismo	hepático	hepático
Principal citocromo	Solo de fase 2	CYP2D6 y fase 2
Eliminación	hepático 60%; renal 40%	renal
Inhibición de cAMP del receptor mu	67%	48%
Inhibición de cAMP del receptor delta	65%	39%
Inhibición de cAMP del receptor kappa	55%	26%
Costo en México	5 amp 2mg/ml <b>\$654</b>	5 amp 10mg/10ml <b>\$600-\$800</b>

Tabla 1 características de hidromorfona y morfina.<sup>6,37.</sup>

Según Raymond S. Sinatra la dosis equipotente de 1mg de morfina a hidromorfona endovenosa es de 5mg, presentando ésta mejor control del dolor severo postoperatorio con menos incidencia de efectos adversos entre ellas prurito, náuseas, hipotensión y depresión respiratoria.<sup>15</sup>

Debido a su variabilidad interindividual se dificulta esta determinación de la dosis es por esto que existen diferentes conversiones.<sup>17</sup>

Las tablas estándar de equianalgésicos indican proporciones de dosis de MS:HM de 7:1 para vía parenteral.

Los datos recientes derivados del examen de la relación entre morfina e hidromorfona indican que la relación de dosis puede ser significativamente diferente. La discrepancia entre la información de las tablas equianalgésicas y la experiencia clínica incitó la investigación en relaciones de la dosis de conversión para estos agentes. Bruera et al. exploraron retrospectivamente la relación de dosis entre la MS oral y la HM. Sus hallazgos pueden sugerir una influencia direccional, ya que la proporción de dosis (expresada como MS:HM) para los pacientes rotados de MS a HM fue de 5.33:1 frente a 3.8:1 para aquellos convertidos de HM a MS. El análisis estadístico para determinar si estas proporciones difieren significativamente no se informó.<sup>31</sup>

Dunbar y col., utilizaron una relación de dosis de MS:HM parenteral de 3.55:1 para los pacientes de trasplante de médula ósea que se administraron analgesia controlada por el paciente. Estos investigadores examinaron la relación MS / HM a largo plazo (hasta 50 días) y, de interés, encontraron que la relación de dosis cambió con el tiempo. La potencia de HM disminuyó desde una proporción de 7:1 alrededor del día 7 a 3:1 al día 13 después del trasplante. Como la relación de dosis de 7:1 encontrada en las tablas de equianalgésicos se derivó de estudios de dosis única, estos autores especularon que algún proceso debe explicar la diferencia observada en estudios a corto plazo versus estudios a largo plazo. Es posible que la tolerancia al fármaco pueda evolucionar con frecuencia diferente, sin embargo, hay literatura médica limitada para apoyar la

idea.<sup>32</sup> La presencia de un metabolito agonista (morfina-6-glucurónido), que actúa junto con el opioide para producir analgesia máxima, podría explicar este cambio en el tiempo. Estos autores supusieron que, si un metabolito activo estuviera sujeto a una acumulación y eliminación lenta, esto podría explicar una relación de dosis cambiante, no acompañada por las consecuencias clínicas esperadas. Al convertir de MS a HM usando 7:1, una eliminación lenta de un metabolito agonista podría prevenir una situación de submedicación. Por el contrario, la conversión de HM a MS usando 7:1 con la repercusión esperada de una sobredosis podría atenuarse por la lenta acumulación del metabolito agonista.<sup>32</sup> Esta explicación puede ser problemática considerando que

el metabolito primario de HM incluye una especie de 3 -glucurónido, como la morfina. Queda por aclararse si estos metabolitos se comportan de manera similar.

Lawlor y col., en su estudio de conversiones subcutánea y oral, no encontraron diferencias significativas en la relación de dosis determinada por vía de administración. Sin embargo, hubo una influencia direccional significativa que sugiere que el nuevo opioide fue más potente. La presencia y actividad de los metabolitos activos y proalgésicos de MS y posiblemente de HM podría explicar este fenómeno direccional. Sin embargo, hasta que se entienda mejor el concepto de tolerancia cruzada incompleta, la aclaración seguirá siendo especulativa.<sup>33</sup>

Corroborando los hallazgos de Bruera y col., la exposición previa a los opioides no influyó en la relación de dosis entre los dos agentes. La recomendación de estos investigadores de usar una relación de dosis de 5:1 para MS a HM y una relación de dosis de 3.7:1 para la conversión de HM a MS parecería ser juiciosa a la luz de la literatura médica disponible.<sup>34</sup>

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuáles son las diferencias en el uso de dosis equipotente de hidromorfona vs morfina en el manejo del dolor postoperatorio severo incidental en pacientes de la unidad de cuidados postanestésicos?

#### **5. JUSTIFICACIÓN.**

El control del dolor postoperatorio incidental severo es una de las principales preocupaciones tanto para el paciente como para sus médicos tratantes, deseamos contar con más opciones para su manejo.

La hidromorfona intravenosa ha sido introducida recientemente en México, la intención de este trabajo es demostrar los beneficios del uso de hidromorfona vs morfina parenteral para aliviar el dolor agudo postoperatorio incidental severo en pacientes de la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA). También evaluar sus efectos adversos, y así comprobar los beneficios del uso de hidromorfona vs morfina.

#### **6. HIPÓTESIS.**

El uso de hidromorfona proporciona niveles más bajos y en menor tiempo de la ENA que la morfina, en el dolor postoperatorio incidental severo. Así como menores efectos adversos.

##### **6.1 HIPÓTESIS NULA**

No existe diferencia entre la administración de hidromorfona vs morfina para el control de dolor postoperatorio en UCPA.

## **7. OBJETIVO PRIMARIO.**

Demostrar los beneficios en el uso de hidromorfona vs morfina en pacientes con dolor agudo severo de tipo incidental en la UCPA.

### **7.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

Evaluar los efectos adversos de hidromorfona y morfina con dosis equipotente.

## **8. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **8.1 Diseño del estudio**

Ensayo clínico, doble ciego. Estudio prospectivo y longitudinal.

### **8.2 Población**

Pacientes ingresados a UCPA del Centro Médico ABC, que refieran dolor incidental severo en Campus Observatorio y Campus Santa Fe.

### **8.3 Tamaño de la muestra**

Se realiza mediante la fórmula para poblaciones infinitas o no conocidas:

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2}$$

Donde se utiliza un nivel de confianza del 95% y posterior a la realización del cálculo, se obtiene el resultado de 385 pacientes como muestra para el estudio. Debido a los medios y capacidades del hospital, se realiza un ajuste de la muestra, ajustándose a 42 pacientes.

### **8.4 Definición de las unidades de observación.**

Variables: Edad, género, ASA, cirugía realizada, comorbilidades, índice de masa corporal, efectos adversos, escala numérica análoga para evaluación del dolor.



### **8.5 Criterios de inclusión.**

- Pacientes que ingresen a UCPA en el postoperatorio inmediato.
- Pacientes que refieran dolor severo, ENA mayor o igual a 7.
- Edad 18 a 79 años.
- ASA I y II.
- Con estabilidad hemodinámica y respiratoria.
- Aldrete >8. Además, es requisito que el Comité de Investigación y Ética apruebe el protocolo.

### **8.6 Criterios de exclusión**

- Edad <18 años o > 80años.
- IMC de 17 a 29.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Pacientes con infusión analgésica.
- Uso crónico de opioides y/o drogas.
- Hipersensibilidad a Hidromorfona y/o morfina.
- Pacientes con antecedente de asma, síndrome de apnea obstructiva del sueño, delirio o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Pacientes que reciban anestesia/analgesia neuroaxial.

### **8.9 Criterios de eliminación.**

- Pacientes que decidan retirarse del protocolo de investigación.
- Pacientes que ingresen a la unidad de terapia intermedia o intensiva.
- Pacientes en los que no se haya podido completar las hojas de recolección de datos.

### 8.10 Definición de variables y unidades de medida.

Nombre de la Variable	Categoría	Unidades de Medición
Edad	Continua	Años
Género	Nominal, dicotómica	Fem/Masc
ASA	Ordinal	I, II.
Cirugía realizada	Nominal	Diagnóstico agrupado
IMC	Continua	Kg/m <sup>2</sup>
Comorbilidades	Nominal, dicotómica	Si o no
Escala numérica análoga	Ordinal	1 a 10
Efectos adversos	Dicotómica	Si o no

Tabla 2. Variables y unidades de medida

### 8.11 Fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Previo autorización, se medirán los siguientes parámetros en UCPA: escala numérica análoga para evaluación de dolor y efectos adversos. Los pacientes en UCPA que refieran dolor severo o >7 en las escalas antes mencionadas y cumplan criterios de inclusión, serán seleccionados. Se administrarán dosis de morfina 50mcg por kg o hidromorfona 15mcg por kg, aleatoriamente. El dolor y efectos adversos serán interrogados y registrados por un segundo investigador, quien desconozca el medicamento aplicado. Los parámetros descritos, se monitorizarán y anotarán en los siguientes momentos:

- M<sub>1</sub>: Al referir dolor mayor o igual a 7 en la escala numérica.
- M<sub>2</sub>: 5 minutos después de la administración del opioide.
- M<sub>3</sub>: 20 minutos después de la administración del opioide.
- M<sub>4</sub>: 40 minutos después de la administración del opioide.
- M<sub>5</sub>: 60 minutos después de la administración del opioide.

Se vaciarán los datos en la hoja de recolección de Excel (Windows), incluyendo las variables previamente descritas.

### **8.12 Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.**

Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS (V22 para MacOS) Las variables numéricas serán sometidas a pruebas de normalidad. Las paramétricas se describirán con media ( $\pm$ DS), las no-paramétricas con Mediana (min – max). Las variables categóricas en frecuencias absolutas y relativas. Las comparaciones entre grupos se harán con prueba de Shapiro-Wilk para variables paramétricas y U de Mann-Whitney para no paramétricas.

Las variables se presentarán en tablas. Se reportarán intervalos de confianza al 95%. Un valor de p a dos colas  $\leq 0.05$  se considerará significativo.

### **8.13 CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El presente estudio cumple los lineamientos mencionados en:

- La Declaración de Helsinki
- La Ley General de Salud
- El Reglamento de la ley general en materia de investigación en salud título Segundo, Capítulo 1: Art. 16. En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

El consentimiento informado cuenta con los lineamientos especificados en la NOM-SSA-004 del expediente clínico. Se adoptaron los lineamientos que establece la NOM-SSA-012, para la realización de proyectos de investigación en seres humanos.

Este estudio fue validado y autorizado por el Consejo de Ética del Hospital Centro Médico ABC, siendo asignado el número de clave TABC-18-05. Cada paciente aceptó y firmó de forma voluntaria el consentimiento informado.

#### **8.14 CRONOGRAMA**

- Periodo de recolección de datos: mayo a julio del 2017.
- Análisis de datos: 1 a 10 de agosto del 2017.
- Entrega de resultados: 15 agosto del 2017.

#### **8.15 RECURSOS HUMANOS.**

- Investigador: Dra. Lorena Priscila Romero Guillén.
- Director de tesis: Dra. Gabriela Briones Corona.
- Investigador asociado 1. Dr. Eder Marcelo Rojas Zarco.
- Investigador asociado 2. Dr. Mario Alberto Sánchez Tapia.
- Investigador asociado 3. Dr. Luis Velasco Sordo.

#### **8.16 RECURSOS MATERIALES.**

Hidromorfona, morfina, jeringas, agujas, computadora, hojas de papel, impresora.

## 9 RESULTADOS

Se reunieron 42 pacientes, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión. De los 42 pacientes en el grupo de morfina 7 (33.33%) son hombres y 14 (66.67%) mujeres. En el grupo de hidromorfona 11 (52.39%) son hombres y 10 (47.61%) mujeres. (Tabla 1).

**Tabla 3.**

	<b>Grupo Morfina (n=21)</b>	<b>Grupo Hidromorfona (n=21)</b>
<b>SEXO</b>		
Masculino	7 (33.33%)	11 (52.39%)
Femenino	14 (66.67%)	10 (47.61%)
<b>EDAD</b>	48.95 ( $\pm$ 16.43)	45.23 ( $\pm$ 16.96)
<b>PESO (kg)</b>	66.47 ( $\pm$ 13.46)	70.33 ( $\pm$ 10.35)
<b>TALLA (mts)</b>	1.65 ( $\pm$ 0.09)	1.68 ( $\pm$ 0.07)
<b>IMC</b>	23.76 ( $\pm$ 2.73)	24.61 ( $\pm$ 2.50)
<b>ASA</b>		
I	9 (42.85%)	13 (61.9%)
II	12 (57.15%)	8 (38.1%)

Medidas expresadas en Medias ( $\pm$ DS) y Porcentajes (%)

**Tabla 4.**

	<b>Grupo Morfina (n=21)</b>	<b>Grupo Hidromorfona (n=21)</b>
<b>CIRUGÍA</b>		
General	8 (38.1%)	9 (42.86%)
Oncológica	3 (14.28%)	4 (19.05%)
Ortopédica	5 (23.81%)	6 (28.57%)
Plástica	1 (4.76%)	2 (9.52%)
Ginecológica	4 (19.05%)	0 (0%)

Medidas expresadas en Medias ( $\pm$ DS) y Porcentajes (%)

**Tabla 5.**

	<b>Grupo Morfina (n=21)</b>	<b>Grupo Hidromorfona (n=21)</b>
<b>EFEKTOS ADVERSOS</b>		
Presentaron (náusea/vómito)	5 (23.81%)	2 (9.52%)
No presentaron (náusea/vómito)	16 (76.19%)	19 (90.48%)

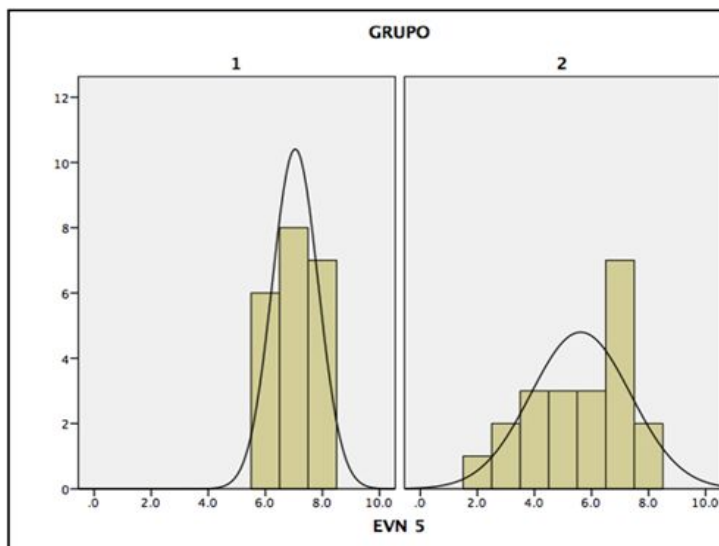
Medidas expresadas en Medias ( $\pm$ DS) y Porcentajes (%)

**Tabla 6.**

	<b>Grupo Morfina (n=21)</b>	<b>Grupo Hidromorfona (n=21)</b>	<b>p Valor</b>
EVN 0 min	8 (7 – 9)	8 (8 – 10)	<b>0.001</b>
EVN 5 min	7 (6 – 8)	6 (2 – 8)	0.006
EVN 20 min	6 (0 – 4)	5 (0 – 8)	<b>0.001</b>
EVN 40 min	5 (3 – 7)	2 (0 – 6)	<b>&lt;0.001</b>
EVN 60 min	4 (2 – 6)	2 (0 – 5)	<b>&lt;0.001</b>

Medidas expresadas en Medianas (Min-Max)

Todos los datos fueron sometidos a la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, obteniéndose como resultado una distribución alejada a la normalidad, por lo que se procedió a realizar el análisis estadístico por medio de pruebas no paramétricas. Se realizó el contraste de medianas de U Mann-Whitney para ambos grupos en todos los tiempos (EVN 0, 5, 20, 40 y 60).



*Figura 1. Distribución de los datos de EVN al minuto cinco por grupo.*

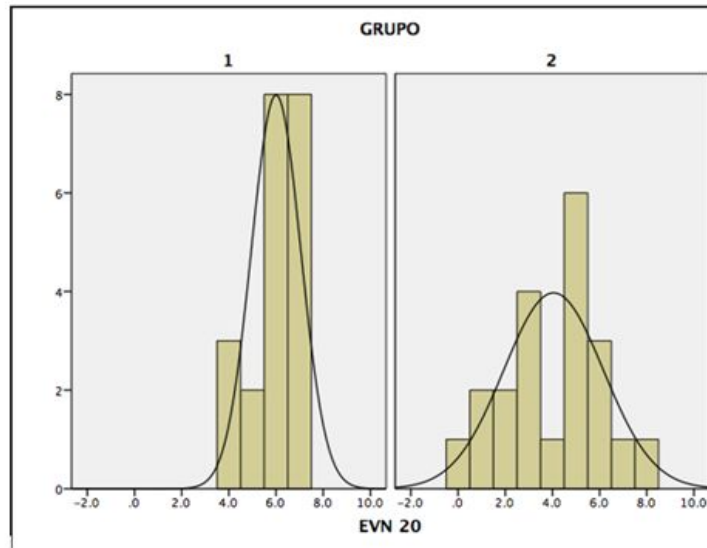


Figura 2. Distribución de los datos de EVN al minuto veinte por grupo.

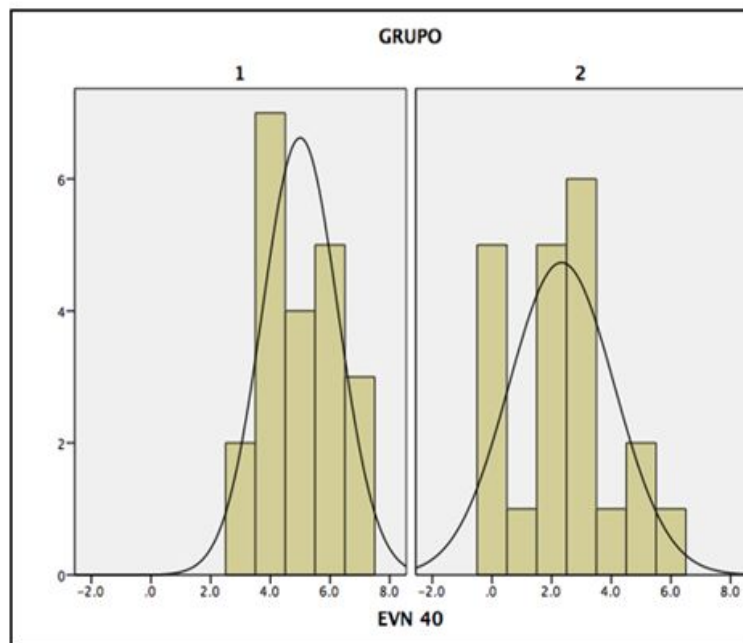


Figura 3. Distribución de los datos de EVN al minuto cuarenta por grupo.

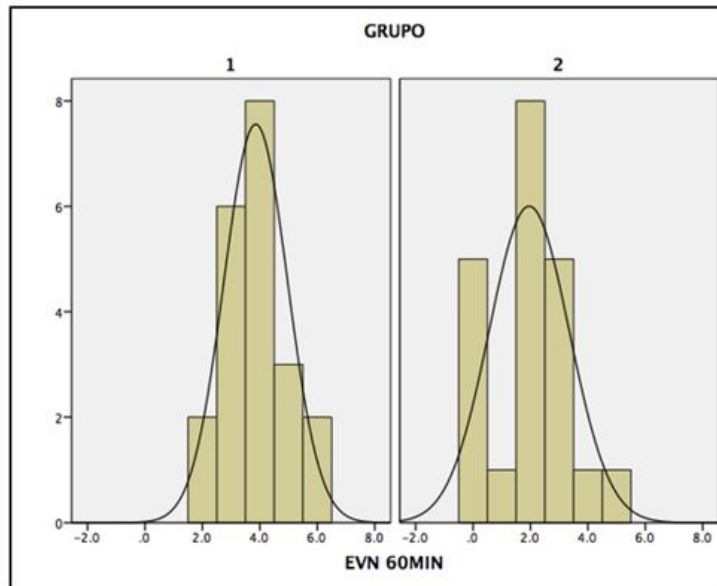


Figura 4. Distribución de los datos de EVN al minuto sesenta por grupo.

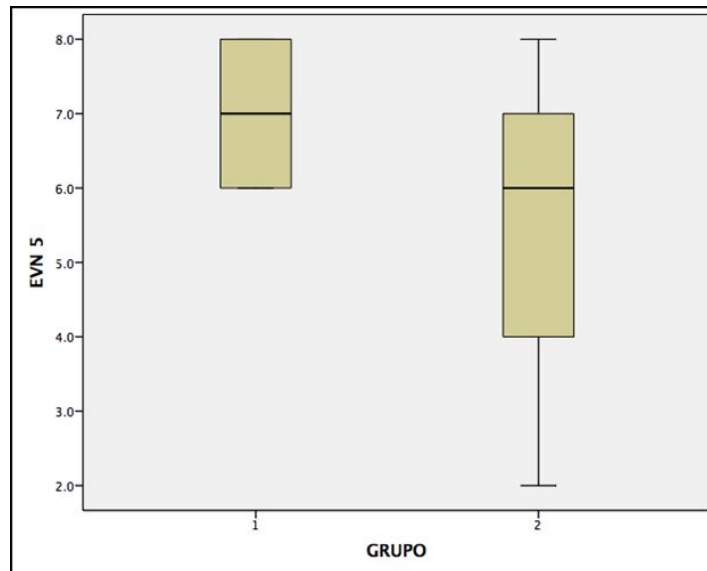


Figura 5. Diagrama de caja: medianas de EVN al minuto cinco por grupo.



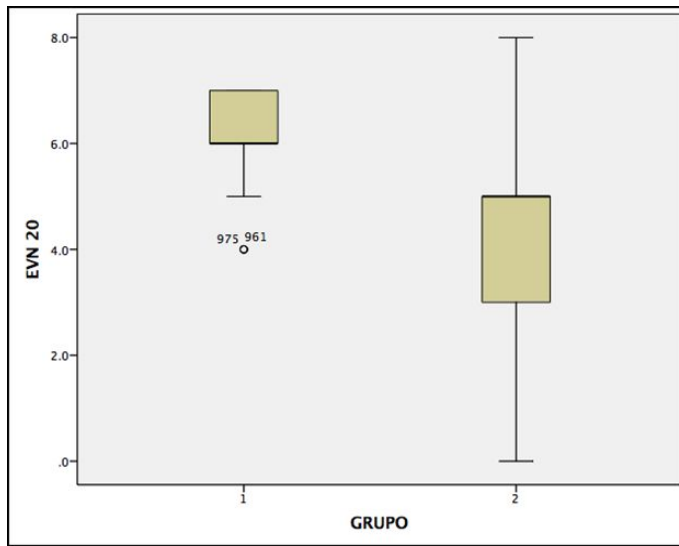


Figura 6. Diagrama de caja: medianas de EVN al minuto veinte por grupo.

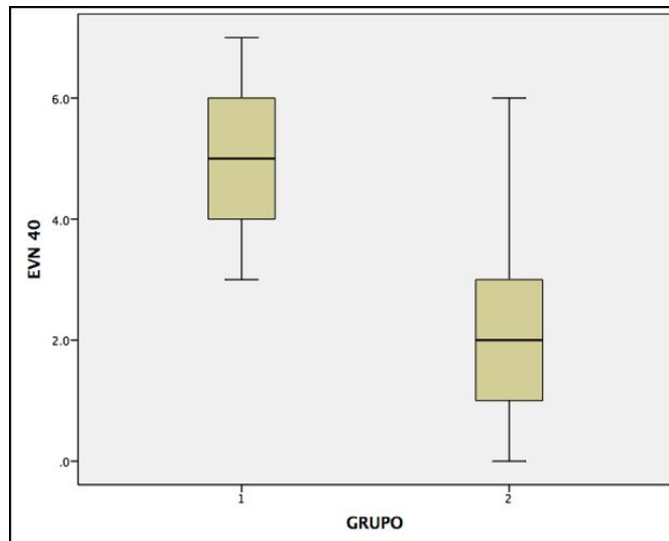


Figura 7. Diagrama de caja: medianas de EVN al minuto cuarenta por grupo.

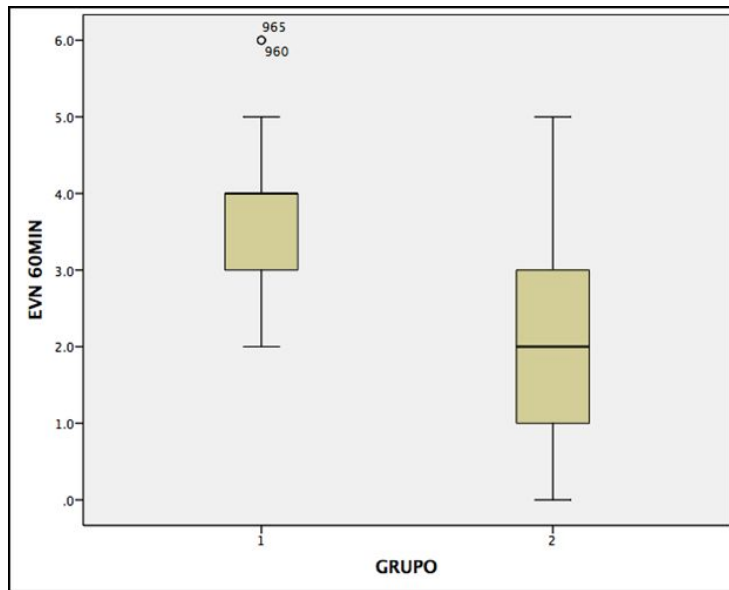


Figura 8. Diagrama de caja: medianas de EVN al minuto sesenta por grupo.

## 10 DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos se observa que a partir del minuto 20 la hidromorfona es superior a la morfina en la disminución del dolor (*Figura 2*) obteniendo un ENA 2-8 vs 6-8 del grupo de morfina, dicha disminución se mantiene a lo largo del tiempo, 40 y 60 minutos siendo estadísticamente significativo; disminuyendo a mayor proporción con niveles menores de ENA del minuto 40 al minuto 60 (*Figura 3 y 4*).

Mayor número de pacientes al minuto 40 (6 pacientes con ENA de 3 vs 7 pacientes con ENA de 4) se mantienen al minuto 60 en el grupo de hidromorfona (8 pacientes con ENA de 2 vs 8 pacientes con 4) (*Figura 3 y 4*).

Esto puede estar relacionado al comportamiento farmacocinético de la hidromorfona, con valores de ENA más bajos en relación con la basal, así mismo hubo un número menor de pacientes con náuseas en el grupo de hidromorfona, comprobando que es superior a la morfina para el manejo del dolor incidental. Esto concuerda con la literatura en la cual se menciona a la hidromorfona como el opioide mayor con menores efectos adversos (náuseas). La hidromorfona al no tener metabolitos activos se demuestra superior y con menor riesgo de remorfinización en la relación a la morfina. 37

## 11. CONCLUSIONES

Con base en este estudio podemos aconsejar el uso seguro de hidromorfona como una opción viable para manejar el dolor postoperatorio de tipo incidental en cualquier tipo de cirugía. Siendo buena relación costo beneficio, sabiendo que se consideró 2 mg hidromorfona equipotente a 6.6mg de morfina, ya que en la única fuente con pacientes mexicanos se realiza de esta forma.<sup>38</sup>

A pesar de que la morfina sigue siendo el gold standard para el manejo del dolor postoperatorio tenemos que considerar sus posibles efectos adversos siendo en la actualidad el opioide con mayor liberación de histamina y cambios hemodinámicos en relación con su administración.

Se sugieren más estudios para determinar el valor de hidromorfona para el manejo de dolor postoperatorio de tipo basal en relación a los demás opioides fuertes.

La hidromorfona es una adecuada opción que debe estar dentro del arsenal que el anestesiólogo debe utilizar para el manejo del dolor postoperatorio incidental.

## 12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Tomando en cuenta que este es un estudio en el cual se mide dolor incidental a lo largo del tiempo únicamente se demostró que la hidromorfona es superior en la administración de una dosis como rescate en dolor postoperatorio severo agudo, se tendrían que realizar más estudios para ver el comportamiento al pasar 60 minutos para determinar que opioide es mejor opción para analgesia a largo plazo (en cuarto o domicilio).

La equipotencia determinada para hidromorfona vs morfina es la sugerida por alguna literatura, en la cual podría haber un sesgo de acuerdo con la capacidad metabólica de cada paciente. En ningún momento se determinó cuál de las dos opciones es mejor dependiendo el tipo de cirugía por lo que sería importante estratificar el tipo de cirugía comparando los opioides estudiados.

Del Jefe de Servicio	
NOMBRE / Cargo / Correo electrónico	FIRMA
<p>Dr. Marco Antonio Chávez Ramírez / Jefe de servicio de Anestesiología drcarm@hotmail.com</p>	

Del Director de tesis	
NOMBRE / Cargo / Correo electrónico	FIRMA
<p>Dra. Gabriela Briones Corona Anestesiología gabybrico@gmail.com</p>	

## 13. APÉNDICES

### CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Título del protocolo: Hidromorfona vs Morfina en unidad de cuidados postanestésicos para alivio de dolor agudo severo postoperatorio

#### Datos Generales

Nombre del investigador: Dra. Lorena Priscila Romero Guillén. Director de tesis: Dra. Gabriela Briones Corona. Dirección del Investigador. Sur 136, Col las Américas. Del. Álvaro Obregón, CP 01120 Ciudad de México. Teléfono de contacto del investigador. Celular. 5567999266. Fecha del protocolo. Mayo - agosto 2017

#### Formato de Consentimiento Informado

Se le ha invitado a usted a participar en un estudio de investigación para: **“Hidromorfona vs morfina en unidad de cuidados postanestésicos para el alivio del dolor agudo severo postoperatorio”**.

Por favor lea esta información cuidadosamente y haga las preguntas que tenga. Un comité de ética ha revisado este protocolo y ha aprobado su realización. Usted recibirá un duplicado de este documento. Este ensayo clínico tiene una duración de 7 meses. Se espera que conociendo los rangos normales en pacientes sanos, se pueda llevar a cabo posteriormente un monitoreo no invasivo fidedigno y su participación ayudará a otros pacientes y médicos a mejorar el control del dolor postoperatorio en la UCPA. Usted tiene el derecho y la libertad de preguntar todo lo relacionado con el estudio y su participación en él, puede abandonarlo en cuanto lo decida sin que ello afecte la atención que reciba por parte del médico o del hospital.

#### Acuerdo del participante para participar en el estudio

1. Acepto participar en el ensayo clínico. 2. He tenido el tiempo suficiente para leer y decidir mi participación en el presente estudio. 3. He tenido la oportunidad para hacer todas las preguntas necesarias y se me han respondido a mi satisfacción. 4. Mi participación en este estudio es voluntaria, liberó a los investigadores de cualquier responsabilidad civil, penal y económica. 5. Autorizo que el monitor, auditor, el Comité de Ética, las autoridades regulatorias, entre otros, tengan acceso directo a esta información. 6. Autorizo la publicación de los resultados sin que se revele mi identidad y se mantenga el secreto profesional. Al aceptar este protocolo, mi médico tratante será informado de mi participación en el ensayo clínico.

Con fecha \_\_\_\_\_, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto.

\_\_\_\_\_  
Nombre del responsable del llenado de este consentimiento informado.

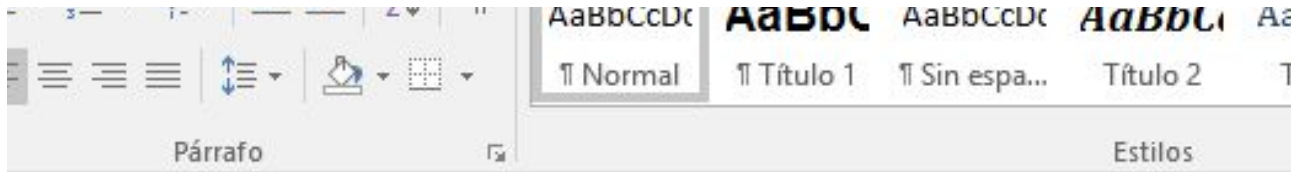
\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha de llenado.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Paciente.

\_\_\_\_\_  
Firma

# Hoja de recolección de datos 1



## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS HIDROMORFONA VS MORFINA PARA DOLOR POSTOPERATORIO EN UCPA

EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_ ASA: \_\_\_\_\_



ALDRETE: \_\_\_\_\_ CIRUGÍA REALIZADA: \_\_\_\_\_

COMORBILIDADES: \_\_\_\_\_

HORA DE LLEGADA A UCPA: \_\_\_\_\_

AL REFERIR DOLOR EN UCPA MAYOR O IGUAL A 7, (INTENSO) HORA: \_\_\_\_\_

REFIERE MOLESTIAS, ¿CUALES? \_\_\_\_\_

SIGNOS VITALES: FC \_\_\_\_\_ TA \_\_\_\_\_ SPO2 \_\_\_\_\_

ESCALA NUMÉRICA DEL DOLOR: \_\_\_\_\_

MORFINA \_\_\_\_\_ DOSIS: \_\_\_\_\_ HORA: \_\_\_\_\_

HIDROMORFONA \_\_\_\_\_ DOSIS: \_\_\_\_\_ HORA: \_\_\_\_\_

### POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE OPIOIDE:

5 MIN EVN: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ TA : \_\_\_\_\_ SPO2: \_\_\_\_\_

20 MIN EVN: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ TA : \_\_\_\_\_ SPO2: \_\_\_\_\_

RESCATE  SI  NO DOSIS: \_\_\_\_\_ HORA: \_\_\_\_\_ EFECTOS ADVERSOS:

45 MIN EVN: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ TA : \_\_\_\_\_ SPO2: \_\_\_\_\_

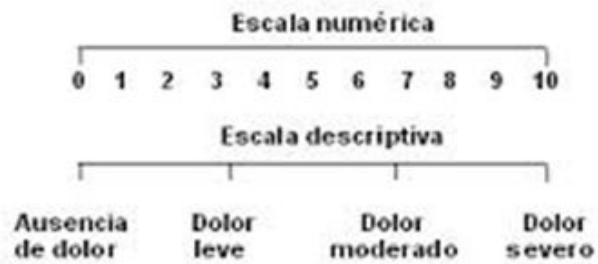
RESCATE  SI  NO DOSIS: \_\_\_\_\_ HORA: \_\_\_\_\_ EFECTOS ADVERSOS:

60 MIN EVN: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ TA : \_\_\_\_\_ SPO2: \_\_\_\_\_



## Hoja de recolección de datos 2

UTILIZAR ESTAS ESCALAS PARA DETERMINAR LA INTENSIDAD DEL DOLOR



### EFFECTOS ADVERSOS:

1. NAUSEAS
2. MAREO
3. VÓMITO
4. PRURITO
5. RETENCION URINARIA
6. SEDACION DELIRIO
7. ALUCINACIONES

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Chang, A., Bijur, P., Baccelleri, A., & Gallagher, E. (2009). Efficacy and safety profile of a single dose of hydromorphone compared with morphine in older adults with acute, severe pain: A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *The American Journal Of Geriatric Pharmacotherapy*, 7(1), 1-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjopharm.2009.02.002>
2. Chang, A., Bijur, P., Meyer, R., Kenny, M., Solorzano, C., & Gallagher, E. (2006). Safety and efficacy of hydromorphone as an analgesic alternative to morphine in acute pain: A randomized clinical trial. *Acute Pain*, 8(4), 191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acpain.2006.09.019>
3. Sinatra, R. (2009). *Acute pain management*. Cambridge (p.200): Cambridge University Press.
4. Gulur, P., Koury, K., Arnstein, P., Lee, H., McCarthy, P., Coley, C., & Mort, E. (2015). Morphine versus Hydromorphone: Does Choice of Opioid Influence Outcomes?. *Pain Research And Treatment*, 2015, 1-6. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/482081>
5. Drewes, A., Jensen, R., Nielsen, L., Droney, J., Christrup, L., & Arendt-Nielsen, L. et al. (2012). Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *British Journal Of Clinical Pharmacology*, 75(1), 60-78. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04317.x>
6. Felden, L., Walter, C., Harder, S., Treede, R., Kayser, H., & Drover, D. et al. (2012). Comparative Clinical Effects of Hydromorphone and Morphine. *Survey Of Anesthesiology*, 56(2), 90-91. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sa.0000412360.05372.11>
7. Barash, P., Cullen, B., Stoelting, R., Cahalan, M., Stock, M., & Ortega, R. (2016). *Barash. Fundamentos de anestesia clínica* (1st ed., p. 181). Barcelona.
8. Barash, P., Cullen, B., Stoelting, R., Cahalan, M., Stock, M., & Ortega, R. (2016). *Barash. Fundamentos de anestesia clínica* (1st ed., p. 172-173). Barcelona.
9. Rohit, K., Piyush, M., Ankur, B., & Suresh, K. (2013). Hydromorphone (OROS): Its efficacy in acute and chronic pain. *Scientific Research And Essays*, 8(35), 1676-1678. <http://dx.doi.org/10.5897/sre11.1035>
10. Benavides, C., Prieto F., Torres M., Buitrago G., Gaitán H., García C., y Gómez L. Manual de práctica clínica basado en la evidencia: Controles posquirúrgicos. *Revista Colombiana. Rev Colomb anestesiol*. 2015;43(1):20-31
11. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004;350:2441.
12. Santos J. *Evaluación y diagnóstico del dolor*. (2008) Fundación Grunenthal (1st ed., pp. 15 - 18). [Salamanca].
13. M. Chauvin. 1995 - 2010. Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine. En *Enciclopedia Médico Quirúrgica* (10, 1-20) Paris-France: Elsevier, París.
14. Felden, L., Walter, C., Harder, S., Treede, R., Kayser, H., & Drover, D. et al. (2011). Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis. *British Journal Of Anaesthesia*, 107(3), 319-328. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aer232>
15. Sinatra, R. (2009). *Acute pain management*. Cambridge (p.205): Cambridge University Press.
16. Branford, R., Droney, J., & Ross, J. (2012). Opioid genetics: the key to personalized pain control?. *Clinical Genetics*, 82(4), 301-310. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2012.01923.x>
17. García, B., Latorre, S., Torre, F., Gómez, C., Postigo, S., Callejo, A., & Arizaga, A. (2010). Hidromorfona: una alternativa en el tratamiento del dolor. *Revista De La Sociedad Española Del Dolor*, 17(3), 153-161. [http://dx.doi.org/10.1016/s1134-8046\(10\)70025-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1134-8046(10)70025-2)
18. Harvey R, Champe P. Opioid analgesics and antagonists (Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology). Philadelphia: Lippincott; 1992. p. 132-42.
19. Babul, N., Darke, A., & Hagen, N. (1995). Hydromorphone metabolite accumulation in renal failure. *Journal Of Pain And Symptom Management*, 10(3), 184-186. [http://dx.doi.org/10.1016/0885-3924\(94\)00121-z](http://dx.doi.org/10.1016/0885-3924(94)00121-z)
20. McKeen, M., & Quraishi, S. (2013). Clinical review of intravenous opioids in acute care. *Journal Of Anesthesiology And Clinical Science*, 2(1), 1. <http://dx.doi.org/10.7243/2049-9752-2-1>
21. Fukuda K. Opioids. *Miller's Anesthesia*, (2010) 7 ed (p. 769-824). Churchill Livingstone, Philadelphia.
22. Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hans, H. (2008). Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 11.

23. Koneru A, Satyanarayana S and Rizwan S. Endogenous opioids: Their physiological role and receptors. *Global Journal of Pharmacology* (2009), 3:149-153.
24. Snyder, S., & Pasternak, G. (2003). Historical review: Opioid receptors. *Trends In Pharmacological Sciences*, 24(4), 198-205. [http://dx.doi.org/10.1016/s0165-6147\(03\)00066-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0165-6147(03)00066-x)
25. McCleane, G., & Smith, H. (2007). Opioids for Persistent Noncancer Pain. *Anesthesiology Clinics*, 25(4), 787-807. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2007.08.002>
26. Barash, P. (2013). *Clinical anesthesia* (7th ed., pp. VIII, chapter 57, p. 1474). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
27. Gerbershagen, H., Pogatzki-Zahn, E., Aduckathil, S., Peelen, L., Kappen, T., & van Wijck, A. et al. (2014). Procedure-Specific Risk Factor Analysis for the Development of Severe Postoperative Pain. *Survey Of Anesthesiology*, 58(6), 315-316. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sa.0000455108.38947.b8>
28. Hall MJ, DeFrances CJ. National Hospital Discharge Survey. National health statistics reports; no. 29. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2010.
29. Anderson, R., Saiers, J., Abram, S., & Schlicht, C. (2001). Accuracy in Equianalgesic Dosing. *Journal Of Pain And Symptom Management*, 21(5), 397-406. [http://dx.doi.org/10.1016/s0885-3924\(01\)00271-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0885-3924(01)00271-8)
30. Demystifying Opioid Conversion Calculations. (2010). *Journal Of Hospice & Palliative Nursing*, 12(1), 7. <http://dx.doi.org/10.1097/njh.0b013e3181cea4e0>
31. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, et al. (1996). Opioid rotation in patients with cancer pain. *Cancer*, 78:852-857.
32. Dunbar, P., Chapman, R., Buckley, P., & Gavrin, J. (1996). Clinical analgesic equivalence for morphine and hydromorphone with prolonged PCA. *Pain*, 68(2), 265-270. [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959\(96\)03213-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959(96)03213-7)
33. Lawlor, P., Turner, K., Hanson, J., & Bruera, E. (1997). Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Pain*, 72(1), 79-85. [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959\(97\)00018-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959(97)00018-3)
34. Coda, B., O'Sullivan, B., Donaldson, G., Bohl, S., Chapman, R., & Shen, D. (1997). Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. *Pain*, 72(3), 333-346. [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959\(97\)00059-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3959(97)00059-6)
35. Sinatra, R. (2009). *Acute pain management*. Cambridge (p. 151-153): Cambridge University Press.
36. Barash, P. (2013). *Clinical anesthesia* (7th ed., table 56-4). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
37. Benzon, H. (2008). *Raj's practical management of pain* (4th ed., pp. 604- 606). Philadelphia: Mosby Elsevier.
38. Hernández Ortiz Andrés (2017). Mapa guía para la rotación equianalgésica de opioides.