



# Colombian Journal of Anesthesiology

## Revista Colombiana de Anestesiología

www.revcolanest.com.co

OPEN

Wolters Kluwer

## Opioides para el manejo de la disnea en pacientes con insuficiencia cardiaca: Revisión sistemática de la literatura

### Opioids for the management of dyspnea in patients with heart failure: a systematic review of the literature

**Palabras clave:** Cuidados Paliativos, Insuficiencia cardiaca, Disnea, Analgésicos opiodes, Morfina

**Keywords:** Palliative Care, Heart Failure, Dyspnea, Analgesics, Opioid, Morphine

Marta León Delgado<sup>a</sup>, Luisa Rodríguez Campos<sup>a</sup>, Alirio Bastidas Goyes<sup>b</sup>, Andrés Herazo Cubillos<sup>b</sup>, Daniel Martín Arsanios<sup>b</sup>, Juliana Muñoz Ortiz<sup>b</sup>, Annie Cifuentes Serrano<sup>b</sup>, Paloma García Ávila<sup>b</sup>, Mateo Beltrán Caro<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Dolor y Cuidados Paliativos, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Chía, Colombia

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

#### Resumen

**Introducción:** La insuficiencia cardiaca es una enfermedad crónica, progresiva, prevalente, con un alto impacto en los sistemas de salud y en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, la disnea es un síntoma común y se ha planteado el uso de opioides para su control.

**Objetivo:** Revisión sistemática de la literatura sobre el uso de opioides en el manejo de la disnea en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable con clase funcional NYHA II, III o IV.

**Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de los artículos encontrados en las bases de datos MEDLINE, Embase, Cochrane, OVID, LILACS, PROSPERO a partir del 1 de enero del 1995 hasta el 31 de julio del 2018, publicados en cinco idiomas. Se incluyeron aquellos estudios en los cuales se describe la administración de cualquier tipo de opioide para el manejo de la disnea en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable, NYHA II, III o IV.

**Resultados:** Se incluyeron cuatro ensayos clínicos para el análisis final, con un número total de 70 pacientes, en los cuales se describe la administración de opioides para el manejo de la disnea en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable, NYHA II, III, o IV.

**Conclusiones:** En pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica compensada en tratamiento óptimo, existe evidencia de baja calidad que muestra beneficio para el manejo de la disnea con opioides, deben realizarse estudios aleatorizados controlados con una cantidad de individuos mayor para poder generar una recomendación más fuerte.

#### Abstract

**Introduction:** Heart failure is a chronic, progressive, prevalent disease, with a high impact on health systems and on the quality of life of patients and families. Dyspnea is a common symptom and management with opioids has been proposed.

Cómo citar este artículo: León-Delgado M, Rodríguez L, Bastidas-Goyes A, Herazo-Cubillos A, Martín-Arsanios D, Muñoz-Ortiz J, Cifuentes-Serrano A, García-Ávila P, Beltrán-Caro M. Opioids for the management of dyspnea in patients with heart failure: a systematic review of the literature. Colombian Journal of Anesthesiology. 2019;47:49-56.

Read the English version of this article on the journal website [www.revcolanest.com.co](http://www.revcolanest.com.co).

Copyright © 2018 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.). Published by Wolters Kluwer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correspondencia: Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Campus del Puente del Común, Km. 7, Autopista Norte de Bogotá. Chía, Colombia. Correo electrónico: [martha.leon@unisabana.edu.co](mailto:martha.leon@unisabana.edu.co)

Colombian Journal of Anesthesiology (2019) 47:1

<http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000088>

**Objective:** To conduct a systematic review of the literature pertaining to the use of opioids for the management of dyspnea in patients with stable chronic heart failure, functional class NYHA II, III or IV.

**Materials and Methods:** A systematic review was conducted in the MEDLINE, Embase, Cochrane, OVID, LILACS, and PROSPERO databases of articles published in five languages between January 1, 1995 and July 31, 2018. Studies describing the administration of any type of opioid for the management of dyspnea in patients with stable chronic heart failure NYHA II, III or IV were included.

**Results:** Four clinical trials were obtained for the final analysis with a total number of 70 patients, describing opioid administration for the management of dyspnea in patients with stable chronic heart failure, NYHA II, III, or IV.

**Conclusions:** In adult patients with compensated chronic heart failure under optimum treatment, there is low-quality evidence that shows benefit with the use of opioids for the management of dyspnea. For a stronger recommendation, controlled, randomised studies with a larger number of subjects are required.

## Introducción

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad crónica, usualmente progresiva y con un impacto significativo para los sistemas de salud. En el mundo existen aproximadamente 23 millones de personas con esta entidad<sup>1</sup> y se estima que en Colombia para el 2012 la presentaban 1,1 millones de personas de las cuales el 5% se encontraban en fase avanzada. Esta condición afecta más a los hombres (59,7%) que a las mujeres 40,3%. (SISPRO 28/04/2014). La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad, pasando aproximadamente de 20 por cada 1,000 individuos entre las edades de 65 a 69 años a más de 80 por cada 1,000 individuos en los pacientes de 85 años de edad.<sup>2</sup> La mortalidad atribuible a insuficiencia cardiaca va desde un 3% en estadio inicial de la enfermedad hasta un 80% en fase avanzada refractaria al tratamiento<sup>3</sup> lo cual representa aproximadamente \$30 billones de dólares al año en el cuidado de estos pacientes.<sup>4</sup>

El impacto en la calidad de vida tanto de los pacientes que presentan esta entidad, así como en los cuidadores se relaciona con las alteraciones funcionales en la esfera física, social y mental, lo que empeora la percepción del estado de salud teniendo consecuencias en el estado anímico como la depresión.<sup>5</sup> Por esta razón las medidas guiadas bajo los principios de los cuidados paliativos se encuentran como una recomendación IA dentro de las guías de manejo integral de la insuficiencia cardiaca de AHA/ACC<sup>2</sup> y su aplicación en la práctica clínica debe considerarse desde estadios tempranos de la enfermedad y no únicamente en estados avanzados.<sup>6</sup>

Alrededor del 60% de los pacientes con insuficiencia cardiaca manifiestan presentar disnea<sup>7,8</sup> y los opioides han sido utilizados como una opción para controlar este síntoma. Adicionalmente, se sabe que los opioides tienen un mecanismo protector en insuficiencia cardiaca a través de un aumento de sustancias protectoras como el péptido atrial natriurético.<sup>9,10</sup> El uso de los opioides en insuficiencia cardiaca ha sido discutido, existiendo mayor evidencia en insuficiencia cardiaca de curso agudo en donde se han encontrado efectos negativos de los opioides inclusive en mortalidad a 30 días.<sup>11,12</sup> La evidencia acerca de la utilidad de estos en insuficiencia cardiaca crónica en estadio final y/o avanzado es escasa. Johnson MJ et al<sup>13</sup> expone el beneficio en el uso de morfina para el manejo de la disnea, dolor y ansiedad, único estudio que soporta las recomendaciones emitidas por las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología.<sup>14</sup> Con esta revisión sistemática se pretende evaluar el beneficio del uso de opioides para el manejo de la disnea en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

## Métodos

Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos PUBMED, EMBASE, OVID, LILACS y PROSPERO. Las estrategias de búsqueda para cada base de datos se enumeran en el anexo 1. Se incluyeron artículos publicados desde el 1 de enero del 1995 hasta el 31 de julio del 2018, ensayos clínicos controlados, idioma inglés, español, portugués, francés, italiano, con pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) crónica clínicamente estable con clase funcional NYHA II, III y IV, terapia farmacológica óptima, que hayan recibido cualquier tipo de opioide para el manejo de la disnea comparado con la terapia convencional y que asociado tenga como desenlace primario la mejoría de la disnea medida por escala objetiva y desenlace secundario calidad de vida. Se excluyeron estudios con pacientes donde el último mes requirieron aumento en la dosis de medicamentos, hospitalización en urgencias un mes antes, pacientes con enfermedad pulmonar crónica concomitante, así como tampoco estudios de tipo descriptivo o analítico de tipo cohorte o casos y controles. En la [Figura 1](#) se resume la inclusión de los artículos y el motivo de las exclusiones.

La revisión se realizó por el grupo investigador en dos equipos (1. AHC, ACS, JMO 2. DMA, PGA, MBC) con todos los títulos y resúmenes de la búsqueda inicial. Los artículos para evaluación fueron incluidos por los dos equipos de manera individual y los desacuerdos fueron resueltos por dos expertos (MLD y ABG). Los datos fueron extraídos por cada grupo a una hoja electrónica de Excel donde se analizaron diferencia de medias en la escala de disnea entre los grupos con y sin intervención con una evaluación no mayor a tres meses. Se resumieron los eventos adversos por cada artículo incluido, se analizó el sesgo

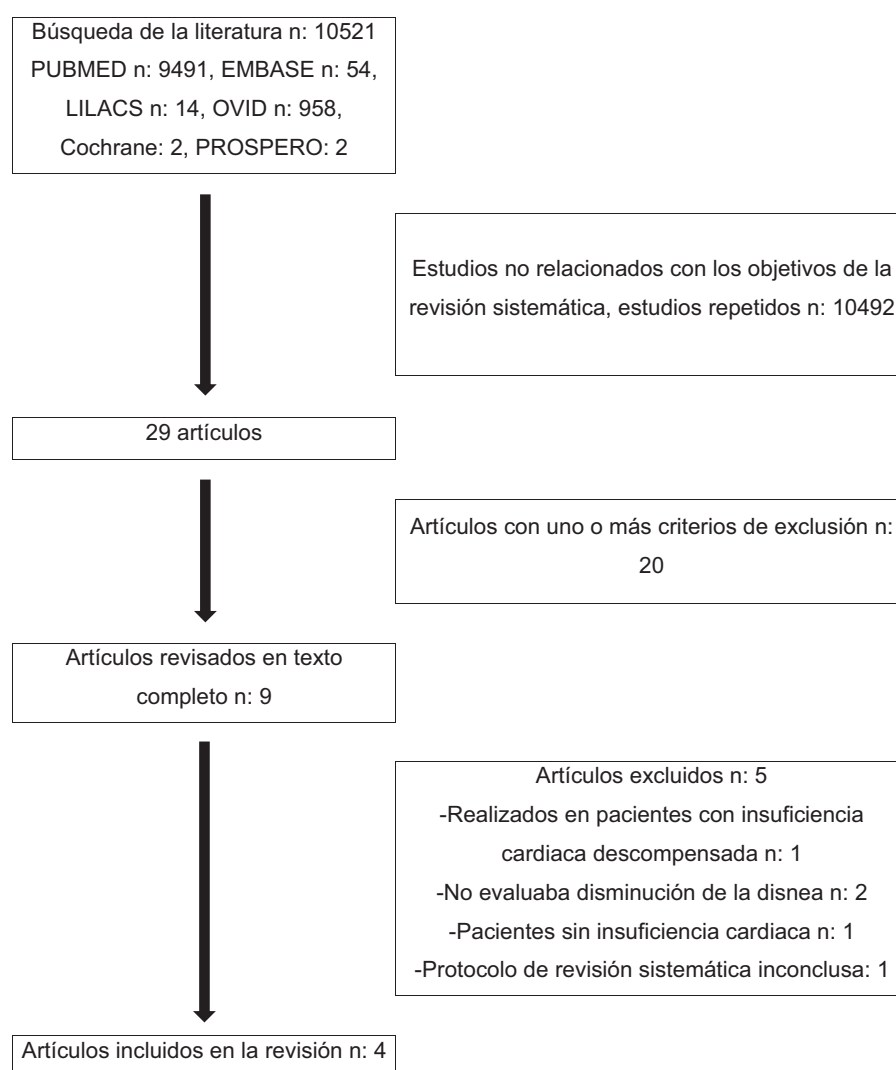


Figura 1. Proceso de selección de los artículos.

Fuente: Autores.

de publicación con gráfica de embudo, se realizó un resumen de los artículos en una tabla cualitativa y se hizo un análisis de sensibilidad.

Se identificaron en la búsqueda un total de 10521 estudios, de los cuales 10492 fueron estudios no relacionados con los objetivos de la revisión sistemática, 20 artículos más fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, 9 estudios se revisaron en texto completo, de estos 1 estudio fue realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, 1 estudio no incluía pacientes con insuficiencia cardiaca, 2 estudios no evaluaban el impacto de los opioides en la disnea y 1 protocolo de revisión sistemática de la colaboración Cochrane cuya última actualización fue en abril de 2016 en la cual se informa que no se continuó con la investigación, dejando 4 estudios para el análisis final. De los artículos incluidos en la revisión se encontraron cuatro ensayos clínicos donde se utiliza opioides orales o

parenterales en insuficiencia cardiaca avanzada de los cuales tres son estudios controlados, aleatorizados, doble ciego, cruzados y uno es controlado, aleatorizado. El resumen de la evidencia se encuentra en la [Tabla 1](#), en la [Tabla 2](#) se sintetiza la evaluación de la calidad de los estudios, para evaluar el riesgo de sesgo se utilizó la escala de evaluación del riesgo de sesgo de estudios individuales de la colaboración Cochrane ([Figura 2](#)) y para la evaluación del cuerpo de la evidencia GRADE ([Figura 3](#)). También se estableció comunicación con los investigadores internacionales para obtener información sobre los artículos publicados en caso de presentarse dudas para la evaluación objetiva, y se realizó una búsqueda de estudios en progreso y aún no publicados sobre el tema sin encontrar literatura adicional. No se realiza meta análisis ya que la heterogeneidad de los artículos publicados no lo permiten, se mide la disnea con distintas escalas y los resultados son dados en distintas medidas.

Tabla 1. Resumen de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

Estudio	Duración del estudio	Numero pacientes	Mujeres (%)	Hombres (%)	Edad promedio	NYHA	Intervención	Medición desenlace	Diseño de estudio
Chua et al. 1997 <sup>15</sup>	2 días	12	0	100	65,5 años	II-III	Dihidrocodeína 1 mg/Kg. Dosis única.	Escala Borg modificada 0-10	Estudio controlado aleatorizado doble ciego
Johnson et al. 2002 <sup>13</sup>	4 días (2 días de washout entre brazos del estudio)	10	0	100	67 años	III - IV	Morfina 5 mg solución oral una vez al día, por 4 días.	Visual Analogue Scale VAS 100mm	Estudio controlado aleatorizado doble ciego cruzado
Oxberry et al. 2011 <sup>16</sup>	4 días (3 días de washout entre brazos del estudio)	35	14	86	70,2 años	III - IV	Morfina oral 5 mg cuatro veces al día/ Oxycodona oral 2,5 mg, cuatro veces al día	Numerical Rating Scale NRS	Estudio controlado aleatorizado doble ciego cruzado
Oxberry et al. 2013 <sup>17</sup>	4 días (3 días de washout entre brazos del estudio)	13	77	23	71,8 años	III - IV	Morfina u oxycodona a bajas dosis	Numerical Rating Scale NRS	Estudio controlado aleatorizado doble ciego cruzado

(NYHA) Clasificación funcional New York Heart Association.

\*No se menciona en el estudio la dosis de los medicamentos de la intervención.

Fuente: Autores.

## Resultados

En los cuatro ensayos clínicos se evaluaron un total de 70 pacientes con insuficiencia cardíaca. En el estudio de Chua et al. 1997,<sup>15</sup> se buscó probar la hipótesis sobre el uso de dihidrocodeína en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica para la mejoría de la disnea y la tolerancia al ejercicio. Se incluyeron 12 hombres adultos con insuficiencia cardíaca crónica NYHA II-III y FEVI <40% compensada, en manejo médico con diurético e inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; de los cuales un total de seis individuos recibieron Dihidrocodeína a dosis de 1mg/Kg y seis hicieron parte del grupo placebo. La disnea fue medida utilizando la escala de Borg modificada a los 3 minutos, a los 6 minutos y en el pico del ejercicio. En la medición de base se obtuvo un puntaje medio en la escala de Borg modificada de 1.33 y 1.17 para dihidrocodeína y placebo respectivamente. A los 6 minutos se observó una disminución significativa entre los dos grupos en la escala de Borg, siendo 2.91 para dihidrocodeína y 3.60 para placebo ( $p < 0.003$ ). Durante el ejercicio se observó un aumento en la duración de la actividad física ( $p < 0.001$ ) y del consumo de oxígeno ( $p < 0.002$ ) en el grupo que fue tratado con dihidrocodeína. Un paciente reportó náuseas en el grupo de la intervención.

En el estudio de Johnson et al.,<sup>13</sup> se evaluó si el uso de morfina oral en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca severa mejoraba la disnea. Incluyeron 10 pacientes con clase funcional NYHA III-IV, clínicamente estables (sin cambios en clase funcional por 1 mes y de fármacos por 2 semanas), con terapia óptima (diuréticos y bloqueantes del eje renina angiotensina aldosterona) entre 45 y 85 años. Todos los participantes fueron tratados

con placebo y morfina 5 mg de solución oral una vez al día por cuatro días (periodo de lavado de 2 días). La disnea y calidad de vida fue medida antes y después de cada intervención empleando la escala visual análoga (EVA) de 100 mm, donde 0 mm representaba disnea leve y 100 mm disnea intensa o severa. Con respecto a los resultados en la disnea, la EVA de base en el grupo de opioides fue de 36 mm (15–51 mm) y al final de 13 mm (4–40 mm) ( $p = 0.022$ ), mientras que en el grupo de pacientes que recibieron placebo la EVA de base fue de 47 mm (12–63 mm) y final de 47 mm (9–61 mm) ( $p = 0.953$ ). En la evaluación de la calidad de vida los pacientes a los que se les administró opioides el puntaje inicial en la EVA fue de 29 mm (1–56 mm) y final de 32 mm (9–52 mm) ( $p = 0.678$ ); mientras que en el grupo placebo el puntaje inicial fue de 41 mm (25–52 mm) y al final 46 mm (20–52 mm) ( $p = 0.6383$ ). En cuanto a los efectos adversos reportados, en el grupo de morfina cuatro pacientes presentaron constipación, dos somnolencia y uno vómito, mientras que en el grupo que recibieron placebo dos presentaron náuseas y uno constipación.

En el estudio de Oxberry et al.<sup>16</sup> se exploró el mismo objetivo de los artículos previos, e incluyeron 35 pacientes de edad promedio 70.2 +/- 11.1 con insuficiencia cardíaca crónica NYHA III-IV y FEVI <45%, en manejo médico estándar con IECA y diurético en el último mes. Todos los pacientes recibieron manejo con morfina oral 5 mg cuatro veces al día, oxycodona oral 2.5 mg cuatro veces al día y placebo por cuatro días, con un periodo de "wash out" o lavado de medicamento por lo menos de tres días previo a la administración de la siguiente intervención. La disnea se midió con la escala Numerical Rating Scale (NRS) en varios momentos, siendo 0 muy leve y 10 muy marcada o severa, previo a la intervención, a la hora de la intervención y

Tabla 2. Evaluación de la calidad de los estudios.

N. de estudios	Evaluación de la certeza					N. de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Opioides	Manejo farmacológico convencional	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
Disnea (seguimiento: mediana 2 días; evaluado con: Escala de Borg)												
1 Chua 1997 <sup>15</sup>	Ensayos aleatorios	Serio	Serio	No es serio	No es serio	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	6	6	-	0 (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Disnea (seguimiento: mediana 4 días; evaluado con: Escala visual análoga 100 mm de Disnea)												
1 Johnson 2002 <sup>13</sup>	Ensayos aleatorios	Serio	Serio	No es serio	No es serio	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	5	5	-	0 (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Disnea (seguimiento: rango 4 días a 90 días; evaluado con: Escala NRS de Disnea)												
2 Oxberry 2011, <sup>16</sup> Oxberry 2013 <sup>17</sup>	Ensayos aleatorios	Serio	Serio	No es serio	No es serio	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	24	24	-	0 (0 a 0)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

Fuente: Autores.

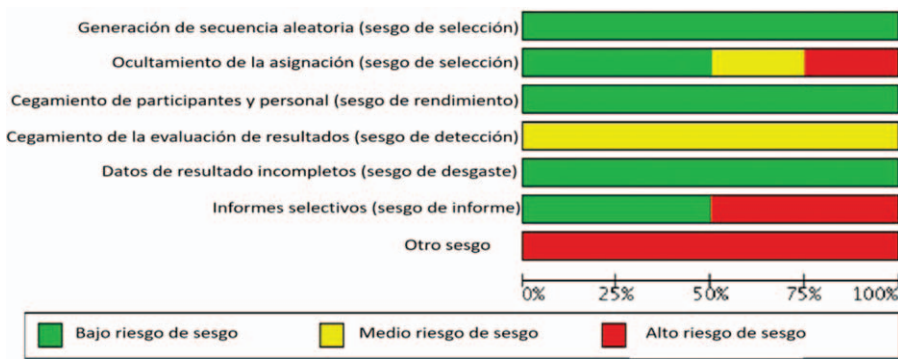


Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios.  
Fuente: Autores.

diariamente hasta completar los cuatro días de intervención. En el grupo de placebo se observó una disminución de NRS media de -1.37 vs -0.41 en el grupo de morfina ( $p=0.13$ ) y -1.29 en el grupo de oxicodona oral ( $p=0.90$ ). En cuanto a efectos adversos 5 pacientes presentaron náuseas (morfina: 3, oxicodona: 2), 26 pacientes presentaron constipación (morfina: 12, oxicodona: 10, placebo: 4), 12 pacientes presentaron vértigo (morfina: 7 oxicodona: 4, placebo: 1) y 3 pacientes presentaron cefalea (morfina: 2, placebo: 1).

El estudio de Oxberry et al. 2013<sup>17</sup> es una extensión del estudio realizado en 2011. En este se documenta parte del grupo de pacientes que inicialmente fueron aleatorizados en el primer estudio y que prefirieron dar continuidad al tratamiento con opioides. Se les realizó un seguimiento

durante tres meses en una extensión observacional aleatorizada. 13 participantes continuaron y 20 decidieron no hacerlo, sin embargo, todos fueron seguidos en el tiempo. La intensidad de la disnea se evaluó en estos 33 participantes con las dos escalas, NRS y Borg modificada, durante 24 horas. Posteriormente a través de un logaritmo en un análisis de componentes principales, fue posible combinar ambas escalas para hacerlas comparables. En la medición de base se obtuvo un puntaje medio de 5.31 y 4.95 según NRS y de 3.23 y 2.80 según Borg, en pacientes con y sin opioide respectivamente. Tras la medición a tres meses los resultados en los puntajes según NRS fueron de 3.31 y 4.95 en pacientes con opioide y sin opioide respectivamente, y según Borg modificada 1.92 y 2.88 en pacientes con opioide y sin opioide respectivamente, demostrando a largo plazo la mejoría en la percepción de la disnea en el grupo que recibió intervención farmacológica con opioide ( $p=0,017$ ).

**Discusión**

En esta revisión sistemática se evalúa el beneficio del uso de opioides como una terapia orientada al síntoma de disnea en pacientes con insuficiencia cardiaca. La calidad de los estudios incluidos en la presente revisión es aceptable según la evaluación de la calidad de los estudios. Los estudios incluidos son ensayos clínicos cruzados donde se evalúa el poder del tamaño de muestra, con poder mayor de 80% y una  $p$  estadística del 0.05% que puede explicar en términos generales un número relativamente reducido de pacientes estudiados con esta condición. La morfina es el medicamento más utilizado para el alivio sintomático de la disnea y muestra ventajas en la disminución de los puntajes para este síntoma en las primeras horas, así como también en su utilización hasta un seguimiento de 3 meses.

A pesar que en el estudio de Chua<sup>15</sup> entre los grupos estudiados no se alcanza la disminución en promedio de un punto en la evaluación sintomática según la escala de Borg, lo que se catalogaría como una respuesta clínicamente significativa,<sup>18,19</sup> se logra demostrar una diferencia

	Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de rendimiento)	Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Informes selectivos (sesgo de informe)	Otro sesgo
Chua 1997	+	?	+	?	+	+	-
Johnson 2002	+	-	+	?	+	+	-
Oxberry 2011	+	+	+	?	+	-	-
Oxberry 2013	+	+	+	?	+	-	-

Figura 3. Evaluación de la calidad de los estudios.  
Fuente: Autores.

estadísticamente significativa entre las intervenciones. Este resultado difiere del estudio de Oxberry<sup>17</sup> donde sí se logra una disminución estadística y clínicamente significativa en la escala de Borg estando en reposo, el cuál es el estado habitual de los pacientes con enfermedades avanzadas, y comparables también con los resultados del estudio de Johnson<sup>13,18</sup> donde se demostró mejoría tanto clínica como estadísticamente significativa en la evaluación con escala visual análoga de la disnea en los pacientes que recibieron opioides. Es importante considerar que los pacientes en el estudio de Chua<sup>15</sup> muestran un mayor consumo de oxígeno y un mayor rendimiento en los que recibieron intervención con dihidrocodeína, lo que sugiere un efecto a favor del uso de este medicamento que posiblemente está asociado a la acción de los opioides sobre los quimiorreceptores que hace que los pacientes puedan permanecer más tiempo en banda.

Con relación a la dosis de opioides, a pesar de utilizar dosis bajas, en general existieron cambios significativos en la percepción de disnea según la valoración con las diferentes escalas. En el estudio realizado por Currow et. al donde se utilizó dosis titulables, se valoró en ejercicio resultando en algunos resultados favorables en cuanto a disnea.<sup>20</sup> Es probable que la utilización de dosis titulables en pacientes en reposo pueda tener efectos en la mejoría de la disnea, sin embargo, a expensas de un aumento en el riesgo de efectos adversos como náuseas vómito y constipación. Otro aspecto importante en cuanto a la seguridad es la duración de la intervención, donde en el estudio de Oxberry 2013<sup>17</sup> las variables cardiorrespiratorias permanecieron estables incluso en aquellos pacientes que continuaron con los opioides por 3 meses, correlacionándose con el estudio realizado por Currow et. al<sup>20</sup> donde demostraron seguridad en el uso de la morfina a largo plazo a costa de una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales.

En la literatura existe una revisión sistemática publicada por la Colaboración Cochrane en 2016<sup>21</sup> donde se evalúa la efectividad de los opioides en el manejo de la disnea en pacientes con otro perfil de enfermedad que el grupo de interés del presente estudio: paciente con enfermedad avanzada, ya sea por malignidad, enfermedad respiratoria o cardiovascular. En esta revisión los autores identificaron limitaciones metodológicas en la mayoría de los estudios, siendo el tamaño de la muestra el punto evaluado que más riesgo de sesgo genera. A causa de esto la fuerza de la evidencia disponible es limitada, concluyendo que hay evidencia de baja calidad que muestra mejoría de la disnea en ciertos pacientes con enfermedad avanzada y terminal. Aunque ellos no incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca exclusivamente, se encuentran incluidos dentro de su análisis la mayoría de los estudios que se mencionan en nuestra revisión.<sup>13,15,16</sup> No obstante, no realizan una evaluación por subgrupos

teniendo en cuenta el diagnóstico de los pacientes lo que puede alterar los resultados.

Los síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómito y constipación fueron los más frecuentes presentados en los pacientes que usaron opioides. Únicamente en el estudio de Oxberry 2011<sup>16</sup> se señala el uso de anti eméticos y laxantes concomitante con opioides, lo cual hace parte del uso adecuado de estos medicamentos y disminuyen de forma significativa la aparición de estos síntomas gastrointestinales. Así mismo los efectos adversos a nivel de sistema nervioso central como la somnolencia fue reportada como frecuente en el estudio de Oxberry 2011<sup>16</sup> y menos frecuente en el de Johnson 2002<sup>13</sup> a pesar que en este último la somnolencia obligó un paciente a retirarse del estudio.

Las limitaciones de este estudio se relacionan con el empleo de diferentes escalas para valorar el cambio de la disnea en el tiempo, lo que dificulta el análisis estadístico e imposibilita la realización de meta análisis, por lo que se requiere mayor uniformidad en cuanto a la medición sintomática de la disnea. Los estudios tampoco relacionan la mejoría en escalas de evaluación sintomática con percepciones en la calidad de vida global de los pacientes. Igualmente, el número de pacientes incluidos en esta revisión sistemática es pequeña, y no permite hacer una comparación de las dosis efectivas ni los diferentes opioides para el control sintomático de la disnea en pacientes con insuficiencia cardíaca.

## Conclusiones

En pacientes adultos con insuficiencia cardíaca avanzada compensada que reciben tratamiento óptimo se demuestra que el uso de opioides como terapia adyuvante tiene algún beneficio sobre la percepción de disnea según las escalas de valoración sintomática, pero faltan ensayos clínicos controlados aleatorizados que incluyan un mayor número de pacientes, con un seguimiento a mediano y largo plazo para determinar no solo la efectividad del manejo farmacológico sobre la disnea sino también el impacto que tienen estas intervenciones en la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. La morfina es el opioide más frecuentemente usado, pero se desconoce comparativamente con otros opioides su superioridad en el control de la disnea en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

## Financiación

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Ghashghaei R, Yousefzai R, Adler E. Palliative Care in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58 4:455–460.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 16:e147–e239.
- Jaramillo C, Gómez E, Hernández E, Saldarriaga C, Flórez N, Consenso colombiano para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. 1st ed. Bogotá: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2014.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e841.
- Bekelman DB, Hutt E, Masoudi FA, Kutner JS, Rumsfeld JS. Defining the role of palliative care in older adults with heart failure. *Int J Cardiol* 2008;125 2:183–190.
- Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al. Advanced (stage D) heart failure: A statement from the heart failure society of america guidelines committee. *J Card Fail* 2015;21 6:519–534.
- Paulo Solano J, Gomes B, Higginson IJ. A Comparison of Symptom Prevalence in Far Advanced Cancer, AIDS, Heart Disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Renal Disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:58–69.
- Lemond L, Allen LA. Palliative Care and Hospice in Advanced Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:168–178.
- Ozben T, Sadan G, Trakya A, Isbir M. Morphine increases plasma immunoreactive atrial natriuretic peptide levels in humans. *Ann Clin Biochem* 1990;27:21–24.
- Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. *Ann Emerg Med* 1992;21 6:669–674.
- Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008;25 4:205–209.
- Miró Ò, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Herrero-Puente P, Jacob J, Mebazaa A, et al. Morphine Use in the ED and Outcomes of Patients With Acute Heart Failure: A Propensity Score-Matching Analysis Based on the EAHFE Registry. *Chest* 2017;152 4:821–832.
- Johnson MJ, McDonagh T, Harkness , McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure—a pilot study. *Eur J Hear Fail* 2002;4 6:753–756.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37 27:2129–2200m.
- Chua TP, Harrington D, Ponikowski P, Webb-Peplow K, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Effects of Dihydrocodeine on Chemosensitivity and Exercise Tolerance in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29 1:147–152.
- Oxberry SG, Torgerson DJ, Bland JM, Clark AL, Cleland JGF, Johnson MJ. Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: A randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13 9:1006–1012.
- Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, Cleland John G, Johnson MJ. Repeat Dose Opioids May Be Effective for Breathlessness in Chronic Heart Failure if Given for Long Enough. *J Palliat Med* 2013;16 3:250–255.
- Johnson MJ, Oxberry SG, Cleland JGF, Clark AL. Measurement of breathlessness in clinical trials in patients with chronic heart failure: the need for a standardized approach: a systematic review. *Eur J Heart Fail* 2010;12 2:137–147.
- Johnson MJ, Abernethy AP, Currow DC. Gaps in the evidence base of opioids for refractory breathlessness. A future work plan? *J Pain Symptom Manage* 2012;43 3:614–624.
- Currow DC, McDonald C, Oaten S, Kenny B, Allcroft P, Frith P, et al. Once-Daily Opioids for Chronic Dyspnea: A Dose Increment and Pharmacovigilance Study. *J Pain Symptom Manage* 2011;42 3:388–399.
- Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of breathlessness in advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD002066.

## Anexo 1

### PUBMED:

“Heart Failure”[Mesh] OR “Heart Failure, Diastolic”[Mesh] OR “Heart Failure, Systolic”[Mesh] AND “Morphine”[Mesh] OR “Morphine Derivatives”[Mesh] OR “Analgesics, Opioid”[Mesh] OR “Narcotics”[Mesh] AND “Therapeutics”[-Mesh] OR “therapy” [Subheading] OR “Conservative Treatment”[Mesh] OR “Placebos”[Mesh] OR “Drug Therapy”[Mesh] AND “Dyspnea”[Mesh].

### OVID

(Heart Failure or Heart Failure, Diastolic or Heart Failure, Systolic) and (Morphine or Morphine Derivatives or Analgesics, Opioid or Narcotics) and (Therapeutics or therapy or Conservative Treatment or Placebos or Drug Therapy) and (Breathlessness or Dyspnea).

### LILACS

(tw:(Falla Cardiaca)) OR (tw:(Insuficiencia Cardiaca)) AND (tw:(Morfina)) OR (tw:(Opioides)) AND (tw:(Disnea)).

### EMBASE

(‘heart failure’/exp OR ‘congestive heart failure’/exp OR ‘systolic heart failure’/exp OR ‘diastolic heart failure’/exp) AND (‘opiate agonist’/exp OR ‘morphine derivative’/exp) AND ‘placebo’/exp AND (‘dyspnea’/exp OR ‘breathing difficulties’ OR ‘breathing difficulty’ OR ‘breathlessness’ OR ‘difficult breathing’ OR ‘difficult respiration’ OR ‘difficulty breathing’ OR ‘dyspnea’ OR ‘dyspneas’ OR ‘dyspneic syndrome’ OR ‘dyspnoea’ OR ‘dyspnoeae’ OR ‘dyspnoeas’ OR ‘effort dyspnea’ OR ‘effort dyspnoea’ OR ‘labored respiration’ OR ‘laboured respiration’ OR ‘lung dyspnea’ OR ‘lung dyspnoea’ OR ‘shortness of breath’).

### PROSPERO

(heart failure) AND (opioids OR morphine) AND (dyspnea OR breathlessness).