



REVISIÓN

Opioides e insuficiencia cardiaca avanzada: revisión de la literatura



Amador Solá Truyols^a y María Nabal Vicuña^{b,*}

^a Universidad de Lleida, Lleida, España

^b Equipo de Cuidados Paliativos, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

Recibido el 18 de septiembre de 2016; aceptado el 30 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 3 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia cardiaca avanzada;
Evidencia;
Opioides

Resumen

Objetivo: Revisar la bibliografía existente relativa al uso de opioides en la insuficiencia cardiaca avanzada.

Método: Revisión de la literatura de las bases de datos: PubMed, Elsevier, Google Scholar, UpToDate y búsqueda manual complementaria. Periodo estudiado: 01/01/2005 a 01/02/2015. Se incluyeron todos los tipos de estudios siempre que analizaran la relación entre insuficiencia cardiaca avanzada y la administración de opioides. Se excluyeron los artículos en los que los opiáceos eran administrados de forma nebulizada. Los parámetros analizados y comparados entre los distintos artículos de la búsqueda fueron: objetivo del estudio, tipo de estudio, muestra de estudio, criterios de inclusión y relación entre los opioides y la insuficiencia cardiaca avanzada.

Resultados: Ocho estudios cumplieron los criterios de inclusión. Se trata de trabajos muy heterogéneos en su metodología, tamaños muestrales y metodología empleada, pero los opiáceos parecen aliviar a los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica sin causar efectos secundarios graves si se dosifican cuidadosamente.

Conclusión: Los trabajos revisados muestran que son muchos los factores a tener en cuenta en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca avanzada. La evidencia disponible es baja con relación a esta entidad y al uso de opioides.

© 2017 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mnabalv@gmail.com (M. Nabal Vicuña).

KEYWORDS

Heart failure;
Evidence;
Opioids

Opioids and advanced heart failure: A literature review**Abstract**

Objective: To review the literature regarding the use of opioids in advanced heart failure.

Method: Review of the literature. Sources: PubMed, Elsevier, Google Scholar, UpToDate and complementary manual search. Study period: 01/01/2005 to 01/02/2015. All types of studies were included provided they analyzed the relationship between advanced heart failure and opioid administration. Articles in which opioids were administered nebulised were excluded. The parameters analyzed and compared were: study objective, study type, study sample, inclusion criteria and relationship between opioids and advanced heart failure.

Results: Eight studies met the inclusion criteria. All of them were very heterogeneous in their methodology, sample sizes, and results. However, opioids seem to be helpful in treating dyspnoea in advanced heart failure if they are used carefully.

Conclusion: Opioids are useful in the symptomatic treatment of advanced heart failure but the available evidence is low.

© 2017 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo en el que el corazón es incapaz de bombear suficiente sangre para satisfacer las necesidades metabólicas del cuerpo¹.

Puede ser causada por cualquier defecto estructural o funcional que provoque una perfusión sistémica insuficiente, incluyendo enfermedades que afecten el pericardio, el miocardio, el endocardio, las válvulas cardiacas, los vasos o el metabolismo^{1,2}.

Los síntomas característicos son la disnea y la fatiga, y signos clínicos como la retención de líquidos. El diagnóstico de la IC se basa en una detallada anamnesis, en el examen físico y el apoyo en estudios complementarios como el ECG, placa de tórax, ecocardiograma, péptido natriurético B, etcétera³.

El sistema de clasificación comúnmente utilizado en nuestro medio, es uno desarrollado por la New York Heart Association (NYHA). Son cuatro clases funcionales, dependiendo del grado de esfuerzo necesario para provocar síntomas (tabla 1).

Otra clasificación es la propuesta en las guías clínicas de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA)³. Refleja la progresión esperable de los pacientes en el curso de su enfermedad y define el enfoque terapéutico apropiado para cada etapa (tabla 2).

De acuerdo a ambas clasificaciones, la IC avanzada corresponde a la fase IV de la clasificación NYHA y a la fase D de la clasificación de la AHA. En esta fase de la enfermedad, los pacientes experimentan recurrencias de los síntomas a pesar del tratamiento, con repetidas hospitalizaciones para el control de los síntomas. Entre las medidas farmacológicas habituales se incluyen: diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina 2, betabloqueantes y antagonistas de mineralocorticoides^{3,4}.

Tabla 1 Clasificación sintomática de la IC según la New York Heart Association

Clase I	Sin limitación: la actividad física habitual no causa fatiga, disnea o palpitaciones inapropiadas
Clase II	Limitación leve de la actividad física: asintomático en reposo, pero la actividad física ordinaria causa fatiga, disnea o palpitaciones
Clase III	Limitación marcada de la actividad física: asintomático en reposo, pero los esfuerzos inferiores a los de la actividad física habitual provocan síntomas
Clase IV	Incapaz de llevar a cabo cualquier tipo de actividad sin molestias: los síntomas de IC están presentes incluso en reposo y aumentan con la actividad física de cualquier grado de intensidad

IC: insuficiencia cardiaca.

Tabla 2 Estadios evolutivos de la IC, según las guías de práctica clínica del American College of Cardiology/American Heart Association

Estadio A	Con alto riesgo de IC. Anomalía estructural o funcional no identificada; sin signos ni síntomas
Estadio B	Enfermedad cardiaca estructural desarrollada claramente en relación con la IC, pero sin signos ni síntomas
Estadio C	Insuficiencia cardiaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente
Estadio D	Enfermedad cardiaca estructural avanzada y síntomas acusados de IC en reposo a pesar de tratamiento médico máximo

IC: insuficiencia cardiaca.

Incluso en los estadios finales de la IC, los pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con agentes inotrópicos intravenosos continuos ya que producen una mejoría sintomática temporal⁵.

Si a pesar de las medidas anteriores en el manejo de la IC, el paciente sigue con mala evolución, deberemos plantearnos el trasplante cardiaco y/o la asistencia ventricular, así como la introducción de medicamentos específicamente⁶.

Los estudios disponibles ofrecen resultados contradictorios respecto al papel de los opioides en el tratamiento de los síntomas propios de la IC avanzada, como son: la disnea, la fatiga, el dolor, etc.⁷⁻⁹. Algunos de ellos sugieren un aumento de la mortalidad en este perfil de pacientes¹⁰⁻¹².

El objetivo de este trabajo es conocer lo expuesto en la literatura relativo a la eficacia y la seguridad del tratamiento con opioides en los pacientes que sufren IC avanzada para el alivio de la disnea y el dolor.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda de artículos científicos en diciembre de 2015 consultando las bases de datos de PubMed, Elsevier, Google Scholar y UpToDate, con restricción de fecha desde el 01/01/2005 a 01/02/2015, en los idiomas inglés y español. Los límites que establecimos para la búsqueda fueron: «disponibilidad del abstract», «disponibilidad del texto completo», «publicaciones que no superen los 10 años», «series humanas» e «inglés y español como idiomas».

Las palabras claves empleadas fueron: «heart failure, opioids, morphine» y las mismas palabras traducidas al español. En la base de datos PubMed con las siguientes ecuaciones de búsqueda: «Analgesics, Opioid[Mesh] AND Heart Failure[Mesh]», «Opioids AND advanced heart failure», «Opioids AND refractory heart failure», «Opioids AND severe heart failure», «Opioids AND terminal heart failure».

Se incluyeron todos los tipos de estudios que analizaban la relación entre la IC y la administración de opioides por vía oral o parenteral.

Asimismo, se incluyeron artículos relacionados procedentes de la aplicación de PubMed. Se excluyeron los artículos en los que los opiáceos eran administrados de forma nebulizada.

Para seleccionar los artículos, el investigador A.S.T. procedió a la lectura de los títulos y abstracts. En los casos en los que el abstract era dudoso se procedió a la consulta del segundo investigador y a la lectura completa del trabajo.

La lectura de los trabajos y la extracción de la información se realizó siguiendo una plantilla que incluía: objetivo del estudio, tipo de estudio, tamaño muestral, criterios de inclusión y exclusión y resultados (tabla 3).

Resultados

Identificamos un total de 68 artículos, de los que 8 artículos cumplieron los criterios de inclusión.

Las razones que motivaron la exclusión de 60 de los trabajos encontrados fueron las siguientes:

- Artículos en los que no se establecía la relación entre opioides e IC.

- Artículos en los que el abstract se ajustaba a nuestros criterios de inclusión, aunque la lectura completa del texto no ofrecía los datos establecidos dentro de los criterios de inclusión.
- Artículos en los que, pese a establecer una relación entre la IC y los opioides, estos eran administrados por vía inhalada.
- Tres artículos no pudieron ser obtenidos.
- Respecto a las características generales de estos trabajos incluidos podemos señalar que 4 eran estudios prospectivos, 2 retrospectivos y 2 revisiones sistemáticas.
- Los principales aspectos de los estudios incluidos se encuentran resumidos en la tabla 3.

Discusión

Uno de los primeros datos que sorprende es el escaso número de trabajos encontrados tratándose de una enfermedad muy prevalente. Son escasas las investigaciones desarrolladas en torno a las fases más avanzadas de la IC y menos las relativas al uso de fármacos para su tratamiento sintomático.

Por otra parte, entre los trabajos encontrados algunos se centran en el uso de opioides para el tratamiento de la disnea⁷⁻⁹ y otros para el tratamiento del dolor¹⁰ en los pacientes que sufren IC avanzada, y otros que analizan los efectos secundarios de los opioides en el aparato cardiovascular¹¹⁻¹³. Algunos apoyan el tratamiento con opioides en los pacientes que sufren IC avanzada⁷⁻¹⁰ y otros han establecido riesgos importantes asociados a su uso¹¹⁻¹³.

La revisión de Tracy B y Sean Morrison R¹⁰ analizan el tratamiento del dolor en ancianos y se señala que los opioides constituyen la opción analgésica más tolerable y eficaz en pacientes ancianos con IC. Esta revisión incluye 10 trabajos originales de los 34 que revisa, y no hace referencia al tratamiento de la disnea.

Hochgerner M et al.⁹ a partir de una revisión sistemática de la literatura (en la que incluyen 3 ensayos clínicos controlados y aleatorizados con un nivel de evidencia 1b) concluyeron que los opioides son seguros y pueden aliviar los síntomas de la disnea en pacientes con IC crónica, cuando se inician con dosis bajas y se ajustan lentamente. También señalan que no existen evidencias que justifiquen evitar su uso en estas circunstancias. En esta revisión el opioide utilizado, en cada estudio, fue diferente lo cual parece dar robustez a los resultados. La principal limitación de esta revisión es que la naturaleza diferente de los trabajos impide la realización de un metaanálisis.

Gauna AA et al.⁸ señalan que el citrato de fentanilo transmucoso parece ser seguro y eficaz en el tratamiento de la disnea por insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Estos resultados deben interpretarse con cautela ya que la muestra se limita a 4 individuos. Se trata de un estudio descriptivo observacional sin un análisis comparativo que permita establecer una significación estadística. Estos autores no mencionan si este tratamiento no fue eficaz en algunos casos. Los hallazgos pueden parecer prometedores, pero serán necesarios nuevos trabajos que justifiquen un cambio en la ficha técnica del fármaco, ya que actualmente su única indicación es el dolor episódico.

Johnson MJ et al.⁷, realizaron un análisis retrospectivo de una muestra de 213 pacientes procedentes de la base

Tabla 3 Resumen de los artículos incluidos en la revisión

Autor y año	Objetivo	Tipo de estudio	Muestra y población de estudio	Criterios de inclusión	Resultados
LoCasale R., et al. (2014) ¹²	Determinar y comparar la incidencia/prevalencia de eventos CV en pacientes con y sin enfermedad CV establecida relacionados con el tratamiento opioide para el dolor no oncológico	Prospectivo, observacional de cohortes con seguimiento de 5 años	N = 36.839 EE.UU.: 17.604 UK: 9.823 Alemania: 9.412	Tratamiento opioide > 6 meses > 18 años	Mayor riesgo de eventos CV en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, tratados con opioides en comparación con aquellos sin enfermedad cardiovascular
Tracy B. y Sean Morrison R. (2013) ¹⁰	Establecer principios de tratamiento del dolor en el anciano	Revisión narrativa de la literatura	Treinta y cuatro trabajos: 2 guías, 10 originales y 22 revisiones (2000-2013)		Los opioides constituyen la opción de analgésico más tolerable y eficaz en pacientes con ICC
Oxberry S.G., et al. (2013) ¹⁴	Establecer el efecto de los opioides en la disnea por ICC	Ensayo aleatorizado, cruzado y doble ciego extendido (4 días + 3 meses)	N = 35 completaron el ensayo. Treinta y tres en seguimiento 3 meses	Adultos con ICC, NYHA III-IV. Tratamiento médico estándar sin cambios durante ≥ 1 mes	Los opioides ofrecen mejoría de la disnea a corto plazo $p = 0,017$
Johnson M.J., et al. (2013) ⁷	Identificar los predictores de respuesta en pacientes con disnea tratados con opioides	Análisis retrospectivo	N = 213 individuos procedentes de 4 ensayos clínicos	Pacientes con disnea crónica refractaria tratados con opioides	Mayor intensidad de la disnea y edad más joven predicen mejor respuesta al tratamiento opioide con significación estadística. La etiología de la disnea o el estado funcional no fueron factores predictores de respuesta
Iakobishvili Z., et al. (2011) ¹¹	Determinar el impacto de la MI en los distintos parámetros de los pacientes con IC aguda descompensada	Prospectivo, cohorte	Pacientes con descompensación aguda de IC: 2.336. Pacientes tratados con MI: 218	Pacientes ingresados en 25 hospitales de Israel. Estadios B-D de IC según la ACC/AHA	El uso de MI se asoció a pacientes con: enfermedad coronaria aguda, IC aguda, diabetes mellitus y dislipemia. Mayor FC, menor uso de diuréticos y mayor consumo de aspirina y estatina

Tabla 3 (continuación)

Autor y año	Objetivo	Tipo de estudio	Muestra y población de estudio	Criterios de inclusión	Resultados
Hochgerner M., et al. (2009) ⁹	Establecer si existe evidencia que apoye el uso de fármacos sistémicos en el tratamiento de la disnea por ICC	Revisión sistemática de la literatura	Tres ensayos clínicos controlados y aleatorizados, nivel de evidencia 1 b (CEBM)	ICC NYHA II-IV + tratamiento cardiológico óptimo. Intervención: morfina/dihidrocodeína/diamorfina	Existe una evidencia limitada que apoye el uso de opioides para el tratamiento de la disnea. No existen datos que apoyen evitar este tratamiento en la disnea por ICC
Gauna A.A., et al. (2008) ⁸	Evaluar la eficacia y la seguridad del citrato de fentanilo transmucoso en pacientes con enfermedades terminales que sufren disnea	Prospectivo, observacional. No ciego, no controlado	Cuatro casos	≥ 18 años. Estado cognitivo conservado. Disnea. Diagnóstico de ICC/EPOC/cáncer avanzados	Todos los casos experimentaron alivio rápido de la disnea sin efectos adversos documentados
Peacock W.F., et al. (2008) ¹³	Comparar los resultados de pacientes que recibieron y no recibieron morfina para tratar la IC aguda descompensada	Retrospectivo	147.362 pacientes con ICAD. 20.782 recibieron morfina y 126.580 no recibieron morfina	≥ 18 años Ingreso hospitalario. Diagnóstico de IC aguda descompensada al alta	El grupo tratado con morfina se caracterizó por mayor prevalencia de disnea de reposo, signos radiológicos de congestión pulmonar y aumento de las troponinas. Este grupo precisó más inotropos, vasodilatadores, VM e ingresos en la UCI, hospitalización más prolongada y mayor mortalidad

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; CEBM: Centre for Evidence-Based Medicine; CV: cardiovascular; EE.UU.: Estados Unidos de América; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: insuficiencia cardíaca; ICAD: IC aguda descompensada; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; MI: morfina intravenosa; NYHA: New York Heart Association (clase funcional); UK: Reino Unido; VM: ventilación mecánica.

de datos de 4 estudios multicéntricos internacionales. Su objetivo fue conocer los factores de mayor respuesta a los opioides en el paciente con disnea. Para ello utilizan un análisis de regresión logística. Sus resultados señalan que, globalmente, el papel de los opioides en el tratamiento de la disnea crónica refractaria ofrece un beneficio mayor en los pacientes más jóvenes y/o con disnea más intensa. También en el caso de los pacientes con IC tratados con opioides, los factores pronóstico de respuesta obtenidos fueron: edad

más joven ($p=0,039$) e intensidad mayor de la disnea basal ($p<0,001$). Una limitación de este estudio es su carácter retrospectivo, si bien el registro de los datos fue prospectivo.

Oxberry SG et al.¹⁴ con el objetivo de conocer los efectos a largo plazo del tratamiento opioide por vía oral en pacientes con IC avanzada, realizaron un ensayo clínico aleatorizado controlado y cruzado con una extensión abierta. Después de tratar a los pacientes 3 días con morfina,

oxicodona o placebo los pacientes eran invitados a continuar el tratamiento y el seguimiento durante 3 meses. En la fase ciega, 23 de los 35 pacientes tratados prefirieron la rama del tratamiento opioide y 11 la rama placebo. Trece de los 33 pacientes tratados con opioides completaron la fase abierta de seguimiento. En los pacientes tratados con opioides la disnea mejoró globalmente ($p = 0,017$). Estos pacientes ofrecieron mejores resultados en la escala «Global Impression of Change Scale» que los pacientes no tratados con opioides (2,62 vs. 0,65; $p = 0,0009$). El componente físico de la calidad de vida medida mediante la escala «Short Form-12 Health Survey (SF-12)» mejoró más en el grupo tratado con opioides ($p = 0,014$). En todos los casos las variables cardiorespiratorias no se modificaron. Estos autores concluyen que el uso de opioides a corto plazo, en pacientes con IC crónica fue seguro.

Es evidente que la principal limitación de este trabajo es su tamaño muestral.

Los estudios de Iakobinshvili Z et al.¹¹, LoCasale R et al.¹² y Peacock WF et al.¹³ han señalado algunos riesgos cardiovasculares relacionados con el uso de opioides. La lectura serena de estos trabajos permite reconocer que no están exentos de marcadas limitaciones de tipo metodológico ya que en su mayoría los datos proceden de registros informatizados, el análisis es retrospectivo y las comparaciones no están sustentadas en un análisis estadístico riguroso.

Iakobinshvili Z et al.¹¹ revisaron los datos disponibles procedentes de un registro nacional de Israel. De los 4.102 pacientes registrados por IC, 2.336 habían sido diagnosticados de IC aguda descompensada. De ellos, 218 recibieron morfina intravenosa (2.118 no la recibieron). Según su análisis, estos 218 pacientes presentaron con más frecuencia síndromes coronarios agudos y un estadio de Killip más avanzado al ingreso; mayor probabilidades de tener IC aguda que una reagudización de su IC crónica; mayor incidencia de dislipemia, diabetes mellitus, hiperglucemia, leucocitosis y niveles de troponina elevados. El análisis multivariable señaló que la morfina intravenosa administrada en la cohorte de IC aguda descompensada se asoció de manera independiente con un aumento de muerte hospitalaria.

Es de destacar que los autores utilizan datos de un registro y su análisis es retrospectivo. Por otro lado, la muestra de pacientes en la que se utiliza morfina intravenosa, presentaba un estado basal de mayor comorbilidad y gravedad que aquellos que no recibieron este tratamiento. Por ello, parece que se está responsabilizando únicamente a los morfínicos de un incremento en la tasa de mortalidad y se está restando valor al resto de factores de riesgo.

LoCasale R et al.¹² realizaron un estudio con el objetivo de describir la incidencia de problemas cardiovasculares en pacientes tratados con opioides para el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Para ello observaron una cohorte de pacientes en EE.UU., Reino Unido y Alemania. El análisis se realizó a partir de las bases de datos de cada uno de los países. Estos autores comparan la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente vascular cerebral (AVC), accidente vascular cerebral transitorio (TIA), ángor inestable o IC 12 meses antes del inicio del tratamiento opioide y 6 meses después. A partir de su análisis estos autores señalan que, en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, el uso de opioides para el

tratamiento del dolor, incrementa el riesgo cardiovascular¹². Sorprende que los autores lleguen a esta conclusión con un trabajo descriptivo basado en registros informatizados en el que el análisis tiene un carácter retrospectivo y en el que no se ha realizado un análisis multivariable. Por otro lado, la muestra estudiada es anglosajona, lo cual limita la posibilidad de generalizar los resultados que obtienen.

En la misma línea, Peacock WF et al.¹³ desarrollaron un estudio para comparar los resultados en el caso de pacientes afectados de IC aguda descompensada (ICAD) tratados o no tratados con morfina. Su análisis, nuevamente, se basa en el estudio de un registro nacional según el cual se produjeron un total de 147.362 hospitalizaciones por ICAD en el periodo del estudio. De ellas 20.782 (14,1%) recibieron morfina y 126.580 (85,9%) no precisaron dicho tratamiento. Estos autores señalan que el uso de morfina se asocia a mayor frecuencia de ventilación mecánica, mayor tiempo de hospitalización, más ingresos en la UCI y mayor mortalidad.

Cabe destacar que se trata de un estudio retrospectivo. Los pacientes incluidos fueron aquellos que se encontraban en la fase aguda de un episodio IC de etiología diversa y fueron estratificados en dos grupos en función de si recibieron morfina intravenosa como tratamiento de la fase aguda o no.

En este caso, el tamaño muestral fue muy importante (147.362 pacientes) y existe un análisis estadístico más riguroso ya que realizan ANOVA, pruebas de Wilcoxon y χ^2 seguido de un análisis multivariante.

Pese a ello, llama la atención que las características de los grupos no fueron homogéneas ya que los 20.782 que recibieron morfina presentaron mayor prevalencia de disnea de reposo, congestión pulmonar radiológica y aumento de las troponinas. Estos pacientes recibieron más inotropos y vasodilatadores, precisaron más ingresos en la UCI y ventilación mecánica; presentaron además estancias hospitalarias mayores y mayor tasa de mortalidad. Cabe suponer que los 2 grupos no fueron homogéneos y que aquellos tratados con morfina presentaron mayor gravedad. Aunque el análisis multivariante señala la morfina como un predictor independiente de mortalidad (OR: 4,84; IC 95%: 4,52-5,18; $p < 0,001$), podría tratarse de una variable de confusión, ya que se trata de una variable presente en todos los individuos de este grupo.

En su conjunto podemos afirmar que la bibliografía existente con relación al tratamiento de la IC avanzada es escasa y de baja calidad. Sorprende, que dada la magnitud de este problema, la mayor parte de los trabajos sean retrospectivos basados en datos de registros nacionales que, en la mayor parte de los casos, no han estado diseñados para el objetivo de los estudios.

Hemos incluido algunos trabajos que abordaban la problemática del uso de opioides y la IC en fase aguda porque son estudios que pueden interferir el adecuado tratamiento de los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad. La fobia a los opioides puede verse favorecida por la extrapolación de resultados poco rigurosos y procedentes de poblaciones no comparables. Consideramos que sus aportaciones son interesantes, pero deben ser adecuadamente ponderadas y no pueden extrapolarse automáticamente.

A partir de los datos obtenidos no disponemos de evidencias sólidas que apoyen o contradigan el uso de opioides en la IC avanzada. Parece que los opioides tienen un efecto beneficioso y son seguros en el tratamiento de la disnea en

pacientes con IC crónica, cuando se inician a dosis bajas y se ajustan lentamente.

Es necesario seguir profundizando con diseños adecuados para ser capaces de establecer el grado de beneficio y los riesgos asociados al uso de opioides en la IC avanzada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tan LB, Williams SG, Tan DK, Cohen-Solal A. So many definitions of heart failure: Are they all universally valid? A critical appraisal. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8:217–28.
2. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22 4 Suppl A:6A–13A.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, 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:e147–239.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al., ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:803–69.
5. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, Dutton D, Burgess D. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory end-stage heart failure. *J Card Fail.* 2003;9:180–7.
6. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al., Heart Failure Society of America. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010;16:e1–194.
7. Johnson MJ, Bland JM, Oxberry SG, Abernethy AP, Currow DC. Opioids for chronic refractory breathlessness: Patient predictors of beneficial response. *Eur Respir J.* 2013;42:758–66.
8. Gauna AA, Kang SK, Triano ML, Swatko ER, Vanston VJ. Oral transmucosal fentanyl citrate for dyspnea in terminally ill patients: An observational case series. *J Palliat Med.* 2008;11:643–8.
9. Hochgerner M, Fruhwald FM, Strohscheer I. Opioids for symptomatic therapy of dyspnea in patients with advanced chronic heart failure—is there evidence? *Wien Med Wochenschr.* 2009;159:577–82.
10. Tracy B, Sean Morrison R. Pain management in older adults. *Clin Ther.* 2013;35:1659–68.
11. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, Behar S, Shotan A, Sandach A, et al. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care.* 2011;13:76–80.
12. LoCasale R, Kern DM, Chevalier P, Zhou S, Chavoshi S, Sosstek M. Description of cardiovascular event rates in patients initiating chronic opioid therapy for noncancer pain in observational cohort studies in the US, UK, and Germany. *Adv Ther.* 2014;31:708–23.
13. 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;25:205–9.
14. Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Repeat dose opioids may be effective for breathlessness in chronic heart failure if given for long enough. *J Palliat Med.* 2013;16:250–5.