

## Influencia del tratamiento con morfina en la mortalidad intrahospitalaria de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda



### Influence of morphine treatment on in-hospital mortality among patients with acute heart failure

Sr. Director:

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es la primera causa de hospitalización y consulta de un servicio de urgencia hospitalario (SUH)<sup>1</sup>. La utilidad del uso de la morfina en el tratamiento de la ICA es incierto<sup>2</sup>. Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>3</sup> recomiendan el uso de la misma en las fases iniciales del tratamiento de los pacientes con ICA, con el objetivo de aliviar la disnea, la agitación, la ansiedad o el dolor torácico. Mientras estas guías<sup>3</sup> respaldan el uso de opiáceos en el tratamiento de la ICA, no ocurre lo mismo con la de la *American Heart Association*<sup>4</sup>. Por ello, se planteó como objetivo primario de este estudio conocer la implicación del tratamiento con morfina en las fases iniciales sobre la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con ICA que acude a un SUH.

Analizamos de manera retrospectiva 991 pacientes atendidos e ingresados por ICA en un SUH de un hospital terciario durante el período de noviembre de 2013 a diciembre de 2015. El presente estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital. La decisión inicial de tratamiento se realizó sobre la base de criterios exclusivamente clínicos determinados por el médico encargado de la atención del paciente en el SUH, basado en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>3</sup>. Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Los datos demográficos y otros basales se analizaron mediante estadística descriptiva básica. Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar para una distribución normal o como mediana (percentil 25 y 75) en caso de distribución no normal, y las variables categóricas se expresan como *n* (porcentaje). Para comparar variables cuantitativas se utilizaron el test de la *t* de Student o la *U* de Mann-Whitney, y para determinar la asociación entre variables cualitativas se emplearon el test de  $\chi^2$  de Pearson o la prueba exacta de Fisher. El análisis de supervivencia se realizó mediante regresión de Cox, introduciendo en el modelo edad, sexo y fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como aquellas variables que en el análisis univariable tenían

un valor de  $p < 0,05$ . El supuesto de proporcionalidad del riesgo se evaluó mediante el análisis de los residuos de Schoenfeld. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® versión 20 (SPSS Inc., Armonk, NY. EE. UU.).

Las características de la población de estudio se recogen en la [tabla 1](#). De los 991 pacientes con ICA, 64 sujetos (6,4%) presentaron el objetivo primario (mortalidad intrahospitalaria). En la comparación de los grupos, los pacientes que tuvieron el objetivo primario tenían mayor prevalencia de antecedente previo de insuficiencia cardíaca y menor de enfermedad renal crónica. Del tratamiento domiciliario, el grupo con eventos estaba tratado en una menor proporción de bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y en una mayor proporción con diuréticos. Del tratamiento que recibieron en urgencias, el grupo con eventos recibió menos ventilación invasiva y mayor proporción de tratamiento con morfina intravenosa. El análisis de supervivencia de Cox mostró, tras ajustar por otras covariables (edad, sexo, episodio previo de insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, tratamiento domiciliario con bloqueadores beta, diuréticos y fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $< 50\%$ ), que el tratamiento con morfina intravenosa fue predictora independiente del objetivo primario ([tabla 2](#)).

La originalidad de nuestro estudio radica en demostrar por primera vez en una cohorte española de pacientes con ICA que acuden a un SUH, que la utilización de la morfina intravenosa en las fases iniciales de la ICA, se asocia con la mortalidad intrahospitalaria. Las guías de la Sociedad Americana de Cardiología publicada en el año 2013, en sus directrices no mencionan la morfina como arsenal terapéutico en el paciente con ICA<sup>5</sup>. En un análisis retrospectivo del registro *Acute Decompensated Heart Failure National Registry* (ADHERE) con un total de 147.362 pacientes, se demostró que la administración de morfina en la ICA fue un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria (OR: 4,8; IC 95%: 4,52-5,18;  $p < 0,001$ )<sup>6</sup>. La morfina se utiliza para la ICA, debido a su esperado efecto ansiolítico y vasodilatador. Sin embargo, durante la última década, ha existido una discusión sobre los beneficios y los riesgos que acompañan el uso de este fármaco en la ICA<sup>2</sup>. A día de hoy, nuestro estudio apoya la necesidad de diseñar un estudio aleatorizado con el fin de determinar el efecto, y sobre todo el riesgo cuando se utiliza morfina para el tratamiento de la ICA. Por ello, nuestro grupo empezará en breve un ensayo clínico de fase IV (EudraCT number 2016-000884-17 - Estudio MIMO/2016), con el objetivo de demostrar si utilizar morfina intravenosa en los pacientes con ICA reduce o aumenta el riesgo de mortalidad intrahospitalaria.

**Tabla 1** Clasificación de los pacientes en función de la aparición de eventos

	Con eventos (n = 64)	Sin eventos (n = 927)	Valor de p
<i>Edad, años</i>	67,6 ± 9,6	66,9 ± 10,5	0,6
<i>Género masculino, n (%)</i>	19 (29,7)	260 (28)	0,77
<i>FEVI &lt; 50%, n (%)</i>	19 (29,7)	358 (38,6)	0,15
<i>Tiempo de hospitalización, días</i>	10 (7-13)	10 (8-13)	0,18
<i>Antecedentes médicos:</i>			
Episodio previo de IC, n (%)	46 (71,9)	525 (56,6)	0,017
Cardiopatía isquémica crónica, n (%)	11 (17,2)	210 (22,7)	0,31
Valvulopatía previa, n (%)	22 (34,4)	372 (40,1)	0,36
Fibrilación auricular, n (%)	15 (23,4)	286 (30,9)	0,21
EPOC, n (%)	6 (9,4)	155 (16,8)	0,12
Enfermedad renal crónica, n (%)	11 (17,2)	301 (32,5)	0,011
Marcapasos definitivo, n (%)	10 (15,6)	188 (20,3)	0,37
<i>Factores de riesgo cardiovasculares:</i>			
HTA, n (%)	36 (56,2)	584 (63)	0,28
Tabaquismo, n (%)	12 (18,8)	154 (16,6)	0,65
Hipercolesterolemia, n (%)	43 (67,2)	521 (56,2)	0,09
Diabetes mellitus, n (%)	28 (43,8)	397 (42,8)	0,89
<i>Tratamientos previos al ingreso:</i>			
Antiagregantes, n (%)	11 (17,2)	210 (22,7)	0,31
Bloqueadores beta, n (%)	6 (9,4)	194 (20,9)	0,026
Calcio antagonistas, n (%)	3 (4,7)	132 (14,2)	0,31
Nitratos, n (%)	11 (17,2)	221 (23,8)	0,22
IECA/ARA-II, n (%)	14 (21,9)	382 (41,2)	0,002
Digoxina, n (%)	11 (17,2)	258 (27,8)	0,06
Diuréticos, n (%)	47 (73,4)	531 (57,3)	0,011
<i>Tratamientos al ingreso en el SUH:</i>			
Ventilación no invasiva, n (%)	11 (17,2)	394 (42,5)	< 0,001
Ventilación mecánica, n (%)	12 (18,8)	154 (16,6)	0,66
Vasodilatadores iv, n (%)	39 (60,9)	614 (66,2)	0,38
Inotrópicos iv, n (%)	12 (18,8)	138 (14,9)	0,4
Diuréticos, n (%)	64 (100)	927 (100)	<sup>a</sup>
Cloruro mórfico, n (%)	19 (29,7)	142 (15,3)	0,003
<i>Analíticas:</i>			
Hemoglobina, (g/dl)	14,2 (13,3-15)	14 (12,8-15)	0,15
BNP, (pg/ml)	1.253 (912-1.781)	1.354 (927-1.959)	0,6
Sodio, (mg/dl)	139 (136-140)	139 (137-141)	0,6

BNP: péptido natriurético tipo B; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; iv: intravenoso; SUH: servicio de urgencia hospitalario.

<sup>a</sup> No se calcula el valor estadístico para esta variable por ser una constante.

**Tabla 2** Análisis de supervivencia de Cox

	HR	Valor de p	Intervalo de confianza del 95%	
			Límite inferior	Límite superior
IECA/ARA II previo	0,36	0,001	0,19	0,65
Ventilación no invasiva	0,26	< 0,001	0,13	0,49
Tratamiento con morfina	1,8	< 0,001	1,1	3,1

Tras ajustar por las siguientes variables: edad (p = 0,57), sexo (p = 0,68), episodio previo de IC (p = 0,27), tratamiento previo con bloqueadores beta (p = 0,1) o diuréticos (p = 0,33), enfermedad renal crónica (p = 0,39) y disfunción ventricular (p = 0,3).

## Financiación

Parte de este trabajo ha sido financiado por una Convocatoria de Proyectos Internos 2016 de la Universidad Europea de Canarias.

## Bibliografía

1. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:649–56.
2. Ellingsrud C, Agewall S. Morphine in the treatment of acute pulmonary oedema-Why? *Int J Cardiol*. 2016;202:870–3.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al., Grupo de trabajo de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología. Elaborada en colaboración con la Asociación de Insuficiencia Cardíaca (ICA) de la ESC. Guía de práctica clínica de la ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:e1–59.
4. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1343–82.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–52.
6. 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.

A. Dominguez-Rodriguez<sup>a,b,\*</sup>, P. Avanzas<sup>c</sup>,  
G. Burillo-Putze<sup>d,b</sup> y P. Abreu-Gonzalez<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>b</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Canarias, La Orotava, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>c</sup> Área del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>d</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>e</sup> Unidad de Fisiología, Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [adrvdg@hotmail.com](mailto:adrvdg@hotmail.com)

(A. Dominguez-Rodriguez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2016.05.007>  
0210-5691/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.