

PUNTO DE VISTA

¿Morfina para el tratamiento del edema agudo de pulmón?*Morphine for acute pulmonary edema?*Alberto Domínguez-Rodríguez^{1,2}, Pedro Abreu-González³

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es uno de los diagnósticos más frecuentes en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) españoles, y alrededor del 25% de los pacientes diagnosticados de este síndrome son dados de alta directamente desde urgencias sin ingresar en el hospital^{1,2}. La variabilidad de los diferentes escenarios clínicos presentes en la ICA conlleva una serie de decisiones terapéuticas en los primeros momentos de su atención clínica con potencial repercusión en la supervivencia del paciente^{3,4}. Por este motivo, distintas sociedades médicas como la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Medicina Interna y la Sociedad Española de Urgencias y Emergencias han acordado, de forma conjunta, un documento de consenso orientado a la mejora de la atención integral de los pacientes con ICA^{5,6}.

El enfoque actual del tratamiento de los pacientes con ICA en los SUH tiene como objetivo la mejoría de los signos y síntomas del paciente, corregir la sobrecarga de volumen, aumentar la perfusión de los órganos y mejorar el estado hemodinámico con la finalidad de contrarrestar la hiperactivación neurohormonal que constituye el principal mecanismo fisiopatológico de la enfermedad⁷. La utilidad del uso de la morfina en pacientes particularmente ansiosos, inquietos o con dificultades para aliviar y mejorar la disnea es incierto⁸. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2012 respaldaba el uso de opiáceos con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia C⁹. Sin embargo, en las guías actuales la clase de recomendación ha bajado a una clase IIb con nivel de evidencia B⁷. Las guías de la Sociedad Americana de Cardiología publicadas en el año 2013 en sus directrices no mencionan la morfina como arsenal terapéutico en el paciente con ICA¹⁰.

Efectos fisiológicos y adversos de la morfina

Los efectos cardiovasculares de la morfina son complejos, ya que intervienen factores neurógenos, cardiacos y vasculares, así como el estado fisiológico de la persona⁸. Puede producir bradicardia de origen vagal,

más apreciable si la administración es intravenosa; induce también hipotensión arterial por acción sobre el centro vasomotor, así como por vasodilatación arterial y venosa, que repercuten en la reducción de la postcarga y precarga, respectivamente⁸. En la circulación cerebral induce vasodilatación por el aumento de la presión parcial de CO₂, con elevación de la presión intracraneal. Además, la morfina tiene un supuesto efecto ansiolítico, que junto con el efecto sedante reduce la actividad del sistema nervioso simpático⁸.

Los efectos adversos más comunes de la morfina son el estreñimiento y las náuseas. Si bien el estreñimiento no tiene importancia significativa en el contexto médico agudo, se describe que entre un 25 y 35% de los pacientes experimentan náuseas cuando se utiliza morfina¹¹. Las náuseas en la ICA son un efecto secundario desfavorable debido al malestar subjetivo y porque producen liberación de catecolaminas y, por ende, aumento de la postcarga¹¹. Un alarmante efecto secundario de la morfina es la depresión respiratoria. La morfina actúa directamente sobre los receptores opioides μ , situados en neuronas de los núcleos bulboprotuberanciales que participan en la función del centro respiratorio. En la especie humana deprime especialmente el ritmo respiratorio, enlenteciéndolo hasta llegar a producir apnea con dosis muy altas, o bien favoreciendo la instauración de ritmos anormales. Además, provoca una pérdida de la sensibilidad del centro respiratorio al CO₂, manteniendo en cambio la sensibilidad a la hipoxia. El grado de depresión respiratoria depende tanto de la dosis como de la vía; es máxima por vía intravenosa y mínima por vía oral y epidural¹².

Evidencia en la literatura sobre la utilización de la morfina en la ICA

La morfina se utiliza en la ICA debido a su esperado efecto ansiolítico y vasodilatador. Sin embargo, durante la última década, existe una discusión sobre los beneficios y los riesgos que acompañan el uso de este fármaco en la ICA⁸.

Filiación de los autores: ¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Sta. Cruz de Tenerife, España. ²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Canarias, La Orotava, Sta. Cruz de Tenerife, España. ³Departamento de Ciencias Médicas Básicas (Unidad de Fisiología), Universidad de La Laguna, Sta Cruz de Tenerife, España.

Contribución de los autores: Ambos autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Información para correspondencia: Alberto Domínguez-Rodríguez, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias. Ofra s/n La Cuesta E-38320. Tenerife, España.

Correo electrónico: advrdg@hotmail.com

Información del artículo: Recibido: 21-9-2016. Aceptado: 22-9-2016. *Online:* 10-11-2016.

Editor responsable: Óscar Miró, MD, PhD.

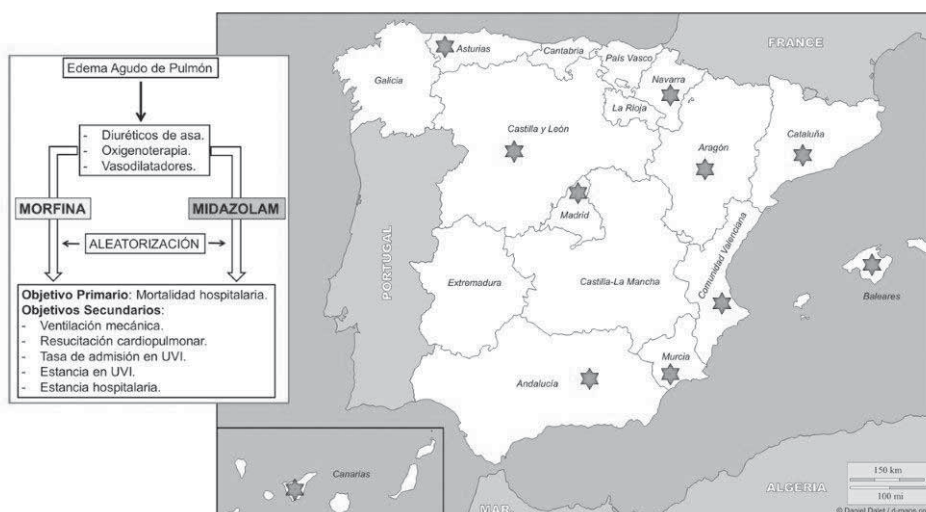


Figura 1. Diseño del estudio MIMO. ★ Servicio de urgencias hospitalario.

En un artículo de revisión en el año 2008 realizado por Sosnowski¹³, se analizaron 5 estudios comprendidos entre los años 1987-2004, con un número total de pacientes menor de 500. Se observó que podía existir alguna influencia pronóstica negativa por el uso de la morfina en pacientes con ICA. Cohetáneamente, en un análisis retrospectivo del registro ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) 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), $p < 0,001$]¹⁴. Sin embargo, este estudio está limitado por su carácter retrospectivo y por no haber realizado un análisis mediante técnica de propensión (*propensity score*) para determinar la influencia de la morfina en la mortalidad de estos pacientes.

En otro estudio retrospectivo publicado en el año 2011 y llevado a cabo en Israel, con un total de 2.336 pacientes con ICA, de los cuales el 9,3% recibieron morfina, los autores demostraron una asociación independiente con la mortalidad intrahospitalaria [OR: 2; IC 95% (1,1-3,5), $p = 0,02$]; sin embargo, tras realizar un análisis mediante técnica de propensión, la utilización de la morfina no se asoció con un aumento significativo de la mortalidad intrahospitalaria [OR: 1,2; IC 95% (0,6-2,4), $p = 0,55$]¹⁵. En España, recientemente en un análisis retrospectivo unicéntrico con un total de 991 pacientes con ICA, de los que el 16,24% recibió morfina, se demostró que el uso de la misma se asoció con la mortalidad intrahospitalaria [OR: 1,8; IC 95% (1,1-3,1), $p < 0,001$]¹⁶.

Las benzodiazepinas se han sugerido como una alternativa para la morfina en el tratamiento de la ICA, de pacientes particularmente ansiosos, inquietos o con dificultades para aliviar estos síntomas y mejorar la disnea. Estos fármacos han demostrado ser ansiolíticos eficaces durante un periodo de tiempo más largo, además de presentar efectos cardiovasculares positivos^{8,17}. Sin embargo, estos tipos de fármacos no han sido examinados en el contexto clínico de la ICA.

Futuro próximo de la utilización de la morfina en la ICA

Es importante y necesario diseñar un estudio aleatorizado con el fin de determinar el efecto y sobre todo el riesgo cuando se utiliza morfina en pacientes con ICA. En España, se realizará un ensayo clínico, multicéntrico, randomizado y abierto, de la administración de Midazolam frente a MORfina en pacientes con edema agudo de pulmón (Estudio MIMO/EudraCT number 2016-000884-17/NCT 02856698). El objetivo principal del estudio MIMO es evaluar la diferencia de la supervivencia intrahospitalaria de los pacientes con edema agudo de pulmón que reciben el tratamiento médico habitual tras la administración de midazolam frente a morfina. En este estudio participarán 14 SUH españoles de 11 comunidades autónomas. El diseño del estudio se detalla en la Figura 1.

En la actualidad, existen pocos ensayos clínicos sobre el tratamiento de la ICA en los SUH. Las recomendaciones de las guías actuales están respaldadas solo por bajos niveles de evidencia⁷. Es importante incrementar la colaboración entre la investigación cardiológica y la investigación realizada en las áreas de urgencias y emergencias, no solo desde la investigación en cada ámbito individual sino especialmente mediante el desarrollo de proyectos interdisciplinares que nos permitan cubrir todos los momentos del proceso agudo de las enfermedades cardiovasculares.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación al presente artículo.

Financiación

Parte de este trabajo ha sido financiado por una Convocatoria de Proyectos Internos 2016 (CIP/082/16) de la Universidad Europea de Canarias.

Responsabilidades éticas

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

Bibliografía

- Llorens P, Escoda R, Miró O, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, et al. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments). *Emergencias*. 2015;27:11-22.
- Llorens P, Martín-Sánchez FJ, González-Armengol JJ, Herrero P, Jacob J, Álvarez AB, et al. Perfil clínico de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en los servicios de urgencias. Datos preliminares del Estudio EAHFE (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency). *Emergencias*. 2008;20:154-63.
- Bueno H. La insuficiencia cardíaca aguda en España: certezas e incertidumbres. *Emergencias*. 2015;27:7-8.
- Miró O, Escoda R, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Jacob J, Alquézar A, et al. Calidad percibida por los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda respecto a la atención recibida en urgencias: estudio CALPERICA. *Emergencias*. 2015;27:161-8.
- Llorens P, Manito Lorite N, Manzano Espinosa L, Martín-Sánchez FJ, Comín Colet J, Formiga F, et al. Consenso para la mejora de la atención integral a los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. *Emergencias*. 2015;27:245-66.
- Bueno H. Continuidad en la investigación cardiovascular: una llamada a incrementar la colaboración en investigación entre Cardiología y la Medicina de Urgencias y Emergencias. *Emergencias*. 2015;27:396-8.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.
- Ellingsrud C, Agewall S. Morphine in the treatment of acute pulmonary oedema--Why? *Int J Cardiol*. 2016;202:870-3.
- 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;65:938.e1-59.
- 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810-52.
- Smith HS, Laufer A. Opioid induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:67-78.
- Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth*. 2008; 100:747-58.
- Sosnowski MA. Review article: lack of effect of opiates in the treatment of acute cardiogenic pulmonary oedema. *Emerg Med Australas*. 2008;20:384-90.
- 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.
- 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.
- Domínguez-Rodríguez A, et al. Influencia del tratamiento con morfina en la mortalidad intrahospitalaria de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. *Med Intensiva*. 2016 (en prensa). <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2016.05.007>.
- Huffman JC, Stern TA. The use of benzodiazepines in the treatment of chest pain: a review of the literature. *J Emerg Med*. 2003;25:427-37.