

MÁSTER UNIVERSITARIO EN ATENCIÓN PALIATIVA A  
PERSONAS CON ENFERMEDADES AVANZADAS.

TRABAJO FINAL DE MÁSTER

Indicación de opioides en el tratamiento de la disnea difícil en  
Insuficiencia cardíaca crónica avanzada en Atención Primaria e  
impacto sobre el paciente. OPI-ICPAL

Alumna: Clara Beatriz Díaz San José

Tutora: Esther Limón Ramírez

Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya. Diciembre 2020

## ÍNDICE

1- Resumen .....	3
2- Introducción .....	5
3- Pregunta de investigación .....	16
4- Hipótesis de trabajo .....	16
5- Objetivos .....	16
6- Metodología .....	17
7- Aspectos éticos .....	24
8- Cronograma .....	26
9- Presupuesto .....	26
10-Limitaciones y dificultades del proyecto .....	27
11-Relevancia, implicaciones del estudio y conclusiones .....	28
12-Bibliografía .....	29
13- Anexos .....	32

## 1. Resumen

*Antecedentes:* La Insuficiencia cardiaca es una patología crónica con alta morbilidad y mortalidad que se manifiesta en forma de edemas y disnea con difícil control en sus fases más avanzadas a pesar del tratamiento específico, ocasionando una peor calidad de vida y disminución de la funcionalidad en las personas que la sufren. Se ha visto que los opioides pueden mejorar la disnea en otras patologías avanzadas posiblemente por efecto de estos fármacos sobre receptores cerebrales que actúan sobre la disnea.

*Objetivo:* Determinar cómo influye la respuesta a los opioides en el tratamiento de la disnea difícil sobre la calidad de vida y la funcionalidad en pacientes con Insuficiencia cardiaca crónica avanzada (ICC) en Atención Primaria.

*Método:* Estudio no aleatorizado cuasiexperimental pre-post. Se comparará la calidad de vida y la funcionalidad en relación con la disnea entre la práctica terapéutica habitual y la práctica terapéutica habitual más el uso de morfina oral de liberación rápida en pacientes con disnea difícil en ICC avanzada de las Áreas básicas de Salud Florida Nord y Florida Sud de L'Hospitalet de Llobregat, que están en seguimiento por la Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Hospital General de l'Hospitalet.

*Resultados esperados y Conclusión:* Una vez obtenidos los resultados podremos conocer los efectos de los opioides sobre la calidad de vida y la funcionalidad en el tratamiento de la disnea en ICC avanzada. Identificar la fase avanzada de la ICC para iniciar la atención paliativa de forma precoz.

## **Abstract**

*Background:* The Heart failure is a chronic pathology with a high morbidity and mortality that manifests as edema and dyspnea with a difficult control in the most advanced phases, despite the specific treatment, causing an important reduction in the quality of life and functionality. However, it is known that the opioids can improve the breathlessness in many chronic advanced pathologies by its effect on cerebral chemical receptors that modify the dyspnea.

*Objective:* To determine how the response to opioids in the treatment of difficult dyspnea influence quality of life and functionality in patients with advanced chronic Heart failure (CHF) in the Primary Care.

*Method:* Quasi-experimental non-randomized pre-post study. Quality of life and functionality in relation to dyspnea will be compared between conventional therapeutic practice and conventional therapeutic practice plus the use of oral rapid-release morphine in patient with difficult dyspnea in advanced CHF belonging to the Florida Nord and Florida Sud Health Basic Areas in l'Hospitalet de Llobregat and who have been monitored by the Heart Failure Unit of the Hospital General de l'Hospitalet.

*Expected results and Conclusions:* We hope to get the enough information about the opioids effects on quality of life and functionality in the treatment of the dyspnea in the advanced CHF. To identify the advanced phase of CHF and initiate early palliative care.

*Palabras clave:* Insuficiencia cardiaca; Opioides; Atención Paliativa; Atención Primaria; Disnea.

*Keywords:* Hearth failure; analgesics,opioid; Palliative Care, Primary Health Care; Dyspnea.

## 2. Introducción:

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico en el que el corazón no es capaz de satisfacer las necesidades del organismo; sus dos síntomas cardinales son la disnea y la retención hidrosalina en forma de congestión pulmonar y/o edemas. Éstos nos permiten hacer el diagnóstico, sobre todo cuando son floridos o cuando hay datos de disfunción del ventrículo izquierdo (en el caso de la IC izquierda que trataremos en este estudio, no en el caso de la IC diastólica o con función sistólica conservada). Por lo tanto, el diagnóstico será principalmente clínico (Tabla 1) y ecocardiográfico.

La IC afecta al 1-2% de la población, aumentando hasta un 10-20% en pacientes de 70-80 años, siendo la causa de mayor mortalidad y morbilidad en países desarrollados.<sup>1</sup>

Criterios Mayores	Criterios Menores
<ul style="list-style-type: none"><li>• Disnea paroxística nocturna u ortopnea</li><li>• Ingurgitación yugular</li><li>• Estertores</li><li>• Cardiomegalia</li><li>• Edema agudo de pulmón</li><li>• Ritmo de galope (R3)</li><li>• Presión venosa central &gt;16mmHg</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Edema maleolar</li><li>• Tos nocturna</li><li>• Disnea de esfuerzo</li><li>• Hepatomegalia</li><li>• Derrame pleural</li><li>• Taquicardia &gt;120x'</li></ul>

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de Framingham. Diagnóstico de IC con dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.

Las principales causas de la IC son la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial en un 70% aproximadamente de los casos. Es importante el diagnóstico etiológico para corregirlo y orientar así la estrategia de tratamiento.

La IC se clasifica bajo diferentes categorías, en función de la temporalidad de su aparición, aguda o crónica; de la lateralidad cardíaca de la afectación, derecha, izquierda o biventricular; de si se ve afectada la contractilidad del ventrículo

izquierdo y según la clase funcional de la New York Heart Association NYHA (Tabla 2).

Clase I	•Asintomáticos al realizar la actividad habitual
Clase II	•Síntomas al realizar grandes esfuerzos
Clase III	•Síntomas con moderados-mínimos esfuerzos
Clase IV	•Síntomas en reposo

**Tabla 2.** Clasificación funcional de Insuficiencia cardiaca de la New York Heart Association (NYHA).

El tratamiento descrito para la IC que podemos encontrar en las guías (Tabla 3),<sup>2</sup> nos ayuda a retrasar la evolución de la enfermedad y sobre todo a mejorar sus síntomas; pero no impide la progresión de la IC hasta una fase terminal, siendo ésta, como comentábamos, una patología con alta mortalidad.

La prevalencia de la IC ha aumentado, probablemente de forma secundaria al aumento en la supervivencia de eventos cardiovasculares como la cardiopatía isquémica, habiendo una disminución o estabilidad en la incidencia de la IC en los países desarrollados; esto sugiere que las personas que sufren IC viven durante más tiempo de forma sintomática.

El 90% de los pacientes que sufren Insuficiencia cardiaca crónica (ICC) avanzada infratratada tienen disnea, especialmente en los últimos 6 meses de vida, así como asociación de otros síntomas como dolor, ansiedad y depresión, que también deben ser tratados<sup>1</sup> y se ha visto que los síntomas físicos en pacientes con IC son el predictor más importante de la calidad de vida relacionada con la salud.<sup>3</sup>

	Dosis inicial (mg)	Dosis objetivo
<b>IECA</b>		
Captopril <sup>a</sup>	6,25/8 h	50/8 h
Enalapril	2,5/12 h	20/12 h
Lisinopril <sup>b</sup>	2,5-5,0/24 h	20-35/24 h
Ramipril	2,5/24 h	10/24 h
Trandolapril <sup>c</sup>	0,5/24 h	4/24 h
<b>Bloqueadores beta</b>		
Bisoprolol	1,25/24 h	10/24 h
Carvedilol	3,125/12 h	25/12 h
Succinato de metoprolol (CR/XL)	12,5-25/24 h	200/24 h
Nebivolol <sup>d</sup>	1,25/24 h	10/24 h
<b>ARA-II</b>		
Candesartán	4-8/24 h	32/24 h
Valsartán	40/12 h	160/12 h
Losartán <sup>e</sup>	50/24 h	150/24 h
<b>ARM</b>		
Eplerenona	25/24 h	50/24 h
Espironolactona	25/24 h	50/24 h
<b>INRA</b>		
Sacubitrilo/valsartán	49-51/12 h	97-103/12 h
<b>Bloqueadores del canal I<sub>v</sub></b>		
Ivabradina	5/12 h	7,5/12 h

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonista de mineralocorticoides; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidor de la neprilisina y el receptor de la angiotensina.

<sup>a</sup>Indica un IECA cuando la dosis objetivo se deriva de estudios tras infarto de miocardio.

<sup>b</sup>Indica fármacos cuyas dosis más altas han mostrado una reducción de morbilidad, comparadas con dosis más bajas, pero sin estudios controlados aleatorizados, por lo que se desconoce la dosis óptima.

<sup>c</sup>Indica un tratamiento del que no se ha demostrado que reduzca la mortalidad cardiovascular o por todas las causas de los pacientes con insuficiencia cardíaca ha demostrado no inferior a un tratamiento que sí la reduce).

<sup>d</sup>Se puede administrar una dosis máxima de 50 mg dos veces al día a pacientes con peso > 85 kg.

**Tabla 3.** Dosis de fármacos modificadores de la enfermedad basadas en la evidencia recabada en estudios clínicos aleatorizados clave sobre Insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (o tras infarto de miocardio)<sup>2</sup>

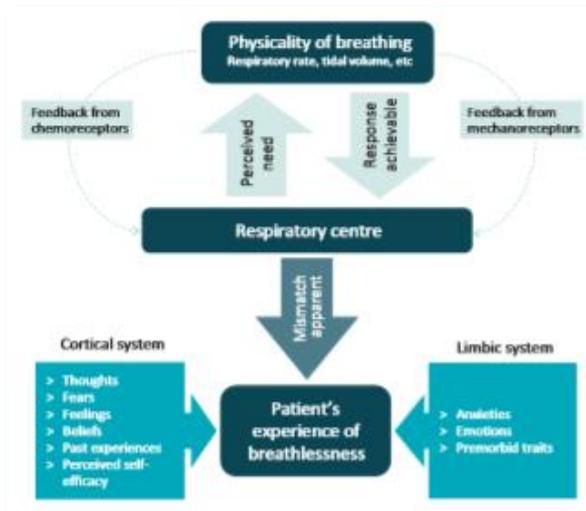
La disnea es un síntoma presente en gran parte de patologías en su fase más avanzada, teniendo una prevalencia en la Insuficiencia cardíaca del 88%.<sup>4,5</sup>

La falta de aire fue definida por la Sociedad Torácica Americana en 1999<sup>4,6</sup> como “una experiencia subjetiva de malestar respiratorio que consiste en sensaciones cualitativamente distintas que varían en intensidad. La experiencia deriva de múltiples interacciones fisiológicas, factores psicológicos, sociales y ambientales que pueden inducir secundariamente a respuestas fisiológicas y conductuales”.

Este síntoma aparece inicialmente con el esfuerzo y va aumentando de intensidad a medida que se cronifica la enfermedad, hasta presentarse ante mínimos esfuerzos o en reposo a pesar de llevar el tratamiento recomendado para la IC. En estos casos, se ha visto que el tratamiento convencional no reduce lo suficiente la sensación disneica, el sufrimiento del paciente ni su calidad de vida,<sup>7</sup> de modo que la IC es un síndrome que limita la vida e impacta profundamente en la funcionalidad y la calidad de vida de la persona que la sufre.<sup>8</sup> En este punto nos encontraríamos ante una disnea difícil; la guía de sedación paliativa de la Organización Médica Colegial (OMC) y la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) definen un síntoma difícil como: “síntoma que para su adecuado control precisa de una intervención terapéutica intensiva, más allá de los medios habituales, desde el punto de vista farmacológico, instrumental y/o psicológico.”<sup>9</sup>

Para ello, está indicado el tratamiento sintomático no farmacológico (grado de recomendación B) como las técnicas de relajación y el soporte psicosocial, así como otras relacionadas con aplicar aire fresco sobre la cara o la movilización de secreciones. En relación con el oxígeno existe cierta controversia, estando claramente indicado en pacientes con hipoxemia (grado de recomendación A).<sup>10</sup>

Se ha visto que la sensación de disnea aparece cuando el sistema cortical percibe que el sistema respiratorio no es capaz de cubrir los requerimientos del cuerpo, apareciendo en la persona la necesidad de sobrevivir<sup>4</sup> (Figura 1). Se ha objetivado en estudios de neuroimagen la activación de varias áreas del sistema límbico ante la situación de disnea (independientemente de la causa o del estímulo).<sup>11</sup> Ésta es una zona rica en receptores opioides, hecho que nos abre un campo para el uso de los fármacos opioides que podrían mejorar la disnea en insuficiencia cardíaca crónica.<sup>8,12,13,14</sup>



**Figura 1.** Mecanismo de disnea<sup>4</sup>

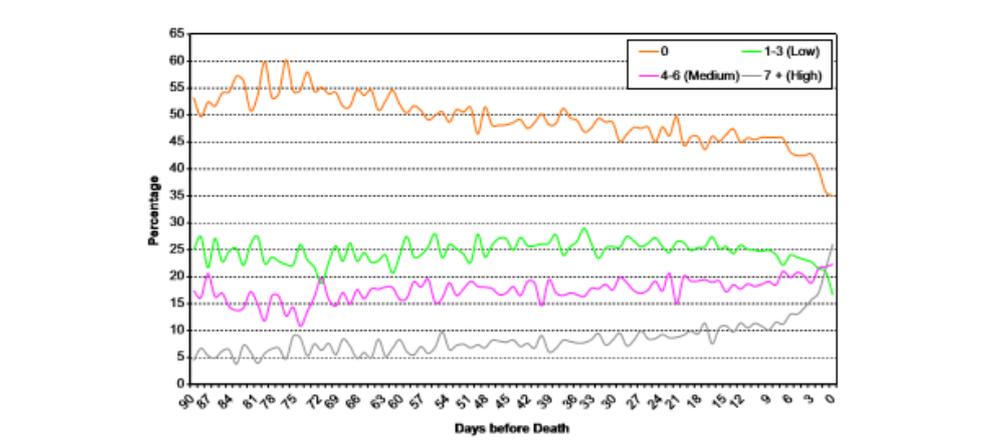
Así, los opioides son el grupo farmacológico de elección en el tratamiento farmacológico de la disnea como síntoma (grado de recomendación A). Las vías de elección son la oral o parenteral (especialmente subcutánea) y la dosis de inicio de morfina (fármaco de elección) es de 2,5-5 mg/4-6 horas. En caso de tratamiento previo con opioides incrementar un 50% la dosis.<sup>10</sup> (Tabla 4).

Los benzodiacepinas, en cambio, no están recomendadas para el tratamiento de la disnea, aunque pueden ser consideradas de forma adyuvante para tratar la ansiedad, en caso de refractariedad a los opioides o en fases muy avanzadas de la enfermedad (grado de recomendación B).<sup>10</sup>

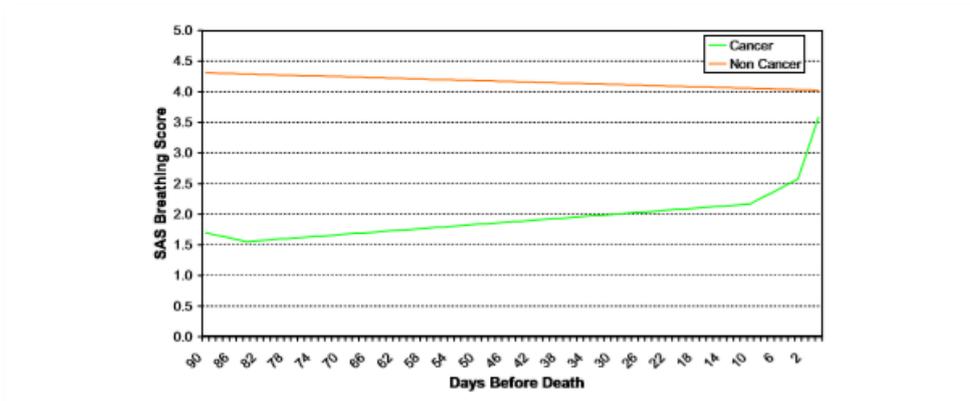
Dosificación opioides en la disnea	
<b>Dosis de inicio</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar con dosis de 2,5-5 mg/4-6 horas vía oral de sulfato o clorhidrato de morfina oral, individualizando en función de la fragilidad del paciente</li> <li>• Se realizarán incrementos cada 2-3 días según la formulación utilizada, del 30-50% de la dosis diaria, hasta el control de la disnea</li> <li>• En pacientes en tratamiento previo con opioides se incrementa un 50% la dosis diaria</li> </ul>	
<b>Dosis de rescate y tratamiento de las crisis</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizar opiáceos de liberación rápida, las dosis extras pueden ser del mismo opioide del tratamiento basal (generalmente equivalentes a un 10% de la dosis total diaria)</li> <li>• Las dosis extras de opioides deberían ser utilizadas, además, para evitar la aparición de crisis de disnea por el esfuerzo. Para ello, debe prescribirse su empleo de forma previa: 45-60 minutos si se usa morfina u oxiconona oral de liberación rápida o dosis extra de morfina subcutánea (sc) equivalente a un 50% de la dosis de morfina oral calculada para el rescate cada 4 horas</li> </ul>	
<b>Ataque de pánico respiratorio</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas no farmacológicas</li> <li>• Diazepam oral o sublingual: 2-10 mg</li> <li>• Sin uso previo de morfina: por vía sc 5 mg de morfina más 5 mg de midazolam, y aumentar según la respuesta</li> <li>• Con uso previo de morfina para el dolor: 5 mg de midazolam por vía sc y aumento del 50% de dosis de morfina</li> </ul>	

**Tabla 4.** Dosificación de opioides en la disnea<sup>15</sup>

En ocasiones, y a pesar de responder bien a opioides, la disnea se controla peor en fases avanzadas de ICC que en pacientes con enfermedad neoplásica.<sup>16</sup> Se ha visto que, en los últimos 90 días de vida, las intensidades de disnea son más elevadas en los últimos tramos de vida, especialmente en las últimas dos semanas (Figura 2) y que la intensidad es más elevada durante más tiempo en los pacientes no oncológicos con disnea (Figura 3).<sup>17</sup>



**Figura 2.** Percentage of people with no, mild or high dyspnea scores in a consecutive cohort of people referred to a community care service as death approaches (n: 5,862)<sup>17</sup>



**Figura 3.** Joinpoint regression model of mean Symptom Assessment Scale (SAS) score of breathlessness by cancer and noncancer diagnoses at the approach of death in a consecutive cohort of 5.862 community palliative care patients<sup>17</sup>

El impacto en la calidad de vida ha sido valorado observándose que los pacientes presentan una serie de vivencias negativas ante la presencia de disnea (Tabla 5), así como el efecto de la disnea sobre la capacidad de las actividades de la vida diaria (Tabla 6), haciendo que el paciente tenga que adaptarse a la disnea mediante varias conductas o estrategias (Tabla 7).<sup>18</sup>

	Not at all (%)	A little bit (%)	Quite a bit (%)	Very much (%)
Frightened	82 (56.9)	34 (23.6)	20 (13.9)	3 (2.1)
Panic	85 (59.0)	33 (22.9)	19 (13.2)	3 (2.1)
Anger	82 (56.9)	31 (21.5)	21 (14.6)	6 (4.2)
Fear	79 (54.9)	40 (27.8)	18 (12.5)	2 (1.4)
Lonely	101 (70.1)	26 (18.1)	10 (6.9)	3 (2.1)
Impending death	89 (61.8)	36 (25.0)	12 (8.3)	3 (2.1)
Claustrophobia	107 (74.3)	20 (13.9)	13 (9.0)	0 (0)
Loss of control	89 (61.8)	32 (22.2)	16 (11.1)	3 (2.1)
Tired	23 (16.0)	45 (31.3)	57 (39.6)	15 (10.4)
Exhaustion	45 (31.3)	39 (27.1)	43 (29.9)	13 (9.0)
Choking	103 (71.5)	24 (16.7)	9 (6.3)	2 (1.4)
Tightness	55 (38.2)	61 (42.4)	19 (13.2)	5 (3.5)
Suffocation	101 (70.1)	23 (16.0)	13 (9.0)	3 (2.1)

**Tabla 5.** Feelings as a result of breathlessness (n=144)<sup>18</sup>

	Applicable	Ratings			
		Not at all (%)	A little bit (%)	Quite a bit (%)	Very much (%)
Housework	n=95	23 (24.2)	42 (44.2)	25 (26.3)	5 (5.3)
Meal preparation	n=106	60 (56.6)	39 (36.8)	6 (5.7)	1 (0.9)
Answering the phone	n=132	94 (71.2)	29 (22.0)	7 (5.3)	2 (1.5)
Gardening	n=61	10 (16.4)	19 (31.1)	18 (29.5)	14 (23.0)
Shopping	n=109	37 (33.9)	47 (43.1)	17 (15.6)	8 (7.3)
Sexual relationship	n=48	15 (31.3)	15 (31.3)	13 (27.1)	5 (10.4)
Ability to fulfil usual role in the family	n=126	62 (49.2)	34 (27.0)	25 (19.8)	5 (4.0)
Driving	n=80	67 (83.8)	7 (8.8)	5 (6.3)	1 (1.3)
Work	n=25	5 (20.0)	10 (40.0)	8 (32.0)	2 (8.0)
Social life	n=103	47 (45.6)	41 (39.8)	13 (12.6)	2 (1.9)
Recreational activities	n=79	29 (36.7)	27 (34.2)	19 (24.1)	4 (5.1)

**Tabla 6.** Effects of breathlessness<sup>18</sup>

	Yes	How helpful			
		Not at all (%)	A little bit (%)	Quite a bit (%)	Very much (%)
Pacing	n=95	1 (1.0)	30 (31.3)	47 (49.0)	17 (17.7)
Slowing down	n=131	2 (1.5)	28 (21.2)	70 (53.0)	31 (23.5)
Resting	n=127	2 (1.6)	19 (14.8)	59 (46.1)	47 (36.7)
Visualization	n=26	0 (0)	13 (50.0)	11 (42.3)	2 (7.7)
Relaxation	n=71	1 (1.4)	19 (26.4)	39 (54.2)	12 (16.7)
Not overexerting	n=105	2 (1.9)	24 (22.2)	43 (39.8)	36 (33.3)
Massage	n=8	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (25.0)
Opening window	n=60	4 (6.7)	27 (45.0)	21 (35.0)	8 (13.3)
Using a fan	n=48	3 (6.3)	16 (33.3)	23 (47.9)	6 (12.5)
Not worrying about it	n=86	7 (8.0)	30 (34.5)	35 (40.2)	14 (16.1)
Positive thinking	n=112	7 (6.1)	32 (27.8)	37 (32.2)	36 (31.3)
Positioning	n=78	1 (1.3)	24 (30.4)	37 (46.8)	16 (20.3)
Breathing exercises	n=55	2 (3.6)	19 (34.5)	22 (40.0)	12 (21.8)

**Tabla 7.** Strategies adopted and how helpful they are<sup>18</sup>

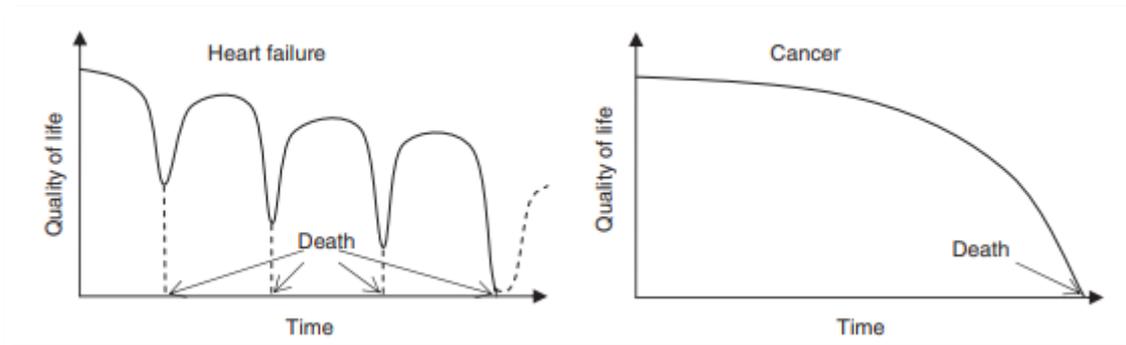
La IC será la causa de la muerte del paciente que la sufre a no ser que lo haga otra causa o descompensación aguda previamente y, aunque resulta complicado establecer un pronóstico exacto en relación con la evolución y el curso de la IC, se han descrito ratios de supervivencia correlacionados con la escala NYHA (Tabla 8).

NYHA	1-year survival rate
I	95%
II	80-90%
III	55-56%
IV	5-15%

**Tabla 8.** Ratio de supervivencia en un año de la ICC avanzada acorde a la escala NYHA<sup>1</sup>

Es por todo lo anterior, que la incorporación de la mirada paliativa desde fases precoces de la enfermedad se considera el mejor abordaje.<sup>19</sup> Ésta consiste en planificar con anterioridad los acontecimientos que puedan ir sucediendo y diseñar un plan de abordaje de la enfermedad. Se debe tener en cuenta el beneficio de los tratamientos que recibe el paciente,<sup>16</sup> sus síntomas, así como trabajar sobre la esferas social, espiritual y psicológica de la persona, así como de su familia y entorno. Esta intervención se ha visto que es mejor mediante una intervención multidisciplinar.<sup>7</sup>

La Figura 4 sugiere la necesidad de iniciar una atención paliativa de forma precoz, anticipándonos a los múltiples episodios de descompensación que puedan ir apareciendo durante la evolución de la enfermedad, hasta llegar a un momento en el que pueda no haber recuperación. Por lo tanto, es tan importante tratar los estos episodios como preparar al paciente y al entorno para la fase terminal y la muerte del paciente, causada por la propia enfermedad.



**Figura 4.** Comparación del curso de la enfermedad entre ICC avanzada y cáncer durante los últimos 6-12 meses de vida<sup>1</sup>

En el ámbito de la atención paliativa en relación con la IC se han realizado varios estudios, entre los que destaca el estudio PAL-HF,<sup>7</sup> donde se demuestran los beneficios de la intervención de una unidad de cuidados paliativos en la calidad de vida de los pacientes, así como en síntomas como la ansiedad, depresión y el bienestar espiritual mediante medidas basadas en el trabajo realizado por equipos multidisciplinares expertos en cuidados paliativos, junto con el manejo más actualizado de la IC, dirigidos a los aspectos físicos, psicológicos, sociales y espirituales de los pacientes.

Son menos los estudios en los que se analiza la relación con las medidas farmacológicas dentro del ámbito de la atención paliativa en IC. No se han obtenido resultados concluyentes a nivel de la efectividad, aunque los opioides parecían seguros.<sup>3</sup>

En relación con esto, encontramos varios ensayos clínicos en los que se realiza una intervención a pacientes con IC crónica con NYHA entre II-IV, generalmente III-IV, con FE > 40 o 45% sin enfermedad renal avanzada. En ellos se realiza una intervención cruzada, por obtención de pequeña muestra, en los que se compara el uso de opioides con placebo, en algunos la morfina y en otros morfina y oxicodona (en alguno también la dihidrocodeína en relación con la tolerancia al ejercicio físico).

Encontramos dos revisiones sistemáticas<sup>1,20</sup> en las que se concluye que existe evidencia de baja calidad que muestre un beneficio para el tratamiento de la disnea en IC con opioides, sin encontrar resultados que vayan en contra de su uso y, aunque solo hay resultados limitados, parece seguro administrar dosis

bajas de morfina o equivalente a 2.5-5mg 4 veces al día con titulación lenta hasta llegar a la dosis mínima eficaz para mejorar la disnea en estos pacientes, planteando una alternativa con 1-2mg de oxicodona en casos de función renal deteriorada. Concluyen también que hay que tratar de forma precoz y preventiva los posibles efectos adversos que puedan aparecer, especialmente para las náuseas y el estreñimiento.<sup>1, 21</sup> En relación con el fentanilo de liberación rápida no se han hecho estudios significativos, pero recomiendan plantearlo en caso de observación o sospecha de mejoría de la disnea en el tratamiento para el dolor irruptivo.

En relación con las benzodiazepinas nos plantean también la posibilidad de indicarlas en casos de asociación de ansiedad como causa añadida de la disnea a dosis de Lorazepam 0.23-1mg/24h. En todo caso, son fuertes las recomendaciones para realizar estudios aleatorizados controlados con una muestra mayor para poder generar una recomendación más fuerte,<sup>20</sup> así como seguir investigando para mejorar la calidad de vida en pacientes con ICC avanzada.<sup>1</sup>

En relación con la duración de los estudios, hacen una observación que puede llegar a los tres meses, pero tienden a administrar cada fármaco (estudios cruzados) durante 4 días, en alguno de ellos haciendo escoger a los pacientes con que brazo seguir durante el resto del tiempo de observación.<sup>14</sup> Por ese motivo, una de las recomendaciones es la de administrar el fármaco durante más tiempo (hasta 3 meses) para valorar si hay una mejoría con resultados significativos.<sup>22</sup>

Se ha escrito poco en relación con la indicación de opioides para el tratamiento de la disnea en pacientes con ICC avanzada y, los estudios realizados, han obtenido resultados débiles por pequeñas muestras de estudio.

La medida que se valora en estos estudios tras la administración de opioides es la disnea, pocos son los casos en los que se valora la calidad de vida<sup>14</sup> y sin obtener resultados significativos sobre ella. En los estudios con medidas no farmacológicas, en cambio, observamos una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes con IC, tras la aplicación de una atención paliativa<sup>7</sup>.

De forma que, se ha estudiado más sobre la calidad de vida mediante una atención paliativa no farmacológica en IC, sobre la mejoría de la disnea o sobre la respuesta al ejercicio con medidas farmacológicas, pero faltan datos sobre la

mejoría de la calidad de vida de los pacientes con IC en relación con las medidas paliativas farmacológicas.

La IC es una entidad patológica crónica de alta prevalencia en la población, en la que la disminución de la mortalidad por infarto agudo de miocardio y el aumento de la longevidad hacen aumentar los casos de IC. Por lo tanto, es muy habitual encontrarla en las consultas de Atención Primaria. Este proyecto se puede llevar a cabo en este ámbito donde atendemos a una gran cantidad de personas con ICC con criterios de enfermedad avanzada. El estudio nos puede ayudar a saber cómo tratamos y cómo deberíamos tratar la ICC en relación con los opioides.

Llama la atención la gran cantidad de artículos y de evidencia en relación con el tratamiento de la disnea en pacientes con enfermedad crónica avanzada oncológica o de origen respiratorio, y la poca bibliografía respecto al uso de opioides para la ICC avanzada. Esto puede deberse en parte a que, tanto en el ámbito profesional como en los pacientes, no interiorizamos que la IC es una patología que puede causar sufrimiento y que puede verse favorecida por unos cuidados paliativos, como en otras enfermedades.<sup>1</sup>

### **3. Pregunta de investigación:**

- ¿Mejora el uso de opioides la calidad de vida y la funcionalidad en el tratamiento de la disnea difícil en pacientes con ICC avanzada en AP?

### **4. Hipótesis:**

- El uso de opioides en Insuficiencia cardíaca avanzada, para el tratamiento de la disnea difícil, mejora el control de la calidad de vida y de la funcionalidad en pacientes con ICC avanzada en AP.

### **5. Objetivos:**

#### 4.1. General:

- 4.1.1. Determinar cómo influyen los opioides en el tratamiento de la disnea difícil sobre la calidad de vida y la funcionalidad en pacientes con ICC avanzada en AP.

#### 4.2. Específicos:

- 4.2.1. Comparar las descompensaciones (visitas de urgencias en domicilio a centro sanitario o ingresos) durante los tres meses anteriores al estudio y durante los 3 meses que dura el estudio.
- 4.2.2. Cuantificar la respuesta del tratamiento sobre el control de la disnea (escala mMRC) (Anexo 1).
- 4.2.3. Valorar la aparición de efectos secundarios de los opioides.

## 6. Metodología: Investigación cuantitativa:

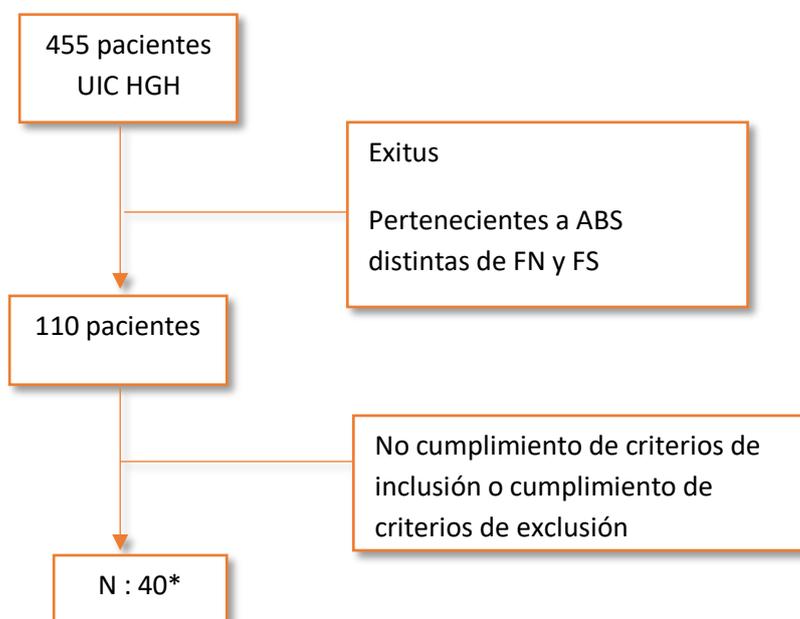
6.1. Diseño: Estudio no aleatorizado de tipo cuasiexperimental pre-post donde se comparará la calidad de vida y la funcionalidad en relación con la disnea entre la práctica terapéutica habitual y la práctica terapéutica habitual más el uso de opioides en pacientes con disnea difícil en ICC avanzada.

### 6.2. Ámbito:

6.2.1. Universo: Atención Primaria.

6.2.2. Población: Pacientes de las Áreas básicas de Salud (ABS) Florida Nord (FN) y Florida Sud (FS) de L'Hospitalet de Llobregat, que están en seguimiento por la Unidad de Insuficiencia Cardíaca (UIC) del Hospital General de l'Hospitalet (HGH).

6.2.3. Muestra: Pacientes con ICC avanzada (NYHA III-IV) con disnea difícil de las ABS FS y FN de L'Hospitalet de Llobregat, que están en seguimiento por la UIC del HGH y que no recibían tratamiento con opioides en el momento del estudio (Figura 5).



**Figura 5.** Diagrama de la muestra de nuestro estudio.

\*cálculo aproximado

### 6.3. Criterios de inclusión:

- 6.3.1. Disnea difícil, tal y como la definimos anteriormente, en pacientes con ICC avanzada NYHA III-IV.
- 6.3.2. Fracción de Eyección <45%.
- 6.3.3. Pacientes que tengan  $\geq 18$  años.
- 6.3.4. Pacientes pertenecientes a las ABS FN y FS de L'Hospitalet de Llobregat, que están en seguimiento por la UIC del HGH.
- 6.3.5. Pacientes con estabilidad de clase funcional de más de 1 mes.<sup>14</sup>
- 6.3.6. Pacientes con el tratamiento recomendado por las guías de IC sin modificaciones en las últimas 2 semanas.<sup>2, 14, 21</sup>
- 6.3.7. Pacientes con disnea según la escala mMRC  $\geq 2$ .<sup>21</sup>

### 6.4. Criterios de exclusión

- 6.4.1. Pacientes que rechacen participar.
- 6.4.2. Pacientes que reciban tratamiento con opioides, por cualquier causa.
- 6.4.3. Enfermedad oncológica asociada activa.
- 6.4.4. Intolerancia a los opioides.
- 6.4.5. Descompensación aguda de su enfermedad de base en el último mes.
- 6.4.6. Filtrado glomerular <30ml/min.<sup>21</sup>
- 6.4.7. Pacientes con deterioro cognitivo GDS  $\geq 4$ .
- 6.4.8. Pacientes en seguimiento por una unidad especializada en Atención Paliativa.

### 6.5. Definición de variables

- 6.5.1. Sociodemográficas.
  - 6.5.1.1. Sexo: Cualitativa nominal dicotómica.
  - 6.5.1.2. Edad: Cualitativa ordinal.
  - 6.5.1.3. Disposición de cuidador/a: Cualitativa nominal dicotómica.
  - 6.5.1.4. Hábito tabáquico: Cualitativa nominal dicotómica.

6.5.2. Relacionadas con la sintomatología del paciente:

- 6.5.2.1. Calidad de vida (escala KCCQ)<sup>7</sup>: Cualitativa ordinal (variable independiente).
- 6.5.2.2. Funcionalidad (escala PPS): Cualitativa ordinal (variable independiente).
- 6.5.2.3. Descompensaciones (en forma de visitas de urgencias i/o ingresos): Cuantitativa discreta.
- 6.5.2.4. Clasificación NYHA III – IV: Cualitativa nominal dicotómica.
- 6.5.2.5. Nivel de disnea mediante la escala mMRC: Cualitativa ordinal.
- 6.5.2.6. Asociación de otra patología causante de disnea (Ej. MPOC, Ansiedad): Cualitativa nominal.
- 6.5.2.7. Optimización del tratamiento de la IC en el contexto del paciente: Cualitativa nominal dicotómica.

6.5.3. Relacionadas con la intervención:

- 6.5.3.1. Dosis inicial de opioides: Cuantitativa continua.
- 6.5.3.2. Dosis final de opioides: Cuantitativa continua.
- 6.5.3.3. Número de cambios de dosis: Cuantitativa discreta.
- 6.5.3.4. Aparición de efectos adversos: Cualitativa nominal dicotómica.
- 6.5.3.5. Aparición de efectos adversos intolerables: Cualitativa nominal dicotómica.
- 6.5.3.6. Causas de abandono del estudio: Cualitativa nominal.
- 6.5.3.7. Casos éxitus durante el estudio: Cuantitativa discreta.

## 6.6. Intervención

Nuestra intervención tiene como objetivo valorar el efecto en la calidad de vida y la funcionalidad en pacientes con ICC avanzada mediante el uso de opioides como tratamiento sintomático de la disnea difícil. Para ello la muestra se recogerá de pacientes con ICC avanzada NYHA III-IV de las ABS FN y FS de l'Hospitalet de Llobregat en seguimiento en la UIC del HGH.

La intervención se realizará desde AP, donde se realizarán sesiones informativas y formativas a los 30 profesionales médicos de dichas ABS sobre el estudio y la intervención a realizar, así como sesiones recordatorias y una sesión informativa con profesionales de la UIC para informar sobre el estudio y facilitar la comunicación entre ambos servicios.

El reclutamiento de los pacientes y la entrega de la información y del consentimiento informado estará a cargo de los 30 profesionales referentes de los pacientes de ambas ABS. La intervención, en cambio, se hará de forma telefónica o presencial por la persona investigadora y dos médicos más (los tres serán profesionales de dichas ABS) y se validará la recogida de datos de los tres profesionales para homogeneizar la misma.

Antes de proceder a la revisión de las historias clínicas, se solicitará la valoración del diseño del estudio al CEIC del IDIAP Jordi Gol y en caso de aceptación se procederá al reclutamiento.

Nuestra muestra objetivo será aquella que tenga una disnea difícil, tal y como la hemos definido, a pesar de llevar el tratamiento optimizado durante más de dos semanas para la IC según las guías<sup>2,23</sup> y sin uso de opioides. Para ello, una vez aceptado el diseño por el comité de ética, se hará una revisión de todos los pacientes en seguimiento en la UIC de ambas áreas de salud con IC NYHA III-IV que realizará cada uno de sus médicos referentes, y una vez reclutados todos los pacientes con los criterios requeridos, les llamará su médico de referencia para informarles sobre el estudio y se hará la petición de inclusión en él. En caso de aceptación, se les entregará la hoja informativa (Anexo 4) y el consentimiento informado (Anexo 5) en la consulta o en su domicilio, en función de la funcionalidad del paciente.



\*Día 4 tras el inicio de opioides<sup>20, 24</sup>

\*\*Seguimiento las semanas 2, 4, 8 tras el inicio de los opioides<sup>21</sup>

\*\*\*A los tres meses tras el inicio del estudio

El 4º día de tratamiento se hará una entrevista; en la mayoría de los estudios revisados en los que se realiza una intervención con opioides para observar su efecto sobre la disnea en ICC, se administra el fármaco durante 4 días, por lo que haremos una valoración nosotros también en ese día,<sup>14,22,24</sup> aunque no será hasta la 2ª semana de tratamiento que volvamos a pasar las escalas debido a que en la escala KCCQ se evalúa la calidad de vida en relación con la IC en las dos semanas anteriores.

En las entrevistas informaremos a los pacientes e interrogaremos sobre los síntomas adversos que pueden ir apareciendo en relación con el tratamiento con opioides (Anexo 6), éstos se tratarán, pero en caso de ser intolerables o por

voluntad de los pacientes en cualquier momento del estudio, los pacientes podrán salir de él. Les informaremos de que pueden ponerse en contacto con nosotros ante la presencia de síntomas adversos o descompensaciones, por lo que no descartamos realizar otras entrevistas a las inicialmente establecidas, si fueran necesarias.

En relación con la variable de descompensaciones, recogeremos para el análisis las descompensaciones durante los 3 meses anteriores al inicio del estudio y durante los tres meses que dura el mismo, mediante revisión de la historia clínica de los pacientes por parte de sus médicos referentes.

Al finalizar el estudio, a las 12 semanas, se transferirá el seguimiento del paciente a sus profesionales de referencia.

Dada la envergadura del estudio planteado, el equipo investigador se plantea realizar una prueba piloto para ver la factibilidad de éste.

6.7. Métodos de medida y de evaluación: media, desviación estándar e intervalo de confianza (95%) con estimación de p.

6.8. Recogida de datos: Algunos de ellos se podrán recoger informáticamente por el/la técnico/a de salud y otros deberán ser recogidos de la historia clínica por los investigadores que formen parte del estudio y del área básica de salud del centro. En relación con la intervención, el primer contacto será a cargo de su médico de referencia donde se explicará el estudio (Anexo 4) y, en caso de aceptación, se solicitará el consentimiento informado (Anexo 5) y posteriormente se realizarán las escalas (Anexos 2 y 3) antes, durante y después del inicio del tratamiento con opioides. La extracción de datos y la posterior explotación de estos se realizarán mediante una base de datos anónima que garantice el derecho a la confidencialidad de cada paciente.

6.9. Análisis de datos: Se realizará en primer lugar el análisis descriptivo de las variables registradas. En las variables cuantitativas se utilizarán medidas de tendencia central, de dispersión y posición. Para las variables cualitativas, se calcularán las frecuencias relativas. Todos los datos se presentarán con sus intervalos de confianza para el 95% de seguridad

(IC 95%). Posteriormente se realizarán análisis bivariados y a continuación se procederá a realizar un análisis multivariante con el objetivo de determinar las variables explicativas relacionadas con la percepción de calidad de vida. Todos los contrastes se realizarán a nivel bilateral y se considerará significativo un valor de  $p$  inferior a 0,05. Todos los análisis se llevarán a cabo con el paquete estadístico SPSS versión 20.0.

## **7. Aspectos éticos:**

El estudio se realizará de acuerdo con la normativa legal vigente. La realización del presente estudio se someterá al CEIC del IDIAP.

Los datos de los participantes, clínicos o de cualquier otra naturaleza, que sean obtenidos a lo largo de la realización del estudio, se tratarán de forma confidencial y si fuera necesario serían codificados.

Los investigadores del estudio se comprometen a cumplir la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal. Sólo éstos, y los profesionales en quien deleguen, con el correspondiente compromiso de confidencialidad, tendrán acceso a la identidad y a los datos de los participantes y aseguran el anonimato de éstos.

Se trata de un estudio casi-experimental que comporta una intervención sobre las personas (pero es una intervención basada en la mejor evidencia científica disponible).

Por lo tanto, hay diversos aspectos éticos a tener presentes:

1. Aspectos relacionados con la confidencialidad: Los datos se obtendrán de las historias clínicas de los/las participantes por parte de un/a profesional con derecho a ellas, uno/a de los profesionales referentes y sometidos a la obligación de confidencialidad y secreto profesional.
2. Aspectos relacionados con la beneficencia/no maleficencia: Pese a que la intervención propuesta esté basada en la mejor evidencia científica disponible y suponga, a priori, una mejora en el manejo de la clínica de las personas, si se produjera algún efecto indeseable o problema relacionado con la medicación, se ofrecerá a la persona abandonar inmediatamente el estudio.
3. Aspectos relacionados con la autonomía: Siempre que sea posible, después de informar a la persona, se solicitará, la firma del consentimiento informado (Anexo 5) o, si no es posible (en caso de deterioro cognitivo leve que no incapacite) se informará y se solicitará, si procede, el consentimiento informado al cuidador o representante de la persona. (persona identificada como tal en el apartado correspondiente de la historia clínica electrónica).

En relación con la información relacionada con la recogida y custodia de los datos, el equipo investigador se compromete a hacer un uso responsable y éticamente impecable de los datos obtenidos.

Se ha establecido un procedimiento sistemático de recogida y registro de los datos del estudio basado en:

- La descripción detallada establecida del procedimiento de selección de los participantes en el estudio, la obtención de su consentimiento informado y su correspondiente registro, por parte de los investigadores/as asignados/as para tal efecto.
- La obligatoriedad de utilización de los documentos diseñados para la recogida de la información, por parte de los responsables del trabajo del campo que garantiza la homogeneidad en el proceso y la mayor exactitud y precisión posibles.

Los datos registrados serán tratados y firmados por la persona que las obtenga y se registrarán, así mismo, todas las incidencias y circunstancias no previstas que pudieran alterar la calidad y la integridad de la búsqueda para ser revisadas posteriormente y, convenientemente identificadas y resueltas.

El/la investigador/a principal mantendrá durante un mínimo de 5 años, a partir de la fecha de la última publicación en la literatura científica que haga referencia a los resultados del estudio, los registros y cuadernos de recogida de datos, así como los códigos de identificación de los participantes. Una vez terminada la custodia de los datos, se asegurará su destrucción. No está prevista actualmente la cesión a terceros de los datos generados por el estudio. En caso de que ésta se produjera, se asegurará siempre la confidencialidad de los datos.

Para la elaboración de este protocolo, se han seguido las recomendaciones aportadas por la IDIAP Jordi Gol en su página web: <https://www.idiapjgol.org/index.php/ca/assessorament/com-fer-un-protocol-de-recerca.html>. Está prevista la remisión de este protocolo para su aprobación por el CEIC de la IDIAP Jordi Gol.

Conforme todo lo que se ha explicado, se les solicitará a los pacientes su consentimiento informado, será evaluado por el CEIC y, además, las direcciones de AP y hospitalaria conocen y conceden la realización de este estudio.

La autora refiere no tener ningún conflicto de interés.

## 8. Cronograma:

Enero 2021	Diseño del protocolo
Febrero -Abril	Presentación del protocolo al equipo y al CEIC. Aprobación por parte del CEIC.
Abril	Reuniones informativas a los profesionales implicados y con la unidad hospitalaria
Mayo	Inicio del estudio
Junio- Noviembre	Reclutamiento y seguimiento de pacientes hasta los tres meses
Diciembre 2021- Enero 2022	Recopilar la información obtenida.
Febrero- Mayo	Análisis de datos
Junio	Presentación de resultados

## 9. Presupuesto:

Recursos	Precio (euros)	Tiempo estimado (18m)	Euros
<b>HUMANO</b>			
Investigadores (3)	13/h	20h al mes	4680
Estadístico	13/h	8.5h al mes	2000
<b>MATERIAL</b>			
Artículos	30	15 artículos	450
Papelería	100		100
<b>PUBLICACIONES</b>			
Congresos: Presentación de comunicación oral o póster			
Inscripción x3	400 x 3		1200
Hotel x3	70 x 3	3 días	630
Revistas: Publicación. Medicina Paliativa, Medicina interna, Medicina de Familia	1000		1000
Traducción			1000
TOTAL, en euros			11060

## **10. Limitaciones y dificultades del proyecto:**

Encontramos una alta susceptibilidad a sesgos, en especial los de selección y confusión. El mismo síntoma que elegimos es complejo de analizar al ser multifactorial y subjetivo.

En este estudio intervienen muchos profesionales que realizarán el reclutamiento y, además, nos podemos encontrar con el efecto Hawthorne, por nuestro propio seguimiento.

Otra limitación sería el no plantearnos utilizar otro opioide o hacer una rotación en caso de intolerancia al mismo, con las posibles pérdidas de pacientes que ello puede ocasionar; tampoco añadimos o modificamos benzodiazepinas ante la posible ansiedad que puedan presentar los pacientes durante el estudio.

Se trata de un estudio con pequeño tamaño muestral donde, además, al no elegir una muestra aleatoria se puede comprometer la validez externa y la aplicabilidad de algún resultado. En un estudio posterior nos podríamos plantear diseñar un multicéntrico y realizar un cálculo muestral adecuado con la complejidad que ello supone.

En relación con el contexto donde se realiza el estudio, debemos tener presente que el manejo de los pacientes en AP, como en otros ámbitos, se está resintiendo debido al contexto de la Pandemia por SARS-COV2, por lo que llevar a la práctica este estudio en este momento podría contaminar el mismo; se podría solucionar dejando pasar un tiempo, aunque no sabemos cuánto.

A nivel ético subsanamos posibles limitaciones debidas al intervencionismo mediante administración farmacológica con el consentimiento informado de los pacientes y la valoración por un comité de ética.

La falta de experiencia en investigación de la principal investigadora también puede ser una limitación en el estudio.

## **11. Relevancia e implicaciones del estudio:**

Este estudio puede aportar nueva información debido a la falta de bibliografía actual sobre el tema, con pocos estudios relacionados con el uso de opioides en ICC avanzada, especialmente en su uso en AP.

Es un estudio planteado para AP, por lo que puede tener una alta aplicabilidad en otros ámbitos en los que se valoren a pacientes no ingresados con seguimiento ambulatorio.

El hecho de hacer una intervención durante más tiempo que anteriores estudios, puede ayudar a obtener resultados significativos.

## **Conclusiones:**

Consideramos importante identificar la fase avanzada de la ICC, así como de otras enfermedades de órgano crónicas avanzadas con la necesidad implícita de aplicar una atención paliativa en ellas de forma precoz.

Una vez obtenidos los resultados podremos conocer los efectos de los opioides sobre la calidad de vida y la funcionalidad en el tratamiento de la disnea en ICC avanzada y esperamos demostrar que éstos mejoran con opioides mediante un estudio pre-post que nos permitirá obtener datos para realizar a posteriori un ensayo clínico multicéntrico.

Remarcamos que es factible hacer este estudio en Atención Primaria.

## 12. Bibliografía:

1. Hochgerner M, Fruhwald FM, Strohscheer I. Opioids for symptomatic therapy of dyspnoea in patients with advanced chronic heart failure - Is there evidence? *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2009;159(23–24): 577–82. PubMed PMID: 20151346.
2. Ponikowski TP, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol [Internet]* 2016 [consultado 2020 mayo 8];69(12):1167-1167. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.10.014>.
3. McIlvennan CK, Allen LA. Palliative care in patients with heart failure. *BMJ*. 2016;353: 1-13. PubMed PMID: 27079896.
4. Powell B. Managing breathlessness in advanced disease. *Clin Med*. 2016;14(3):308–311. PubMed PMID: 24889580.
5. Solano JP, 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(1):58-69. PubMed PMID: 16442483.
6. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American thoracic society statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):435–52. PubMed PMID: 22336677.
7. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauser KE, Fiuzat M, et al. Palliative Care in Heart Failure: The PAL-HF Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(3):331–41. Pub Med PMID: 28705314.
8. Goodlin SJ. Palliative Care in Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol [Internet]* 2009 [consultado 2020 abril 20];54(5):386–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.078>. PubMed: PMID: 19628112.
9. Organización Médica Colegial (OMC), Sociedad Española de Cuidados

Paliativos (SECPAL). Guía De Sedación Paliativa. 2013.

10. de Gispert Uriach B, Pigem Jubany E, Vilador Blasi M. Atención paliativa en la enfermedad terminal. AMF [Internet] 2013 [consultado 2020 agosto16];9(11):607–17. Disponible en: [https://amf-semfyc.com/web/article\\_ver.php?id=1204](https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=1204).
11. von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, Baumann HJ, Klose H, Dahme B, et al. Dyspnea and pain share emotion-related brain network. Neuroimage [Internet] 2009 [consultado 2020 abril 20];48(1):200–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.015>. PubMed PMID: 19527787.
12. Ward C. The Need for Palliative Care in the management of heart failure. Heart.2002;87(3):294–298. PubMed PMID: 11847180.
13. Oxberry SG, Johnson MJ. Review of the evidence for the management of dyspnoea in people with chronic heart failure. Curr Opin Support Palliat Care. 2008;2(2):84–8. PMID: 18685401.
14. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure - A pilot study. Eur J Heart Fail. 2002;4(6):753–6. PubMed PMID: 12453546.
15. López PV. Paliando lo paliable. Abordaje de síntomas. AMF [Internet] 2014 [consultado 2020 agosto16];10(5):248–60. Disponible en: [https://amf-semfyc.com/web/article\\_ver.php?id=1274](https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=1274).
16. Formiga F, Fariñas Balaguer O. Terminal heart failure: Continuous care is essential from the onset. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2019;54(1):2-4. PubMed PMID: 30392883.
17. Currow DC, Smith J, Davidson PM, Newton PJ, Agar MR, Abernethy AP. Do the Trajectories of Dyspnea Differ in Prevalence and Intensity By Diagnosis at the End of Life? A Consecutive Cohort Study. J Pain Symptom Manage [Internet] 2010 [consultado 2020 agosto16];39(4):680-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20413056/>. PubMed PMID: 20413056.

18. Yates P ZI. Update on complex nonpharmacological interventions for breathlessness. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012;6(2):144–52. PubMed PMID: 22469670.
19. Chuzi S, Pak ES, Desai AS, Schaefer KG WH. Role of Palliative Care in the Outpatient Management of the Chronic Heart Failure Patient. *Curr Hear Fail Rep [Internet]* 2019 [consultado 2020 abril 20];16(6):220–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31792699/>. PubMed PMID: 31792699
20. Delgado ML, Campos LR, Goyes AB, Cubillos AH, Arsanios DM, Ortíz JM, et al. Opioides para el manejo de la disnea en pacientes con insuficiencia cardiaca: Revisión sistemática de la literatura. *Rev. colomb. anestesiología*. 2019;47(1):49.
21. Johnson MJ, Cockayne S, Currow DC, Bell K, Hicks K, Fairhurst C, et al. Oral modified release morphine for breathlessness in chronic heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *ESC Hear Fail*. 2019;6(6):1149–60. PubMed PMID: 31389157.
22. 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(3):250–5. PubMed PMID: 23368980.
23. Juncadella García E, Vilardell Tarrés M. Trastornos cardiovasculares. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF, Gené Badia J, editores. *Atención Primaria. Problemas de salud en la consulta de Medicina de Familia*. 7ª edición. Barcelona: Elsevier; 2014.330-353.
24. 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):1006–12. PubMed PMID: 21712288.
25. Comín-Colet J, Garin O, Lupón J, Manito N, Crespo-Leiro MG, Gómez-Bueno M, et al. Validación de la versión española del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(1):51–8.
26. Anderson F, Downing M, Hill J. Palliative Performance Scale (PPS): A new tool. *J Palliat Care*.1996;12(1):5-11.

## 13. Anexos

### 13.1. Anexo 1. Escala de disnea modificada mMRC

Grado 0	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso.</li></ul>
Grado 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• El paciente refiere disnea al andar de prisa, en llano o al subir una pendiente poco pronunciada.</li></ul>
Grado 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• La disnea produce incapacidad de mantener el paso de otras personas de misma edad al caminar en llano o tiene que parar a descansar cuando camina en llano a su propio paso.</li></ul>
Grado 3	<ul style="list-style-type: none"><li>• La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o pocos minutos después de andar en llano.</li></ul>
Grado 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• La disnea impide al paciente salir de su casa o aparece con actividades que requieren poco esfuerzo como vestirse.</li></ul>

## 13.2. Anexo 2. Escala KCCQ validada al español

### *Cuestionario sobre la insuficiencia cardíaca (Kansas City)*

Las siguientes preguntas se refieren a la **insuficiencia cardíaca** y cómo puede afectar su vida. Por favor, lea y conteste las siguientes preguntas. No hay respuestas correctas ni incorrectas. Por favor, elija la respuesta que corresponda mejor a su situación.

1. La **insuficiencia cardíaca** afecta a las personas de diferentes maneras. Algunas sienten más la falta de aire mientras que otras sienten más la fatiga. Por favor, indique en qué medida la **insuficiencia cardíaca** (por ejemplo, falta de aire o fatiga) ha limitado su capacidad para realizar las siguientes actividades durante las últimas 2 semanas.

Por favor, marque con una **X** un cuadrado en cada línea

Actividad	Extremadamente limitado/a	Bastante limitado/a	Moderadamente limitado/a	Ligeramente limitado/a	Nada limitado/a	Limitado/a por otras razones o no realicé esta actividad
Vestirse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ducharse/bañarse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminar una cuadra en terreno plano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arreglar el jardín, hacer tareas domésticas o cargar las compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subir un piso por las escaleras sin detenerse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Correr o apresurarse (como para alcanzar el autobús)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. En comparación con hace 2 semanas, ¿han cambiado sus síntomas de **insuficiencia cardíaca** (por ejemplo, falta de aire, fatiga o hinchazón de los tobillos)?

Mis síntomas de **insuficiencia cardíaca** están...

Mucho peor	Algo peor	Sin cambios	Algo mejor	Mucho mejor	No tuve síntomas durante las últimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>					

3. Durante las últimas 2 semanas, ¿cuántas veces tuvo **hinchazón** de los pies, tobillos o piernas al despertarse en la mañana?

- |                          |   |                          |                             |                                |
|--------------------------|---|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Todas las mañanas        | 3 o más veces por semana pero no todos los días | 1-2 veces por semana     | Menos de una vez por semana | Nunca en las últimas 2 semanas |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>       |

4. Durante las últimas 2 semanas, ¿qué tanto le ha molestado la **hinchazón** de los pies, tobillos o piernas?

La hinchazón ha sido...

- |                               |                          |                              |                            |                          |                               |
|-------------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| <b>Extremadamente</b> molesta | <b>Bastante</b> molesta  | <b>Moderadamente</b> molesta | <b>Ligeramente</b> molesta | <b>Nada</b> molesta      | <b>No he tenido hinchazón</b> |
| <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>      |

5. Durante las últimas 2 semanas, en promedio, ¿cuántas veces la **fatiga** ha limitado su capacidad para hacer lo que desea?

- |                          |                          |                          |   |                          |                             |                                |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Todo el tiempo           | Varias veces al día      | Al menos una vez al día  | 3 o más veces por semana pero no todos los días | 1-2 veces por semana     | Menos de una vez por semana | Nunca en las últimas 2 semanas |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>       |

6. Durante las últimas 2 semanas, ¿qué tanto le ha molestado la **fatiga**?

La fatiga ha sido...

- |                               |                          |                              |                            |                          |                            |
|-------------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| <b>Extremadamente</b> molesta | <b>Bastante</b> molesta  | <b>Moderadamente</b> molesta | <b>Ligeramente</b> molesta | <b>Nada</b> molesta      | <b>No he tenido fatiga</b> |
| <input type="checkbox"/>      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   |

7. Durante las últimas 2 semanas, en promedio, ¿cuántas veces la **falta de aire** ha limitado su capacidad para hacer lo que desea?

- |                          |                          |                          |   |                          |                             |                                |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Todo el tiempo           | Varias veces al día      | Al menos una vez al día  | 3 o más veces por semana pero no todos los días | 1-2 veces por semana     | Menos de una vez por semana | Nunca en las últimas 2 semanas |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>       |

8. Durante las últimas 2 semanas, ¿qué tanto le ha molestado la **falta de aire**?

La falta de aire ha sido...

<b>Extremada- mente molesta</b>	<b>Bastante molesta</b>	<b>Moderada- mente molesta</b>	<b>Ligeramente molesta</b>	<b>Nada molesta</b>	<b>No he tenido falta de aire</b>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Durante las últimas 2 semanas, en promedio, ¿cuántas veces se ha visto obligado/a a dormir sentado/a en un sillón o apoyado/a en por lo menos 3 almohadas al sentir que le **falta el aire**?

Todas las noches	3 o más veces por semana pero no todas las noches	1-2 veces por semana	Menos de una vez por semana	Nunca en las últimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Los síntomas de **insuficiencia cardíaca** pueden empeorar por varias razones. ¿Qué tan seguro/a está de lo que debe hacer o a quién llamar si sus síntomas de **insuficiencia cardíaca** empeoran?

<b>Nada seguro/a</b>	<b>No muy seguro/a</b>	<b>Algo seguro/a</b>	<b>Bastante seguro/a</b>	<b>Completamente seguro/a</b>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. ¿Entiende bien lo que puede hacer para evitar que sus síntomas de **insuficiencia cardíaca** empeoren (por ejemplo, pesarse regularmente, seguir una dieta baja en sal, etc.)?

No entiendo nada	No entiendo muy bien	Entiendo algo	Entiendo bastante	Entiendo perfectamente
<input type="checkbox"/>				

12. Durante las últimas 2 semanas, ¿en qué medida la **insuficiencia cardíaca** ha limitado su capacidad para disfrutar de la vida?

<b>Extremadamente</b>	<b>Bastante</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Ligeramente</b>	<b>Para nada</b>
<input type="checkbox"/>				

13. Si tuviera que vivir el resto de su vida con **insuficiencia cardíaca** tal como la padece en este momento, ¿cómo se sentiría al respecto?

Completamente insatisfecho/a	Bastante insatisfecho/a	Algo satisfecho/a	Bastante satisfecho/a	Completamente satisfecho/a
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Durante las últimas 2 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido desanimado/a o deprimido/a debido a la **insuficiencia cardíaca**?

Me he sentido así <b>todo el tiempo</b>	Me he sentido así <b>la mayoría del tiempo</b>	Me he sentido así <b>a veces</b>	<b>Casi nunca</b> me he sentido así	<b>Nunca</b> me he sentido así
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. ¿Qué tanto afecta la **insuficiencia cardíaca** su estilo de vida? Por favor, indique en qué medida la **insuficiencia cardíaca** puede haber limitado su participación en las siguientes actividades durante las últimas 2 semanas.

Por favor, marque con una **X** un cuadrado en cada línea

Actividad	Extremadamente limitado/a	Bastante limitado/a	Moderadamente limitado/a	Ligeramente limitado/a	Nada limitado/a	Limitado/a por otras razones o no realicé esta actividad
Pasatiempos, actividades recreativas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trabajar o hacer tareas de la casa en general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ir a visitar a familiares o amigos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relaciones íntimas o sexuales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 13.3. Anexo 3. Escala PPS

%	Deambulaci3n	Evidencia enfermedad EE	Autocuidados	Ingesta	Conciencia
100	Libre	Normal. Sin EE	Completos	Normal	Alerta
90	Libre	Normal. Alguna EE	Completos	Normal	Alerta
80	Libre	Con esfuerzo. Alguna EE	Completos	Normal o reducida	Alerta
70	Reducida	Alguna EE	Completos	Normal o reducida	Alerta
60	Reducida	Imposible hacer hobbies, trabajo dom3stico. E manifiesta.	Ayuda ocasional	Normal o reducida	Alerta o confusi3n
50	Principalmente sentado/a o estirado/a	Imposible cualquier trabajo. E extensa.	Ayuda considerable	Normal o reducida	Alerta o confusi3n
40	Principalmente encamado/a	Igual	B3sicamente asistido/a	Normal o reducida	Alerta, somnolencia o confusi3n
30	Totalmente encamado/a	Igual	Completamente dependente	Reducida	Alerta, somnolencia o confusi3n
20	Totalmente encamado/a	Igual	Completamente dependente	Pequeños sorbos	Alerta, somnolencia o confusi3n
10	Totalmente encamado/a	Igual	Completamente dependente	Cuidados boca	Somnolencia o confusi3n
0	Fallecido/a				

Escala PPS<sup>26</sup>

#### **13.4. Anexo 4. Hoja de información al paciente**

*Indicación de opioides en el tratamiento de la disnea difícil en Insuficiencia cardíaca crónica avanzada en Atención Primaria e impacto sobre el paciente. OPI-ICPAL.*

El envejecimiento de la sociedad, junto con el aumento de la supervivencia de muchas de las enfermedades más prevalentes en la población, favorecen la aparición de otras siendo, la Insuficiencia cardíaca, una de ellas. Ésta es una patología crónica que puede requerir una atención especializada a lo largo de su evolución. Anticiparnos a esta situación y poder planificar el tratamiento y la atención más adecuados es un reto para los profesionales sanitarios y la mejor forma de atender a las personas que presentan esta enfermedad.

El equipo de Florida se plantea realizar un estudio que revisa el efecto sobre la calidad de vida y la funcionalidad de pacientes con Insuficiencia cardíaca crónica avanzada mediante el uso de opioides. La finalidad de este estudio es acercarnos a la mejoría de la calidad de vida y la funcionalidad de las personas que sufren esta enfermedad.

Usted cumple con los criterios para formar parte de este estudio, por lo que solicitamos su participación. Su participación es totalmente voluntaria. La decisión de participar o no, no va a afectar a la atención médica que usted pueda requerir. Su participación implica la administración de morfina a dosis bajas habituales; en caso de aparecer algún efecto adverso, así como cuando usted lo decida, puede salir voluntariamente del estudio. Su participación, además, implica la autorización a que sus profesionales de referencia revisen su historia.

No podemos garantizar que su participación en el estudio reporte algún beneficio directo para usted, pero sí que contribuirá a mejorar el conocimiento científico sobre el manejo de la cronicidad avanzada. La información obtenida para el estudio será totalmente confidencial y se utilizará exclusivamente para finalidades científicas.

El responsable de este estudio es la Dra. Clara Díaz San José. Para cualquier duda o aclaración que requiera en relación con este estudio puede contactar con ella en el teléfono 93.447.10.80. ¡Muchas gracias por su colaboración!

### 13.5. Anexo 5. Hoja de consentimiento informado

*Indicación de opioides en el tratamiento de la disnea difícil en Insuficiencia cardíaca crónica avanzada en Atención Primaria e impacto sobre el paciente. OPI-ICPAL.*

#### **Consentimiento Informado del paciente**

Yo, ( nombre y apellidos ) .....

declaro que,

- He sido informado oralmente del estudio
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He sido informado por (*nombre del investigador*) .....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- cuando quiera
- sin dar explicaciones
- sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Declaro haber sido informado de que mis datos serán tratados de conformidad con lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Y consiento que los datos clínicos referentes a mi enfermedad sean almacenados en un fichero automatizado, que podrá ser manejado exclusivamente para fines científicos.

Doy libremente mi conformidad para participar en el estudio.

.....  
(Fecha)

.....  
(firma del participante)

.....  
(Fecha)

.....  
(firma del investigador)

### 13.6. Anexo 6. Cuestionario para la detección de síntomas adversos secundarios a los opioides.

Dosis y posología de morfina: .....

#### Disnea

- Igual (respecto a antes de iniciar el opioide o respecto a dosis anterior)
- Mejor
- Peor
  
- 0: Ausencia
- 1: Leve
- 2: Moderada
- 3: Severa
- 4: Intolerable

#### Náuseas

- 0: Ausencia
- 1: Leves
- 2: Moderadas
- 3: Severas
- 4: Intolerables

#### Vómitos

- 0: Ausencia
- 1: Leve
- 2: Moderados
- 3: Severos
- 4: Intolerables

#### Estreñimiento

- 0: Ausencia
- 1: Leve
- 2: Moderado
- 3: Severo
- 4: Intolerable

#### Somnolencia

- 0: Ausencia
- 1: Leve
- 2: Moderada
- 3: Severa
- 4: Intolerable

#### Desorientación

- 0: Ausencia
- 1: Leve
- 2: Moderada
- 3: Severa
- 4: Intolerable

Escala creada Ad Hoc.