



Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario
Carrera de Especialización en Anestesiología

***La administración profiláctica de ondansetron previene
el prurito inducido por fentanilo intratecal***

Alumna : Antonilli, María Paula
Tutor: Valdés Rodríguez, Michael

Hospital Escuela Eva Perón .Granadero Baigorria.
Año 2016

Índice

| | |
|-----------------------------------|----|
| <i>Resumen</i> ----- | 3 |
| <i>Palabras claves</i> ----- | 4 |
| <i>Introducción</i> ----- | 5 |
| <i>Objetivos</i> ----- | 12 |
| <i>Materiales y métodos</i> ----- | 13 |
| <i>Resultados</i> ----- | 16 |
| <i>Discusión</i> ----- | 18 |
| <i>Conclusión</i> ----- | 21 |
| <i>Bibliografía</i> ----- | 22 |
| <i>Anexos</i> ----- | 25 |

RESUMEN

Introducción: La adición de opiodes neuroaxiales a los anestésicos locales mejoran la calidad y el éxito de la anestesia. Sin embargo, la incidencia de prurito inducida por los mismos, varía entre 30% y 100%, siendo el efecto secundario más frecuente, pudiendo disminuir la satisfacción del paciente, retrasar el alta de cuidados postanestésicos y aumentar los costos institucionales. Aunque esta es causada por mecanismos complejos aun no aclarados se cree que el mecanismo central está relacionado con la dispersión cefálica de la droga en el líquido cefalorraquídeo y su acción sobre el asta dorsal y el núcleo del trigémino en la medula espinal. El tratamiento del prurito inducido por opiodes neuroaxiales sigue siendo un reto, a menudo una vez establecido, es difícil de tratar y refractario a los tratamientos antipruriginosos convencionales. Actualmente los antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT₃, representan un especial interés ya que carecen de efectos sedantes, no revierten el efecto analgésico de los opiodes y tienen un perfil de baja toxicidad. Existen estudios contradictorios acerca de la eficacia del ondansetron profiláctico en la reducción de la incidencia del prurito inducido por opiodes neuroaxiales y particularmente son pocos los que evalúen los producidos por fentanilo intratecal.

Objetivo: Determinar si la administración de ondansetron en el preoperatorio previene la incidencia de prurito inducido por fentanilo intratecal.

Materiales y Métodos: Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego en donde se incluyeron 60 pacientes ASA I y II programados para cirugía electiva con fentanilo intratecal. Los tratamientos fueron asignados al azar; grupo O recibió ondansetron 4 mg. e.v., grupo P recibió placebo: solución fisiológica 0,9% 2 ml., 10 minutos antes de la anestesia raquídea. Se evaluaron la presencia, intensidad, localización y duración del prurito a los 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60 minutos posteriores a la anestesia espinal.

Resultados: La incidencia de prurito en el grupo control fue de 41% y en el grupo de ondansetron fue de 3%, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre los mismos. No se encontraron resultados significativos al analizar la asociación entre la presencia de prurito y el sexo, la edad y el uso de midazolam. En todos los casos el prurito fue de Grado 1 o leve, escala numérica entre 2 y 4, localizándose en cara predominantemente nariz y ojos. El prurito comenzó a los 30 minutos en el 17% y a los 60 min en el 14% de los pacientes del grupo control, en el único paciente del grupo ondansetron se presentó a los 60 minutos. Su duración no fue mayor de 30 minutos. Ninguno de los pacientes requirió tratamiento con propofol.

Conclusión: La administración profiláctica de 4 mg. de ondansetron e.v. disminuye la incidencia del prurito inducido por fentanilo intratecal , con respecto al placebo, en la población quirúrgica estudiada.

PALABRAS CLAVES

Fentanilo intratecal. Prurito. Ondansetron

INTRODUCCION

Los opiodes con frecuencia se añaden a anestésicos locales para la anestesia neuroaxial , ya que reducen el tiempo de inicio del bloqueo espinal y mejoran la calidad de la analgesia intra y postoperatoria. (1, 2) Por otra parte disminuyen la dosis del anestésico local, lo cual limita las repercusiones hemodinámicas y acorta el tiempo de recuperación. (1) Sin embargo, el prurito es un efecto secundario no deseado de la administración intratecal de opiodes que puede disminuir la satisfacción del paciente con la anestesia, retrasar el alta de cuidados postanestésicos y aumentar los costos institucionales. (1)

El prurito es una sensación subjetiva, desagradable, irritante, localizada o generalizada de la piel, mucosas o conjuntivas, en la cual se intenta instintivamente rascarse o frotarse, para aliviar el síntoma. (3,4,5). El prurito es una sensación perturbadora (sensación), y el rascado es la respuesta (acción). (5)

Es común en pacientes con enfermedades sistémicas o como marcador de estas y puede afectar la calidad de vida del paciente (4). En un estudio observacional, transversal, donde se realizaron pre-encuestas a pacientes ingresados a un hospital de tercer nivel, para identificar quienes tenían prurito (7), se registraron de acuerdo a su etiología que el 67, 2% estaba relacionado a enfermedad de base (hepatopatía, nefropatía, endocrinopatía como diabetes mellitus) 14,8% a enfermedad dermatológica, 3,3% a fármacos (4,5) 9,8 % idiopático y 4,9% a otras causas. En este estudio las mujeres presentaron más prurito que los hombres. (4)

La incidencia de prurito inducida por opiodes neuroaxiales, varía entre 30% y 100%, (1,5,6,7,8) haciendo de este , el efecto secundario más frecuente. Otros estudios reportan una incidencia que oscila entre el 57% al 95%. (2, 9,10,11)

El prurito causado por opiodes se desarrolla poco después de la analgesia y la prevalencia, el tiempo de aparición, duración y gravedad depende del tipo de droga, la ruta de administración y la dosis de opiodes utilizados. (3). Los síntomas típicamente empiezan en el tronco, nariz, alrededor de ojos y es usualmente localizado en áreas faciales inervadas por el nervio trigémino.(7)

La administración intratecal de opiodes llega a concentraciones máximas en el líquido cefalorraquídeo casi inmediatamente en comparación con la administración epidural. (3,7). El espacio epidural contiene un plexo venoso extenso que ayuda a la reabsorción vascular de opiodes administrados por esta vía. Por lo tanto, el prurito es más frecuente e intenso en la administración intratecal que peridural. (3)

En referencia al tipo de opioide, el prurito inducido por la morfina intratecal se produce a menudo 3 o 7 hs después de su inyección. Los síntomas difunden rostralmente, desde el sitio de administración al tronco, luego a regiones faciales. El prurito es de larga duración y difícil de tratar. (9) Los opiodes liposolubles, como el fentanilo y sufentanilo generan un prurito de corta duración. El uso de la dosis mínima efectiva de tales opiodes y la adición de anestésicos locales parecen disminuir la prevalencia y la gravedad del prurito. (3,7) Sin embargo la adición de dosis de fentanilo intratecal (10-25mcg) a los anestésicos locales durante la anestesia espinal, ha reportado prurito en 60%-100% de los pacientes (2)

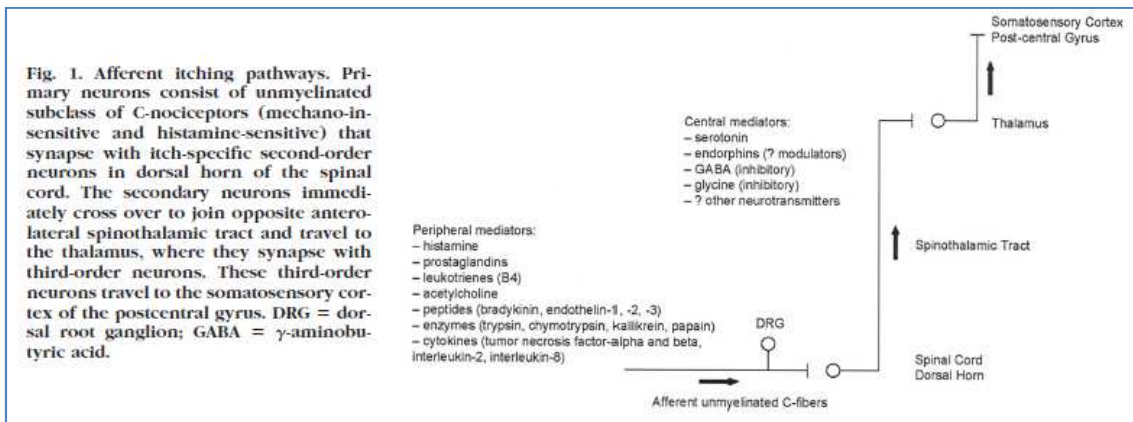
El prurito puede comenzar tan pronto como 30 min después de la administración de fentanilo intratecal. En un estudio realizado por Gurkan y col. (2) la mayoría de los pacientes que desarrollaron prurito lo hicieron dentro de los 30 minutos de la inyección intratecal, con una incidencia de prurito de 68%. Además se ha reportado, que había una relación dosis respuesta entre las dosis de fentanilo y la incidencia de prurito. La administración de 25 mcg. de fentanilo intratecal puede resultar en hasta un 100% de incidencia de prurito.(2)

La incidencia de prurito inducido por opiodes varia ampliamente según el tipo de cirugía se ha publicado un 30%-60% después de la cirugía ortopédica con morfina intratecal y un 60%-100% en mujeres embarazadas(3,7), estas pacientes parecen ser más susceptibles al prurito inducido por opiodes neuroaxiales probablemente debido a la interacción de los estrógenos con los receptores opiodes.(3). La incidencia del prurito es del 83% en las pacientes embarazadas y del 69% en pacientes no embarazadas, incluyendo hombres y mujeres según Bonnet.(8)

El prurito postoperatorio después de opiodes neuroaxiales es causado por varios mecanismos complejos. (5) Pero el mecanismo exacto del prurito inducido por opiodes neuroaxiales no está claro, se ha postulado que no se puede explicar por un solo mecanismo todos los casos de aparición de este efecto. (7)

En el pasado se consideró únicamente desde el punto de vista neurofisiológico como una submodalidad del dolor. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que el dolor y el prurito son sensaciones transmitidas a través de diferentes poblaciones de neuronas sensoriales primarias. Una subclase de nociceptores C, que son mecano-insensible e histamina-sensibles, transmiten el prurito. Estas fibras que se originan en la piel y en la unión de la dermis con la epidermis, tienen axones finos pero una extensa ramificación terminal. Estas fibras C no mielinizadas transmiten los impulsos del prurito al asta dorsal de la médula espinal homolateral, donde hacen sinapsis con neuronas secundaria específicas del prurito. Estas neuronas secundarias cruzan inmediatamente hacia el

tracto espinotalámico anterolateral , al tálamo y luego a la corteza somatosensorial de la circunvolución postcentral.(5) (fig. 1)



Las fibras C que median el prurito tienen velocidades extremadamente bajas de conducción (media 0,5 m / s), aproximadamente la mitad de la de los nociceptores mecánicos y térmicos ,además presentan campos receptores aproximadamente tres veces más grandes (hasta 85 mm de diámetro). Cuando la histamina induce prurito, se activa la corteza cingulada anterior, por lo tanto los aspectos sensoriales y emocionales del prurito y el área motora suplementaria. Esta última se cree que participa en la preparación de la respuesta de rascado. Aunque la sensación de prurito parece ser transmitida por un subconjunto de las fibras C, que como se ha descrito anteriormente, son diferentes de las involucrados en la transmisión del dolor, el aumento de la evidencia apoya una interrelación entre estas dos sensaciones. Los estímulos dolorosos térmicos, mecánicos o químicos, puede inhibir el prurito y la inhibición del dolor puede aumentarlo. Además, se ha demostrado que las fibras nerviosas mecano-insensible, histamina-sensible (receptores del prurito) son "selectivos", pero no "específica" para las sustancias pruritogénicas. La potencia pruriginosa de un mediador aumenta con su capacidad para activar estas fibras, pero disminuye con la activación de las fibras mecano-sensible, histamina-insensible. Una hipótesis interesante es que hay dos tipos de neuronas aferentes primarias histamina-sensible: Un tipo aumenta el prurito, mientras que el otro se atenúa. (5).

Varias sustancias han sido identificadas como mediadores del prurito, como la histamina, prostaglandina, serotonina entre otras (fig. 1) que pueden estimular las fibras nerviosas mecano-insensible, histamina-sensibles implicadas en la transmisión prurito. (5) Dentro de ellas la serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) es un importante neurotransmisor implicado en una amplia gama de procesos neuromoduladores en el sistema

nervioso central actuando sobre un número de isoformas del receptor 5-HT, especialmente el 5-HT₃, involucrado en la generación o sensación de prurito. (5)

El prurito inducido por opioides es producido por una estimulación química, causada por la administración sistémica o neuroaxial del mismo. Tanto los opiáceos sistémicos como los regionales pueden causar prurito por sus acciones sobre los receptores del SNC. (5)

Sistémico. La histamina es un mediador clave producida por los opioides administrados sistémicamente, morfina, codeína, y meperidina pueden causar una liberación no inmunológica de histamina de los mastocitos en el tejido. Los antagonistas de los receptores de opiodes disminuyen experimentalmente el prurito inducido por la liberación de histamina de la piel. Por lo tanto, receptores opioides cutáneos pueden estar implicadas en la sensación de prurito. Otros mediadores (incluyendo interleucina 1 y la sustancia P) también puede causar prurito mediante la liberación de histamina de los mastocitos en la piel. En la periferia, agonistas opiáceos como la morfina y la metadona (pero no fentanilo o oximorfona) causan prurito local y una típica respuesta con habón y eritema. Esta respuesta intradérmica a la morfina se reduce con antihistamínicos H₁ pero no con la naloxona, lo que indica que la liberación de histamina por la inyección intradérmica de opiáceos no está mediada por receptores opiodes (5,6). La histamina actúa directamente sobre los receptores H₁ de las terminaciones nerviosas libres no mielinizada de la epidermis (comezón-selectiva). Además, la serotonina pueden causar picazón, actuando directamente sobre los receptores de serotonina periféricos. (5)

Neuroaxial. Los receptores opioides de las neuronas superficiales y profundas del asta dorsal pueden estar implicados en la señalización la sensación de prurito. La facilitación de las respuestas neuronales superficiales a la histamina mediante la aplicación de bajas concentraciones de morfina por vía intratecal junto con la inhibición de las neuronas del asta dorsal profunda podría ser la base del prurito, que a menudo se observa. El mecanismo central del prurito inducido por opiodes neuroaxiales puede estar relacionado con la dispersión cefálica de la droga en el líquido cefalorraquídeo (5,12) y su acción sobre el asta dorsal medular y el núcleo trigeminal en los medula. Por lo tanto, los opioides que no causan liberación de histamina pueden causar prurito por este mecanismo. Los opioides actúan también en áreas del cerebro (probablemente médula oblonga) para causar prurito (5,6) y en otras partes, probablemente en el cerebro medio, para reducirlo. (5,12) El prurito puede estar relacionados con los opioides que actúan como antagonistas de los neurotransmisores inhibitorios centrales (ácido gamma aminobutírico [GABA] y glicina). (5,6) Así como también sobre su acción sobre los receptores centrales 5-HT₃. Una alta densidad de receptores de serotonina subtipo 3 (5-HT₃) y

receptores opioides μ , están presentes en las capas superficiales del asta dorsal y en el núcleo del nervio trigémino en la medula (3,5,6,7) . Este núcleo situado superficialmente en la medula, es un centro integrador de la información sensorial de la cara y una zona conocida como “centro comezón, picazón, picor”. La migración cefálica de los opioides neuroaxiales hacia este “centro de picor” y la activación de los receptores 5-HT₃ por opioides o por estrógenos circulantes en embarazadas, puede desempeñar un papel en la generación de prurito inducido por opioides neuroaxiales (3,7), que por lo general se localiza en cara , cuello, o tórax superior. (3) La división oftálmica del núcleo sensorial espinal del nervio trigémino es mas inferior, esto apoya la observación de que el prurito secundario a la administración de opioides neuroaxiales es típicamente localizado en la nariz y parte superior de la cara. (7) En su publicación Fan y col. informaron que la morfina puede activar los receptores de serotonina tipo 3 por un mecanismo independiente de los receptores opioides , produciendo su estimulación directa. Esto también es compatible con la observación clínica de que el prurito se produce con un patrón ascendente. (2,9)

Además, la sustancia P es un importante mediador neurológico central que ayuda a modular el prurito y el dolor, a pesar de ser un liberador de histamina periférica. La sustancia P está presente en las fibras C de los ganglios de la raíz dorsal, en la sustancia gelatinosa la médula espinal y el cerebro (núcleos trigémino, amigdalino y preóptico). (5)

Los opioides pueden inducir prurito en el nivel espinal por las neuronas secundarias “picazón selectivo” en la lamina I de las vías espino talámico del asta dorsal. Las neuronas de nocicepción específica del asta dorsal inhiben estas neuronas espinales del prurito. Si esta inhibición es debilitada por los opioides, la desinhibición de las neuronas picazón se activara y mediará el prurito , sin estimulación de aferencia primaria del nervio periférico. El desencadenamiento espinal del prurito se observa, en particular, por la activación de receptores opioides μ (MOR) a pesar de que receptores opioides kappa (KOR) supriman el mismo. (7)

En resumen, los mecanismos postulados incluyen la presencia de un “centro picazón” en el sistema nervioso central (SNC), activación del asta dorsal medular , antagonismo de transmisores inhibitorios, modulación de la vía serotoninérgica o receptores 5-HT₃, entre otros. (3,5,7)

El tratamiento del prurito inducido por opioides neuroaxiales sigue siendo un reto. A menudo es difícil de tratar y refractario a los tratamiento antipruriginosos convencionales. Las terapias farmacológicas que se han estudiado incluyen antihistamínicos, antagonistas opiáceos, propofol, antiinflamatorios no esteroideos, droperidol y antagonistas de receptores 5-HT₃. (3,7)

Debido a que los opioides por vía intratecal o epidural no producen prurito por la liberación de histamina, bloqueadores H1 (por ejemplo, difenhidramina) tiene poco efecto sobre el prurito inducida centralmente. (5, 6) Sin embargo, la difenhidramina puede producir una efecto sedante, lo que podría ser útil.(5)

La naloxona, clásico antagonista de los receptores mu, también es eficaz en la prevención o tratamiento del prurito. Sin embargo, a dosis altas, puede incluso revertir el efecto analgésico del opioide. La nalbufina, agonista-antagonista mu, también se ha utilizado, pero se ha asociado con somnolencia. (5,6)

Por lo tanto, los medicamentos que pueden disminuir la picazón sin afectar los receptor mu, han sido objeto de múltiples investigaciones. (5)

El propofol, deprime la transmisión del asta posterior de la médula espinal, lo cual puede reducir el prurito (5). Dosis de 10 mg ev. son efectivos en la prevención y tratamiento.(9); Aunque algunos ensayos arrojaron resultados mixtos.(5,6)

El droperidol, un antagonista del receptor D2 de dopamina, se ha utilizado para disminuir los efectos secundarios excitadores de opioides intratecales. También es un antagonista débil de receptores de serotonina, pero su aplicación es controvertida debido a que la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. recientemente ha publicado una advertencia sobre la producción de arritmias cardíacas. (5)

Los antagonistas de los receptores 5-HT3 representan un especial interés ya que carecen de efectos sedantes, no revierte el efecto analgésico de los opioides y tienen un perfil de baja toxicidad para el paciente (1,10)

El ondansetron, antagonista selectivo de los receptores serotoninérgicos tipo 3 (5-HT3), se utiliza a menudo para el tratamiento de náuseas y vómitos de pacientes sometidos a quimioterapia o anestesia general (2). También se ha visto evidencia clínica de su efecto antipruriginoso en pacientes con insuficiencia renal o ictericia colestática.(2)

Varios investigadores examinaron si el ondansetron es eficaz contra el prurito inducido por opioides, con resultados mixtos.(5) Borgeat y Stirnemann, en un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, demostró que el ondansetron es eficaz en el tratamiento del prurito inducido por morfina neuroaxial.(9,5) Yeh y col (9) demostraron que el tratamiento con ondansetron profiláctico reduce significativamente la incidencia de prurito inducido por morfina intratecal en pacientes sometidas a cesárea. Una revisión sistemática de 15 ensayos controlados aleatorizados, indico que el tratamiento profiláctico con una sola inyección endovenosa (e.v.) en bolo de un antagonista de los receptores 5 HT3 pueden proporcionar una disminución significativa en la incidencia y puntuación de la intensidad del prurito después de la administración de opioides neuroaxiales, en particular cuando se utiliza morfina.(8) En otro estudio, donde se comparo la eficacia

de tabletas de desintegración oral ondansetron (ODT) 8mg, ondansetron e.v. 4mg y placebo para la prevención del prurito, náuseas y vómitos inducido por morfina intratecal en varones jóvenes sanos sometidos a cirugías electivas menores, se obtuvo como resultado una incidencia de prurito de 56% para ODT y de 66% para el grupo e.v. que fueron significativamente diferentes a la del grupo placebo de 86%. (10)

Son pocos los estudios que evalúen la eficacia del tratamiento con ondansetron profiláctico para el prurito inducido por fentanilo intratecal, droga que se prefiere debido a tener efectos secundarios menos pronunciados que la morfina intratecal. Gurkan y Toker (2) han demostrado que ondansetron reduce la incidencia de prurito inducido por fentanilo intratecal. Sin embargo, Yazigi y col.(13) encontraron que el ondansetron no redujo el prurito inducido por opioides intratecales (morfina-sufentanilo) después de la cesárea. Es posible que el ondansetron no pueda llegar a receptores de serotonina antes que el sufentanilo compuesto altamente lipofílico.(5,13) En coincidencia con el autor anterior, un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios (1) evaluó la eficacia de ondansetron profiláctico sobre el prurito asociado con fentanilo o sufentanilo intratecal concluyó, que el ondansetron no reduce la incidencia de prurito, pero puede reducir la necesidad de tratamiento de rescate para el prurito, sobre todo en subgrupos específicos.

Dentro de los efectos adversos del ondansetron el más común, generalmente reportado es el dolor de cabeza. Otros son mareo, debilidad, aumento de la frecuencia cardiaca, disminución de la frecuencia urinaria, constipación, síntomas extrapiramidales. En distintos estudios, los pacientes no desarrollaron dolor de cabeza, arritmias cardiacas, signos extrapiramidales ni hipoxemia (9,10).

Por lo tanto y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, existen estudios contradictorios acerca de la eficacia del ondansetron profiláctico en la reducción de la incidencia del prurito inducido por opioides neuroaxiales y particularmente son pocos los que evalúen los producidos por fentanilo intratecal.

Se propone que la administración de ondansetron profiláctico puede prevenir la aparición de prurito cuando se utiliza en pacientes que reciben fentanilo intratecal en comparación con placebo.

OBJETIVOS

General:

Determinar si la administración de ondansetron ejerce una acción preventiva del prurito generado por la utilización de fentanilo intratecal en anestesia espinal.

Específicos:

Cuantificar la presencia, intensidad y localización del prurito.

Conocer las reacciones adversas del ondansetron.

Evaluar la necesidad de tratamiento de rescate del prurito.

Evaluar los parámetros hemodinámicos.

MATERIALES Y METODOS

Con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital Escuela Eva Perón de Granadero Baigorria y la obtención del consentimiento informado de todos los pacientes antes de ser incluidos en el estudio, se llevo a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, entre los meses de enero y abril del 2016. Se incluyeron 60 pacientes que fueran intervenidos quirúrgicamente en forma programada bajo anestesia espinal. Los grupos fueron asignados al azar mediante el uso de sobres sellados, en grupos O: recibió ondansetron y grupo P: recibió placebo.

Criterios de Inclusión

- Ambos sexos
- Edad entre 18 y 70 años
- ASA I-II
- Pacientes sometidos a anestesia intratecal con fentanilo, para cirugía programada
- Aceptación del consentimiento informado

Criterios de Exclusión:

- Antecedente de alergia a alguno de los fármacos utilizados en el estudio
- Contraindicación para anestesia intratecal
- Embarazo
- Antecedentes o enfermedades asociadas a prurito ej: colestásis

El estudio se realizó en el Servicio de Anestesia de Hospital Escuela Eva Perón, Unidad Académica de la Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología, Facultad de Ciencias Médica Universidad Nacional de Rosario.

Técnica anestésica:

En la sala preanestésica se colocó un acceso venoso periférico abocath n° 18, a través del cual se prehidrato con 500ml de solución fisiológica Cl Na 0,9% continuando con una infusión de mantenimiento de 4 ml/Kg/h y los siguientes fármacos utilizados rutinariamente para analgesia preventiva multimodal y profilaxis antibiótica: Diclofenac 75 mg, Dexametasona 8mg,

Metoclopramida 10 mg, Ranitidina 50 mg y Cefalotina 1 gr. Se registraron datos antropométricos como: sexo, edad, peso, talla y clasificación Estado Físico ASA.

Al llegar a la sala de operaciones los pacientes se monitorizaron con saturación de oxígeno, presión arterial no invasiva, electrocardiografía (monitor multiparamétrico Mindray® PM 9000 -Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics CO., LTD- según normas IRAM de la FAAAR) y les fue colocada una cánula nasal con oxígeno a 2 l/min.

Los pacientes pertenecientes al Grupo P (grupo placebo) recibieron 2 ml de solución fisiológica al 0,9% e.v. y los pacientes del Grupo O (grupo ondansetron) recibieron 2 ml de ondansetron Espasevit®: 4mg e.v.

Los fármacos utilizados fueron provistos por la farmacia del hospital, pertenecientes al mismo lote y fabricante para toda la población en estudio.

Tanto los pacientes como los anestesiólogos que realizaron la anestesia y la recolección de datos fueron cegados al anestesiólogo interviniente en la anestesia.

Luego de 10 minutos, se realizó la anestesia raquídea en posición sentada a nivel L3-L4 con aguja espinal BD® Whitacre “punta lápiz” calibre 27 G, utilizando dosis de bupivacaína hiperbárica 0,5 % de 12 a 15 mg (según criterio del anestesiólogo) y dosis fija de fentanilo de 20 mcg., mezclados en la misma jeringa.

Se registró la presencia, intensidad y localización del prurito, definiéndose este como una sensación irritante de piel o mucosas que provoca el deseo de rascarse o frotarse los sitios afectados, a los 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60 minutos de realizada la anestesia raquídea.

La intensidad, se evaluó por medio de una escala cualitativa de cuatro puntos donde el Grado 0 = ausencia prurito, Grado 1 = prurito leve, Grado 2 = prurito moderado, Grado 3 = prurito intenso (1,2,4,5,9,13,14,15) y de una escala numérica del 0 al 10, donde el 0 es la ausencia de prurito y 10 es el peor prurito que el paciente pueda referir (1,5,10) . Una puntuación ≤ 4 se consideró prurito leve y una > 4 prurito intenso (11). Además la necesidad de tratamiento antipruriginoso por parte del paciente se estimó como prurito severo. (5, 13)

La localización se registró según la zona afectada: nariz , ojos, cara, cuello, región superior del tórax, etc

Se realizó midazolam a 0,03-0,05 mg/kg e.v. en caso de ser estrictamente necesario, para que el paciente este tranquilo, orientado y cooperador, quedando registrado en la planilla.

En caso de requerir tratamiento antipruriginoso se utilizó propofol en dosis de 10 mg e.v.

En observaciones se registraron situaciones relevantes como por ejemplo reacciones adversas al ondansetron Espasevit®.

La planilla de recolección de datos, se presenta en el anexo.

Análisis Estadístico:

Los datos se presentan mediante el promedio junto con el desvío estándar, en el caso de las variables cuantitativas y en el caso de las variables categóricas, mediante las frecuencias absolutas junto con los porcentajes.

La comparación entre los grupos analizados se llevó a cabo mediante el Test t en las variables cuantitativas luego de verificar normalidad. En el resto de las variables cuantitativas se utilizaron métodos no paramétricos, en particular el Test U de Mann-Whitney. En el análisis de las variables cualitativas se utilizó el Test Chi-cuadrado.

Los resultados con una probabilidad asociada menor que 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Un total de 60 pacientes fueron ingresados en el estudio. No se encontraron diferencias significativas en las características generales entre los grupos (Tabla 1)

Tabla 1. Características generales de los pacientes por grupo

| | Grupo Ondansetron n (n=31) | Grupo Control (n=29) | <i>p</i> |
|------------------------------|---|-------------------------------------|----------|
| Edad (años) ^a | 40,7 (13,0) | 42,6 (15,9) | 0,570 |
| IMC ^a | 25,9 (4,8) | 27,2 (5,2) | 0,317 |
| Sexo (Femenino) ^b | 18 (58%) | 21 (72%) | 0,782 |

Los datos se presentan como: ^apromedio (desvío estándar) – Probabilidad asociada al Test t. ^b n° (%) – Probabilidad asociada al Test Chi-cuadrado.

Se utilizó midazolam en el 58% de los pacientes del grupo Ondansetrón y en el 72% de los pacientes del grupo Placebo, sin resultar esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,244$; Test Chi-cuadrado).

La incidencia de prurito en el grupo control fue de 41% y en el grupo de ondansetron fue de 3% , encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre los mismos.(Tabla 2)

Tabla 2. Presencia de prurito después de la administración de fentanilo intratecal

| Presencia de prurito | Grupo Ondansetron (n=31) | Grupo Control (n=29) |
|---------------------------------|---|-------------------------------------|
| Sí | 1 (3%) | 12 (41%) |
| No | 30 (97%) | 17 (59%) |

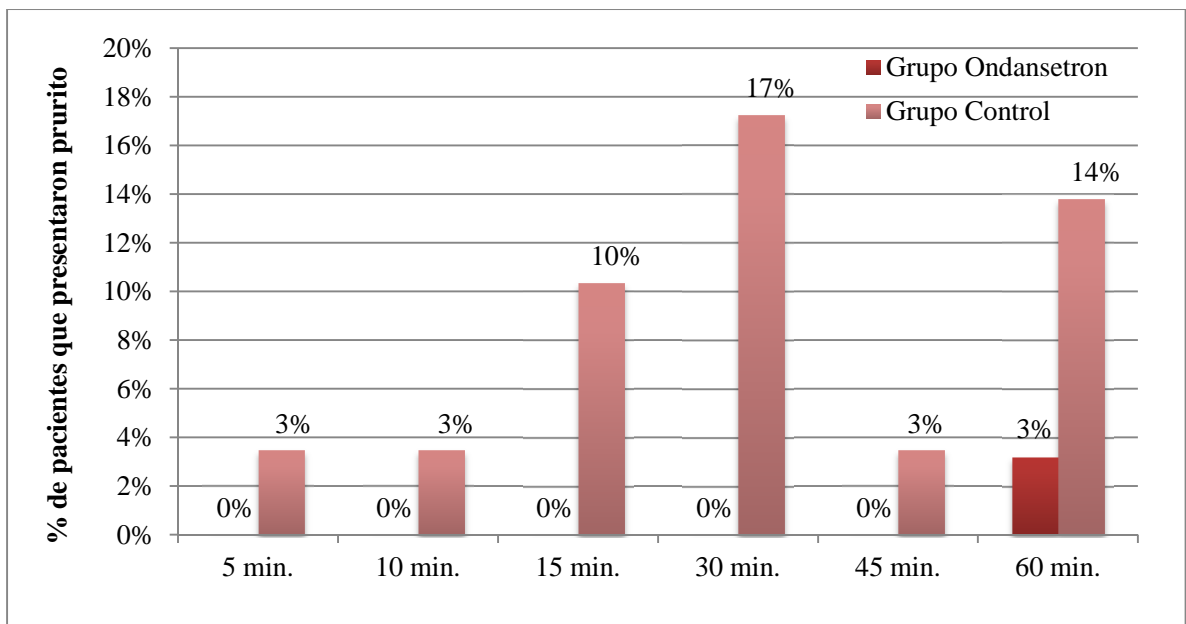
Los datos se presentan como: n° (%). Probabilidad asociada al Test Chi-cuadrado: <0.001

Al analizar la asociación entre la presencia de prurito y el sexo, la edad y el uso de midazolam, no se encontraron resultados significativos.

Con respecto a la intensidad, todos los pacientes que presentaron prurito, fue de Grado 1 o Leve, escala numérica entre 2 y 4, localizándose en la cara predominantemente nariz y ojos.

El prurito comenzó a los 30 minutos en el 17% y a los 60 min en el 14% de los pacientes del grupo control. El único paciente del grupo ondansetron el prurito se presentó a los 60 minutos. En ninguno de los casos la duración del mismo se prolongó por más de 30 minutos. (Figura 2)

Figura 2. Aparición de prurito después de ondansetron 4 mg. y placebo



Ninguno de los pacientes que experimentó prurito requirió tratamiento con propofol.

En un paciente del grupo ondansetron se presentó cefalea leve.

En lo que respecta a las variables hemodinámicas, no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de las distintas mediciones de la TAS, TAD, FC ni saturación de O₂.

DISCUSION

Este estudio mostró que la administración profiláctica de 4mg de ondansetron a pacientes que reciben fentanilo intratecal disminuye significativamente el prurito en comparación con pacientes que reciben placebo.

Los resultados de nuestro trabajo demostraron que el prurito se presentó en el 41 % de los pacientes del grupo placebo y en el 3% de los pacientes del grupo ondansetron, indicando que el ondansetron profiláctico es eficaz para disminuir el prurito inducido por fentanilo intratecal con una diferencia estadísticamente significativa. Gurkan y Toker (2) encontraron resultados similares en su estudio donde el ondansetron profiláctico reduce la incidencia de prurito inducido por fentanilo intratecal en pacientes sometidos a cirugía electiva , con una incidencia algo mayor de prurito que en nuestro trabajo, de 39% en el grupo ondansetron , en comparación con 68% en el grupo el placebo .Los trabajos de Harnett y col (16) y Gulhas y col (17) realizados en mujeres embarazadas sometidos a cesárea también encontraron una disminución de la incidencia del prurito inducido por fentanilo intratecal. Por el contrario Korhonen y col.(11) en un estudio prospectivo,aleatorizado, doble ciego, de rango de dosis y controlado con placebo , concluyó que la administración profiláctica de 4 o 8 mg de ondansetron e.v. no previene el prurito inducido por bajas dosis de fentanilo intratecal , con una incidencia de prurito alta (57-75%), 70% para el grupo ondansetron y 57 % para el grupo placebo. Una crítica que se le hace a este trabajo es que al utilizar dosis bajas de fentanilo intratecal (10 mcg) la mayoría del prurito producido es leve, lo que hace que sea más difícil de evaluar, pudiendo sobreestimarse con el interrogatorio.

Con respecto a estudios realizados con morfina intratecal también se encontraron resultados contradictorios entre los mismos. Yeh y col.(9) demostró en un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, que el ondansetron e.v. es eficaz en la prevención de prurito inducido por morfina intratecal en pacientes sometidas a cesárea. Sólo el 25% de los pacientes desarrollaron prurito en el grupo de ondansetron profiláctico, mientras que el 85% y el 80% de los pacientes tenían prurito en el grupo de placebo y en el grupo de la difenhidramina, respectivamente. En una revisión sistemática y meta análisis , George y col (18) encontraron que los antagonistas de los receptores de serotonina , redujeron la severidad del prurito y la medicación de rescate pero no la incidencia de prurito inducido por morfina intratecal en parturientas sometidas a cesárea. En una revisión de 15 estudios controlados randomizados realizada por Bonnet y col (8) y más tarde citada en una actualización de Kumar y Singh (7) concluyeron que el tratamiento profiláctico con una sola inyección e.v.en bolo de antagonistas del receptor 5-HT3 puede proporcionar una significativa disminución de la

incidencia y la intensidad de la puntuación prurito después de la administración de opioides neuroaxial, en particular cuando se utiliza morfina.(disminución del riesgo de prurito de 78% al 66%; p : 0,0002). Esta disminución del prurito inducida por la morfina neuroaxial (más hidrosoluble, inicio más lento, mayor concentración residual y migración cefálica en LCR), pero no por opioides liposolubles como fentanilo y sufentanilo (más liposoluble, inicio más rápido y concentración residual mínima en LCR) es apoyada por la hipótesis , que la concentración pico de ondansetron se produce alrededor de los 15 minutos, pudiendo alcanzar los receptores 5-HT₃ en la médula espinal antes de la morfina pero después de los fármacos liposolubles. (12) Yazigi y col (13) utilizando morfina-sufentanilo intratecal encontraron que el ondansetron no redujo el prurito inducido por opioides después de la cesárea. Esto puede atribuirse a que el ondansetron no puede ocupar los receptores de serotonina antes que el sufentanilo, potenciado por su administración después del pinzamiento del cordón umbilical como lo requiere la concesión de licencias de reglamentos.

En cuanto a la intensidad del prurito, en nuestro trabajo, todos los pacientes presentaron prurito Grado 1 o leve según la escala cualitativa en concordancia con la escala numérica en donde se encontraron puntuaciones entre 2 y 4 (prurito leve ≤ 4) estas son similares a los trabajos de Gurkan y col.(2), Korhonen y col. (11) y Gulhas y col (17) donde también se utilizo fentanilo intratecal. Por el contrario en el estudio de Borgeat y Stirnemann, realizado con morfina intratecal la intensidad del prurito fue mayor con una escala de prurito de entre 5.4 a 5,8 (11). Por lo tanto ninguno de nuestros pacientes requirió tratamiento con propofol. Distintos trabajos (1,11,12,15) también sugieren una disminución significativa de la necesidad de tratamiento del prurito.

El fentanilo es altamente soluble en lípidos, promoviendo un inicio rápido con concentraciones residuales mínimas en el liquido cefalorraquídeo (LCR) . La morfina es menos soluble en lípidos, retardando el inicio de la analgesia, y permitiendo concentraciones residuales más altas en el LCR y mayor migración cefálica (2,11,12). El comienzo de analgesia se produce en 60 a 120 min vs. menos de 10 min y tiene una duración de 18-24 h frente 1-4 h con morfina y fentanilo intratecal , respectivamente (10,11). Esto explica los diferentes perfiles de efectos secundarios de estos fármacos: después de morfina intratecal , el tiempo de inicio para el prurito fue de 3 h y la duración de 13 h (9), mientras que después de fentanilo intratecal el tiempo para el comienzo del prurito era $<0,5$ horas (2,11) y la duración de 0,5-2,0 h, solo un 4% desarrollaron prurito de larga duración > 10 h (11). En nuestros pacientes , el tiempo de aparición del prurito fue a los 30 (17%) y a los 60 minutos (14%) y su duración fue breve no mayor a 30 minutos.

El prurito facial es común después morfina intratecal (1,7,9) y se produce después de dosis más altas de fentanilo intratecal (25 mcg.) (2) Esto se debe a una migración rostral del opioide desde el sitio de inyección, con prurito en la region facial (8,12) En el estudio de Korhonen (11) donde se utiliza dosis bajas de fentanilo intratecal (10mcg), a bajo flujo, ninguno de los pacientes presento prurito facial .Tal vez la pequeña dosis de fentanilo sumado a una técnica de inyección lenta, no causó tanto la migración cefálica de fentanilo en el LCR, y por lo tanto tenía sólo una interacción leve con el núcleo trigeminal en la médula, donde se encuentra el centro del prurito (11,12). En nuestro trabajo el prurito se presento en la cabeza preferentemente en nariz y alrededor de los ojos . La división oftálmica del núcleo sensorial del nervio trigémino es mas inferior, esto apoya la observación de que el prurito secundario a la administración de opiodes neuroaxiales es típicamente localizado en la nariz y parte superior de la cara (7,8,12)

Al analizar la asociación entre la presencia de prurito y el sexo, no se encontraron resultados significativos en nuestro trabajo, al igual que el de Gurkan y col (2), la incidencia de prurito fue similar entre hombres y mujeres.Sin embargo un estudio observacional, transversal, donde se realizaron pre-encuestas a pacientes ingresados a un hospital de tercer nivel, se identifico que las mujeres tenían más prurito que los hombres. (4)

Las mujeres pueden tener una mayor predisposición al prurito debido a la modulación de los receptores de los queratinocitos por los estrógenos (1, 3,8)

En las mujeres embarazadas la incidencia de prurito inducido por opiodes neuroaxiales varia entre el 60 y 100 (6) .Según Bonnet y col (8) , la presencia de prurito es de 83% en las parturientas y el 69% en la población no embarazada cuando se administra placebo.

Dentro de los efectos adversos del ondansetron el más común, generalmente reportado es el dolor de cabeza. Otros son mareo, debilidad, aumento de la frecuencia cardiaca, disminución de la frecuencia urinaria, constipación, síntomas extrapiramidales. Aún así, el ondansetron tiene un perfil de baja toxicidad. (1,10) En nuestro trabajo no se observaron efectos adversos secundarios al ondansetron, tales como arritmias cardiacas, signos extrapiramidales , etc. como en distintos los estudios (2,8,9,10). Sin embargo un paciente del grupo ondansetron refirió cefalea leve, pudiendo atribuirse la misma a un efecto adverso de la droga.

CONCLUSION

En este trabajo se observó, que la administración profiláctica de 4 mg. de ondansetron e.v. disminuye la incidencia del prurito inducido por fentanilo intratecal, con respecto al placebo, en la población quirúrgica estudiada.

Sería necesario realizar nuevos estudios para poder validar el uso profiláctico de ondansetron en este tipo de anestias.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Prin M, Guglielminotti J, Moitra V, Li G. Prophylactic ondansetron for the prevention of intrathecal fentanyl – or sufentanil- mediated pruritus: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg*. 2016; 122 (2) 402-9
- 2) Gurkan Y, Toker K. Prophylactic ondansetron reduces the incidence of intrathecal fentanyl-induced pruritus. *Anesth Analg* 2002;95:1763-6
- 3) Ram Bhakta koju, Bandana Sharma Gurung, Yashad Dongol. Prophylactic administration of ondansetron in prevention of intrathecal morphine-induced pruritus and post-operative nausea and vomiting in patients undergoing caesarean section. *Research article. BMC Anesthesiology* 2015 15:18
- 4) Guerrero Ramos B, Hernandez Salazar A, Villaseñor Ovies P, Tinoco Fragoso F, Esquivel Pedraza L, Dominguez Cherit J. Prevalencia del prurito crónico en pacientes de un hospital de tercer nivel. *Rev Med Inst. Mex Seguro Soc*. 2014; 52 (2): 198-203
- 5) Waxler B, Dadabhoy ZP, Stojiljkovic L, Rabito S. Primer of postoperative pruritus for anesthesiologists. *Anesthesiology* 2005; 103:168-78
- 6) Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: A review. *J Clin Anesth* 2003;15:234-9
- 7) Kumar k, Singh SI. Neuroaxial opioid-induced pruritus: An update. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 2013;29: 303-7
- 8) Bonnet MP, Marret E, Jossierand J, Mercier FJ. Effect of prophylactic 5-HT₃ receptor antagonists on pruritus induced by neuraxial opioids: A quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2008;101:311-9

- 9) Yeh HM, Chen LK, Lin CJ, Chan WH, Chen YP, Lin CS. et al. Prophylactic intravenous ondansetron reduces the incidence of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg* 2000;91:172-5
- 10) Pirat A, Tuncay SF, Torgay A, Candan S, Arslan G. Ondansetron, orally disintegrating tablets versus intravenous injection for prevention of intrathecal morphine-induced nausea, vomiting, and pruritus in young males. *Anesth Analg* 2005;101:1330-6
- 11) Korhonen AM, Valanne JV, Jokela RM, Ravaska P, Korttila K. Ondansetron does not prevent pruritus induced by low-dose intrathecal fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1292-7
- 12) Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995; 42: 891-903
- 13) Yazigi A, Chalhoub V, Madi-Jebara S, Haddad F, Hayek G. Prophylactic ondansetron is effective in the treatment of nausea and vomiting but not on pruritus after cesarean delivery with intrathecal sufentanil-morphine. *J Clin Anesth* 2002;14:183-6
- 14) Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):497-501
- 15) Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):502-7

- 16) Harnett MJP, Walsh ME, Segal S. Prophylactic ondansetron for pruritus associated with the use of intrathecal fentanyl for analgesia in labor (abstract). *Anesthesiology* 2003; 98: SOAP A 129

- 17) Gulhas N, Erdil FA, Sagir O, Gedik E, Tugal T, Begec Z, ErsoyMO. Lornoxicam and ondansetron for the prevention of intrathecal fentanyl-induced pruritus. *J Anesth* 2007;21:159–63

- 18) George RB, Allen TK, Habib AS. Serotonin receptor antagonists for the prevention and treatment of pruritus, nausea, and vomiting in women undergoing cesarean delivery with intrathecal morphine: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2009;109:174–82

ANEXOS

CONSENTIMIENTO ESCRITO INFORMADO

Se lo invita a participar en el estudio de investigación titulado: *La administración profiláctica de ondansetron previene el prurito inducido por fentanilo intratecal*

En el mismo a usted se le administrará antes de la anestesia raquídea, una droga a estudiar, de uso diario en nuestro hospital. Posteriormente se le realizara un interrogatorio que evaluara la aparición e intensidad del prurito. La realización del estudio no va a demorar los tiempos requeridos para la intervención.

Los posibles beneficios de este estudio, podrán beneficiar a personas en su misma situación, y brindar un mayor confort mejorando las condiciones anestésicas.

Todos sus datos serán guardados en forma confidencial y su nombre no será revelado en caso de inspección.

Usted no está obligado a participar en el estudio si así no lo desea. Puede retirarse en cualquier momento del estudio sin que ello afecte su derecho a seguir siendo tratado y controlado por su médico de cabecera.

Firma y aclaración del paciente:

Firma y aclaración de un testigo:

Firma del investigador principal:

Rosario, / / .

PLANILLA DE RECOLECCION DE DATOS

Id ficha:

Grupo: O - P

Id paciente:

Sexo: Edad: Peso: Talla:

Medicación actual: No - Sí, cual:.....

Sedación con midazolam 0,03-0,05 mg/kg e.v. : Sí - No

Tratamiento del prurito con propofol 10mg e.v. : Sí - No

Observaciones: ej: dolor de cabeza, arritmias, nauseas, vómitos etc.

.....
.....

| Tiempo (min) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------------------------------|---|---|----|----|----|----|----|
| Grado 0 (sin prurito) | | | | | | | |
| Grado 1 (prurito leve) | | | | | | | |
| Grado 2 (prurito moderado) | | | | | | | |
| Grado 3 (prurito intenso) | | | | | | | |
| TAS/TAD TAM (mmHg) | | | | | | | |
| FC (lat/min) | | | | | | | |
| Sat O2 | | | | | | | |

En caso de presencia de prurito registrar en cada casilla la localización y clasificación numérica del 1 al 10.

