



Facultad de Ciencias Médicas

Universidad Nacional de Rosario

Carrera de Especialización en Anestesiología

“Eficacia del propofol en dosis subhipnóticas frente al ondansetrón en el tratamiento del prurito producido por fentanilo intratecal en pacientes sometidas a cesárea”

Autor: Dra. Candusso, Gabriela Alejandra

Gabriela.candusso@gmail.com

Tutor: Dra. Aviani, Viviana

Radicación: Hospital Escuela Eva Perón

RESUMEN

El agregado de opioides en los bloqueos subaracnoideos con el fin de prolongar su duración y optimizar la calidad de los mismos se ha extendido en la práctica anestésica obstétrica en los últimos años. La aparición de prurito se considera uno de los efectos adversos más frecuentes esperables tras su administración.

La finalidad del presente trabajo es comparar la eficacia del uso de propofol en dosis subhipnóticas en comparación con el uso del ondansetrón en el tratamiento del prurito inducido por la administración de fentanilo intratecal para anestesia espinal en cesáreas.

- **Objetivo:** El propósito de este estudio es el de demostrar la eficacia de propofol en dosis subhipnóticas en comparación con ondansetrón para el tratamiento del prurito ocasionado por el uso de fentanilo subaracnoideo en pacientes sometidas a cesárea.
- **Material y métodos:** estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego en el cual se incluyeron 70 pacientes pertenecientes a categoría ASA I y II, programadas para cesárea electiva bajo anestesia subaracnoidea con fentanilo 20mcg y bupivacaína hiperbara 0,5%. Las pacientes fueron evaluadas en estado basal al ingreso a quirófano y luego a los 15, 30, 45 y 60 minutos, así como también luego de transcurrida 1 hora del egreso de quirófano. Aquellas pacientes quienes presentaron prurito \geq grado 3, se aleatorizaron en dos grupos según la terminación del Documento Nacional de Identidad (DNI): en el primer grupo (cuyos DNI tuvieron terminación par), se administró propofol 10mg EV y en el segundo grupo, (cuyos DNI tuvieron terminación impar), ondansetrón 8mg EV. Las pacientes fueron reevaluadas en los intervalos predichos y ante la persistencia de prurito, se repitió misma droga y dosis a cada grupo. Únicamente en caso de falta de respuesta al segundo bolo de la droga correspondiente, se realizó naloxona 40mcg.

PALABRAS CLAVES

Cesárea electiva, ondansetrón, propofol, prurito, opioide subaracnoideo

INTRODUCCIÓN

El uso de opioides en adición a los anestésicos locales con el propósito de mejorar la calidad del bloqueo neuroaxial y prolongar la duración del mismo, se ha instalado en la práctica obstétrica. Sin embargo, el uso de opioides espinales puede presentar efectos adversos variados en forma y gravedad. Entre los efectos adversos más frecuentes se incluyen náuseas, vómitos, retención urinaria y prurito 1; 2. Si bien estos éstos no aumentan significativamente la morbimortalidad, el desencadenamiento de los mismos puede aumentar la estadía hospitalaria y generar discomfort en el período posoperatorio.

El prurito, definido clásicamente como una sensación cutánea que obliga al rascado, se encuentra entre sus efectos indeseables más frecuentes.

Se han postulado varios mecanismos para explicar el prurito inducido por opioides y su origen es aún incierto.

Varias alternativas se han propuesto para su tratamiento. No obstante, hasta la fecha los resultados son poco concluyentes debido a que son pocos los estudios que avalen su eficacia. Hasta el momento, sólo los antagonistas mu, antagonista 5-HT3 y antagonistas dopaminérgicos, son los que han demostrado mayores resultados en el alivio del prurito. 3

El conocimiento actual de las vías sensitivas que recogen la pruritocepción, se encuentra basado fundamentalmente en la información disponible acerca de las vías de la nocicepción ya que, es sabido que prurito y dolor siguen vías neuroanatómicas comunes.

Periféricamente, en la dermis y unión dermo-epidérmica, los propios queratinocitos junto con las terminaciones sensitivas de las fibras C amielínicas asociadas pueden considerarse como un auténtico receptor específico para el prurito. Algunos de los mediadores implicados en esta zona son el Factor de Crecimiento Neural o la sustancia P; es relevante también a presencia en ambas células del receptor vaniloide de tipo 1, a través del cual ejerce la capsaicina su efecto deplecionador de mediadores. En la dermis también es importante la acción de los mastocitos a través de diferentes mediadores, como la histamina que actúa sobre los receptores H1 y H4 en el terminal de algunas (no todas), las fibras; o la triptasa, que lo hace sobre el receptor proteín kinasa activado receptor-2 y que promueve la liberación de la sustancia P

Los impulsos viajan por las fibras nerviosas C amielínicas específicas hasta la lámina I del asta dorsal medular donde hacen sinapsis con neuronas de segundo orden. En esta primera sinapsis se ha identificado recientemente el papel del Péptido Liberador de Gastrina o Gastrin Releasing Peptide (GRP), como neurotransmisor que actúa sobre su receptor específico, en la membrana postsináptica de la segunda neurona de la vía. Este hecho es específico de la vía

pruritoceptiva y la diferencia de la nociceptiva. Luego las fibras ascienden siguiendo el haz espinotalámico anterolateral con proyección a los núcleos laminares del tálamo contralateral realizando la segunda sinapsis en el núcleo dorsomedial y de allí a la corteza cerebral donde, si bien no se ha identificado un área específica, mediante técnicas de neuroimagen funcional se ha registrado actividad en córtex sensitivo primario, área motora suplementaria, córtex cingulado anterior y lóbulo parietal inferior, con un predominio hemisférico izquierdo.

Las vías de transmisión del prurito y del dolor se encuentran estrechamente interrelacionadas, de tal modo que la vía nociceptiva es capaz de inhibir la transmisión del prurito. Así, por ejemplo, el rascado, que actúa mediante la estimulación de fibras mielínicas A y β de conducción rápida, y a través de interneuronas inhibitorias de la sustancia gelatinosa del asta posterior medular, es capaz de disminuir la percepción del prurito. Esta red de interneuronas inhibitorias del asta posterior resulta importante, debido a su acción como mecanismo de entrada que regula el tráfico aferente pruritoceptivo. Se encuentran también influidas por vías descendentes con origen en núcleos superiores como la sustancia gris periacueductal, lo que condiciona un aumento en su actividad inhibitoria en respuesta a otros estímulos como los visuales o auditivos. De este modo, disminuiría la percepción del prurito, mientras que al desaparecer estos estímulos como ocurre por la noche, la sensación de prurito aumentaría. Asimismo, se considera que en el Sistema Nervioso Central (SNC), existen otras vías con una probable acción moduladora sobre la percepción del prurito. Algunas de éstas podrían ser vías serotoninérgicas o de otras aminas endógenas, no bien conocidas en cuanto la regulación del prurito y cuyo papel en las hipótesis fisiopatológicas se deriva de resultados de estudios clínicos y experimentales, en ocasiones contradictorios. Se postula que dichas vías serotoninérgicas actuarían mediante la inhibición de la vía aferente pruritoceptiva en el SNC, y pueden además modular la respuesta emocional al prurito.

Tanto en las láminas superficiales del asta dorsal, como en el núcleo del tracto espinal del trigémino, existe una gran densidad de receptores de 5-hydroxytriptamina subtipo 3 (5-HT₃) y de receptores opioides subtipo μ . El núcleo trigeminal de la médula, constituye un centro integrador de la sensibilidad originada en la cara y en un área conocida como "centro del prurito". Se cree que la migración cefálica de los opioides neuroaxiales, ocasionaría prurito a través de estos mecanismos 4

Se ha postulado además, que los opioides inhibirían las neuronas inhibitorias del tracto espinotalámico a nivel de la lámina I del asta dorsal y así, generarían una activación secundaria sin necesidad de recibir la aferencia desde un nervio periférico. Esto fue observado con los receptores μ y la respuesta se vio suprimida ante la unión a receptores κ 5

Las áreas más afectadas son aquellas inervadas por el trigémino, probablemente debido al mayor número de receptores opioides en el núcleo espinal del nervio trigémino. La división oftálmica del núcleo sensorial espinal del trigémino es inferior, lo cual apoya el hecho de que las pacientes refieran picazón en la zona de la nariz y la parte superior de la cara. 6

La administración sistémica de opioides puede originar prurito en un 69% de los casos (incluyendo masculinos y femeninos) y su incidencia aumenta a un 83% en mujeres posparto, pudiendo existir una interacción entre el estrógeno y los receptores opioides. 7

El tratamiento del prurito inducido por opioides constituye un problema. Varias modalidades de tratamiento han sido ensayadas. Tanto el propofol en dosis subhipnóticas, como el ondansetrón, han demostrado ser eficaces en el tratamiento del prurito desencadenado por el uso de opioides espinales. Hasta el momento, la mayor eficacia en el tratamiento del prurito se le atribuye a la naloxona. No obstante, sus efectos en la reducción de la eficacia analgésica, limitan su administración preventiva, e incluso como alternativa de tratamiento. 8

El propofol es un fármaco perteneciente al grupo de los alquifenoles que actuaría sobre el receptor GABA en un sitio diferente al de los barbitúricos y benzodiazepinas, potenciando la conductancia al cloro. Es asimismo, un antagonista del glutamato a la altura del receptor NMDA. A su vez, a nivel medular, antagoniza la glicina y tienen efecto bloqueante de los canales de calcio en la corteza cerebral.

Es rápida y ampliamente metabolizado en el hígado, formando conjugados glucurónidos y sulfatos inactivos que son excretados por la orina.

Se distinguen dos tipos de efectos: a) Efectos corticales: responsables de la hipnosis y b) Efectos subcorticales: responsables de las acciones no hipnóticas. Estos últimos aparecen a concentraciones más bajas y tienen una mayor duración que las acciones corticales (hipnóticas). Entre los mismos se incluyen su acción antiemética, antiprurítica, anti-epiléptica, sedante-ansiolítica-amnésica, acciones musculares, efectos neuroprotectivos y antioxidantes, y un efecto eufórico, con cambios en el humor y riesgo potencial de abuso.

La administración de dosis sub-hipnóticas de propofol es efectiva para el alivio del prurito inducido por opioides neuroaxiales en aproximadamente un 80% de los pacientes 9

Se ha postulado que el efecto antipruriginoso de este fármaco, se lograría a través de la inhibición de la transmisión a nivel del asta dorsal de la médula. No obstante, los estudios disponibles hasta el momento son contradictorios o no concluyentes. 4; 10; 11

La farmacocinética del propofol obedece a un modelo tricompartmental. Se liga fuertemente a las proteínas humanas (97 - 98%), albúmina y eritrocitos.

El metabolismo es por gluco y sulfoconjugación hepática, eliminándose los productos de degradación en un 88% por el riñón. Este metabolismo es

responsable el 50% de la reducción de los niveles en sangre. El otro 50% se debe a la fase de distribución.

Tiene un aclaramiento metabólico muy elevado (25 - 35 ml/kg/min) que es mayor que el débito sanguíneo hepático, por lo que no existen otros lugares de biotransformación.

Luego de la administración de un bolo único, existe un retraso en obtener el equilibrio entre las concentraciones plasmáticas y cerebrales llamado histéresis. De modo que el pico cerebral aparece entre el segundo y tercer minuto. En perfusión continua la farmacocinética es lineal y el plateau de concentración medido es proporcional al débito. Por los fenómenos de histéresis el equilibrio entre las concentraciones plasmática y cerebral en la Perfusión Controlada por Objetivos o Target Controlled Infusion (TCI), tarda de 10a 15 min.

La semi-vida contextual del propofol es el retraso en obtener una disminución de la concentración del 50 % después de parar la infusión. Si la duración es corta la semi-vida contextual es de 5 - 10 min. Al aumentar el tiempo de infusión la semi-vida contextual aumenta.

La farmacocinética del propofol no muestra cambios significativos en los pacientes con cirrosis, insuficiencia hepática crónica o insuficiencia renal crónica. No se han determinado los parámetros farmacocinéticos del propofol en las insuficiencias renal o hepática agudas

En referencia al ondansetrón, el mismo es un antagonista selectivo de los receptores 5HT-3 y, aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, se sabe que no es un antagonista de los receptores de dopamina. Los receptores 5 HT-3 sobre los cuales el ondansetrón ejercería su efecto, se encuentran presentes en al área postrema de los terminales nerviosos centrales y periféricos, en la zona gatillo de los quimiorreceptores.

La farmacocinética de ondansetrón ha sido estudiada en voluntarios sanos y también en pacientes. Posterior a la administración de una sola dosis de 8 mg I.V., la concentración máxima se alcanza en aproximadamente 15 minutos; después de una dosis única oral de 8 mg, la concentración plasmática máxima, se alcanza en 1.5 horas. Con la posología normal, los niveles plasmáticos máximos son proporcionales a la dosis. La vida media de eliminación es de 3 horas, en las presentaciones orales o parenterales. La biodisponibilidad de ondansetrón es de 60% por la vía oral. La unión a proteínas de ondansetrón es alrededor de 70 a76% lo que no parece afectar al metabolismo o a la excreción del mismo. No existen pruebas de que se produzca acumulación clínicamente significativa del producto. El aclaramiento de la circulación sistémica es predominantemente por metabolismo hepático, a través de procesos enzimáticos. La recuperación del fármaco intacto en orina es inferior a 5%. Los metabolitos de ondansetrón se excretan por orina y heces. En pacientes con insuficiencia renal moderada

(depuración de creatinina de 15 a 60 ml/minuto), se ha observado un aumento en la vida media de eliminación, que al parecer carece de significado clínico.

Los receptores 5-HT₃ son abundantes en el asta dorsal medular y en el tracto espinal del nervio trigémino en la médula. La interacción entre estos receptores y los opioides parecería tener un rol importante en el desencadenamiento del prurito por opioides espinales. Los antagonistas 5-HT₃, como el ondansetrón, han sido utilizados para prevenir y/o tratar el prurito de este origen. 8; 12

Una revisión sistemática de 15 ensayos randomizados controlados, indicó que el tratamiento profiláctico con un bolo único de un antagonista 5-HT₃, reduce significativamente la necesidad de tratamiento del prurito por el uso de morfina y de su intensidad si es que éste se presenta. No obstante, no ha podido demostrarse con opioides de mayor liposolubilidad. Se estima que el ondansetrón (inicio de acción a los 15 minutos), alcanzarían los receptores espinales antes que la morfina, pero no antes que opioides de mayor solubilidad 13

Existe evidencia en primates que el uso de antagonistas de los receptores μ , como la naloxona, interrumpe el prurito desencadenado por la administración de opioides en el neuroeje 14. Sin embargo, este efecto no pudo ser registrado con el uso de antagonistas selectivos κ ni δ . 15

La naloxona, al actuar como antagonista del receptor μ , impediría la participación que el mismo tiene sobre la modulación del dolor y la aparición de efectos adversos tales como, prurito, náuseas y vómitos. Como ocurre con el propofol y el ondansetrón, hasta el momento los estudios que existen al respecto, no son concluyentes.

Su mayor evidencia, se encuentra con el uso de pequeñas dosis de 0,25-1mcg/kg/h, endovenosa continua, las cuales reducirían el prurito sin afectar la analgesia 14. En contrapartida, dosis mayores a 2mcg/Kg/h, revertirían el efecto analgésico del opioide administrado. 16

OBJETIVO

Demostrar la eficacia de propofol en dosis subhipnóticas (10mg) en comparación con ondansetrón 8mg, para el tratamiento del prurito ocasionado por el uso de fentanilo subaracnoideo en pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia raquídea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo experimental, randomizado, doble ciego, llevado a cabo en el Hospital Escuela Eva Perón, previa aprobación por el Comité de Ética del hospital.

En el mismo, se invitó a las pacientes candidatas a cesárea a participar y firmar el consentimiento informado. (ANEXO I)

Los criterios de inclusión abarcaron a las pacientes programadas para cesárea electiva bajo anestesia subaracnoidea cuyo riesgo fue evaluado como grado I y II de la American Society of Anesthesiology (ASA).

No fueron incluidas en el estudio pacientes con antecedentes de enfermedades cuya sintomatología incluyera prurito (insuficiencia renal crónica, leucemias, linfomas, colestasis, hipertiroidismo), parasitosis cutáneas, así como tampoco a las pacientes alérgicas a opioides y/o anestésicos locales, cirugías con contraindicación de anestesia raquídea y/o negativa de las pacientes a participar del estudio.

La aleatorización de las pacientes se realizó mediante la finalización del documento nacional de identidad (DNI). Aquellas pacientes cuyo DNI finalizó con número par, se asignaron al grupo A y las pacientes cuyo DNI tenía terminación impar, con número impar, se incluyeron en el grupo B.

Al ingreso a quirófano se les colocó un catéter endovenoso periférico n°18. Se realizó hidratación endovenosa con 500cc de SF, sin realización de ninguna premedicación.

Se realizó monitoreo según normas de la American Society of Anesthesiologists y fueron registrados parámetros como frecuencia cardíaca, presión diastólica, sistólica y media, saturometría de pulso y electrocardiograma de modo continuo con monitor multiparamétrico Mindray PM-9000.

La paciente se posicionaron en sedestación con las piernas colgantes. Se realizó asepsia y antisepsia de la piel con alcohol yodado, colocación de campos estériles e infiltración de la piel con lidocaína 1% con aguja subcutánea, previa palpación y elección del sitio de punción (L2-L3).

A continuación, se procedió a la punción lumbar con aguja 27 G punta lápiz y administración intratecal de 10 mg de bupivacaína hiperbara Gobbi 0,5% (ampolla 20mg/ 4ml), más 20 mcg de fentanilo Fabra (ampolla 0,25mg/5ml)

Tras la realización de la anestesia, la paciente se posicionó en decúbito dorsal, desplazando el útero hacia la izquierda a través de colocación de cuña a nivel lumbar y se administró O₂ por cánula nasal a un flujo de 3-4 L/min.

Ante la aparición de hipotensión (caída >20% de la TA basal), se administró efedrina 5mg en bolo endovenoso. Cuando la frecuencia cardíaca descendió más de un 25% de la basal, se administró atropina 0,5mg EV en bolo.

El registro de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica y diastólica y saturimetría y la presentación de efectos adversos, se realizó al ingreso a quirófano y a los 15, 30, 45 y 60 minutos después de la anestesia espinal. Asimismo, se interrogó y recabó la aparición de prurito, clasificándolo según su intensidad del 1 al 4. A saber:

1: sin prurito

2: prurito leve

3: prurito moderado

4: prurito severo

Ante la manifestación de prurito grado 3 y 4 por parte de la paciente, se llevó a cabo el tratamiento.

Transcurrida una hora del egreso de la paciente de quirófano, un operador, diferente a quien realizó la anestesia, registró nuevamente frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica y diastólica y saturimetría y la aparición o no de prurito utilizando igual escala.

Las variables registradas fueron asentadas en una ficha diseñada para tal fin (ANEXO II)

Ante la manifestación de prurito grado 3 y 4, se realizó tratamiento: las pacientes pertenecientes al grupo A, recibieron propofol 10mg EV en bolo (propofol Fada Pharma ampolla 200mg/20ml); y las pacientes incluidas en el grupo B, ondansentrón 8mg EV en bolo (ondansentrón Northia ampolla 8mg/4ml). Si en el siguiente control, el prurito continuaba presente, se repitió medicación y dosis anteriormente recibida. Sólo en el caso en que el prurito persistiera a los quince minutos posteriores, se administró naloxona 40mcg (naloxona Denver Pharma ampolla 0,4mg/1ml), independientemente del grupo al que la paciente pertenezca.

Con el propósito de asegurar el ciego, tanto el propofol como el ondansentrón, fueron cargados en jeringas de 10mL recubiertas por papel opaco y administrados por un operador diferente de quien realizó la anestesia raquídea y los ulteriores registros.

Respecto al análisis estadístico, los datos se presentan mediante diversas medidas según los distintos casos. Para la variable continua IMC se presenta el promedio junto con el desvío estándar, mientras que para el resto de las variables cuantitativas se presenta la mediana y el rango intercuartílico expresado como (3º

cuartil – 1º cuartil). Las variables categóricas se presentan mediante las frecuencias absolutas junto con los porcentajes.

La comparación entre los grupos analizados se llevó a cabo mediante el Test t sólo en el caso del IMC ya que se verificó normalidad. En el resto de las variables cuantitativas se utilizaron métodos no paramétricos, en particular el Test U de Mann-Whitney. En la comparación de variables categóricas se utilizó el test χ^2 de Pearson y el Test de Fisher. En el análisis del requerimiento de tratamiento de prurito se consideró el Test de Cochran-Mantel-Haenszel para poder ajustar por desbalances entre los grupos.

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

RESULTADOS

Un total de 70 pacientes con indicación de operación cesárea fueron incluidas en este estudio.

En la tabla 1 se muestran los parámetros demográficos y las especificaciones generales de ambos grupos incluidos. La edad promedio, y edad gestacional en ambos grupos no mostraron diferencias significativas con un valor $p=0,915$ y $p=0,782$, respectivamente. En referencia al IMC, se consideró un punto de corte de 30 y no se hallaron diferencias entre los grupos ($p=0.074$).

Tabla1. Datos demográficos, antropométricos y categoría ASA de ambos grupos

| | Grupo propofol (n=37) | Grupo Ondansetron (n=33) | p |
|--|--------------------------|-----------------------------|-------|
| Edad (años) ^a | 25 (29-21) | 24 (30-22) | 0,915 |
| IMC ^b | | | 0,074 |
| <30 | 19 (51%) | 10 (30%) | |
| ≥30 | 18 (49%) | 23 (70%) | |
| ASA ^b | | | 0,026 |
| I | 32 (86%) | 21 (64%) | |
| II | 5 (14%) | 12 (36%) | |
| Edad gestacional (semanas) ^a | 39 (39-38) | 39 (40-39) | 0,782 |

Los datos se presentan como: ^amediana (3º cuartil – 1º cuartil) – Probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney. ^bnº (%) – Probabilidad asociada al Test Chi-cuadrado.

En la tabla 2 se incluye el requerimiento de tratamiento de prurito en ambos grupos; así como también, el requerimiento de uso de efedrina y/o la aparición de efectos adversos. Asimismo, se detalla el requerimiento de segunda dosis de propofol u ondansetrón y la administración de atropina. En ningún caso se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 2. Requerimiento de tratamiento de prurito y/o reacciones adversas en ambos grupos.

| | Grupo Propofol (n=37) | Grupo Ondansetrón (n=33) | <i>p</i> |
|---|-----------------------|--------------------------|--------------------|
| Requerimiento de Tratamiento de prurito | 8 (22%) | 11 (33%) | 0,271 _a |
| Requerimiento de Segunda dosis | 2 (5%) | 6 (18%) | 0,096 _b |
| Requerimiento de Atropina | 2 (5%) | 0 (0%) | 0,999 _b |
| Requerimiento de Efedrina | 13 (35%) | 11 (33%) | 0,874 _a |
| Presencia de efectos adversos | 16 (43%) | 12 (36%) | 0,558 _a |

Los datos se presentan como: n^o (%). ^a Probabilidad asociada al Test Chi-cuadrado. ^b Probabilidad asociada al Test de Fisher.

Ningún paciente requirió administración de naloxona.

En todos los casos el prurito basal al ingreso a quirófano fue grado 1. El análisis de requerimiento de tratamiento de prurito, se ajustó al estado ASA y no se hallaron diferencias significativas (Tabla3)

Tabla 3 Requerimiento de tratamiento de prurito ajustado a la categoría ASA

| Estado ASA | Requerimiento Tratamiento prurito | Grupo | Grupo |
|------------|-----------------------------------|-----------------|---------------------|
| | | Propofol (n=37) | Ondansentrón (n=33) |
| ASA I | Sí | 6 (19%) | 6 (29%) |
| | No | 26 (81%) | 15 (71%) |
| ASA II | Sí | 2 (40%) | 5 (42%) |
| | No | 3 (60%) | 7 (58%) |

Los datos se presentan como: nº (%). Probabilidad asociada al Test de Cochran-Mantel-Haenszel: 0,464.

La incidencia general de prurito durante el estudio fue de 25 pacientes (35,7%). Los mismos, presentaron prurito de intensidad leve, moderada o severa en algún momento del registro. Sobre este total, 14 pacientes (56%), pertenecían al grupo ondansentrón y 11 (44%), al grupo propofol.

La distribución del nivel de prurito en los diferentes momentos de la evaluación para ambos grupos se expone en la tabla 4.

Tabla 4 Distribución del nivel de prurito en los distintos momentos de registro

| Grupo | Nivel de prurito | 15 min. | | 30 min. | | 45 min. | | 60 min. | | 1 h POP | |
|---------------------|------------------|---------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|------|
| | | nº | % |
| Propofol (n=37) | 1 | 32 | 86% | 28 | 76% | 31 | 84% | 34 | 92% | 37 | 100% |
| | 2 | 3 | 8% | 3 | 8% | 3 | 8% | 2 | 5% | 0 | 0% |
| | 3 | 0 | 0% | 5 | 14% | 3 | 8% | 1 | 3% | 0 | 0% |
| | 4 | 2 | 5% | 1 | 3% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% |
| Ondansentrón (n=33) | 1 | 28 | 85% | 24 | 73% | 21 | 64% | 27 | 82% | 30 | 91% |
| | 2 | 2 | 6% | 2 | 6% | 6 | 18% | 5 | 15% | 3 | 9% |
| | 3 | 1 | 3% | 3 | 9% | 6 | 18% | 1 | 3% | 0 | 0% |
| | 4 | 2 | 6% | 4 | 12% | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% |

Figura 1 Distribución del nivel de prurito en cada momento de evaluación para los pacientes en el grupo Propofol.

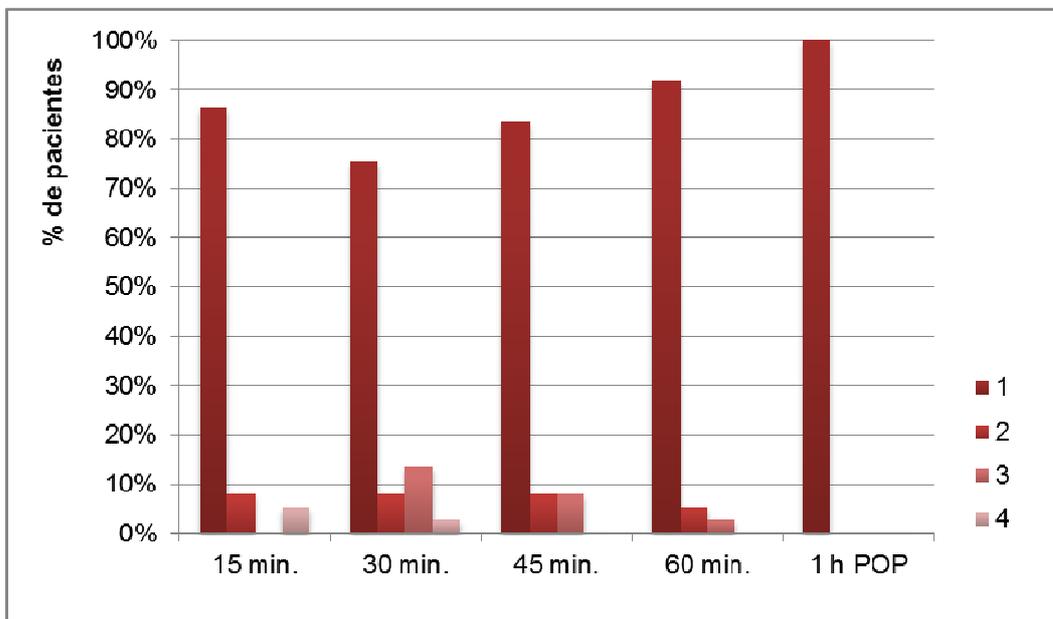
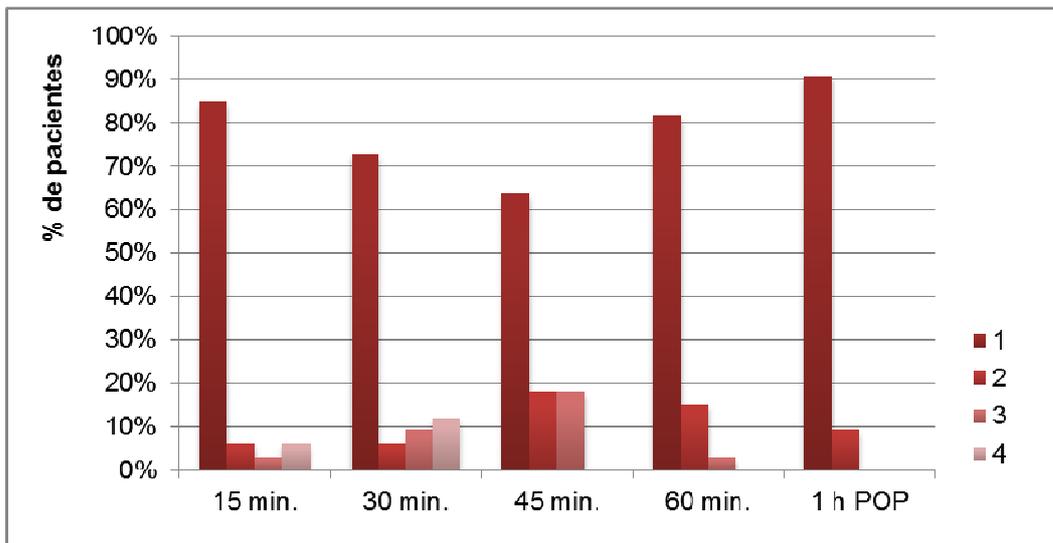
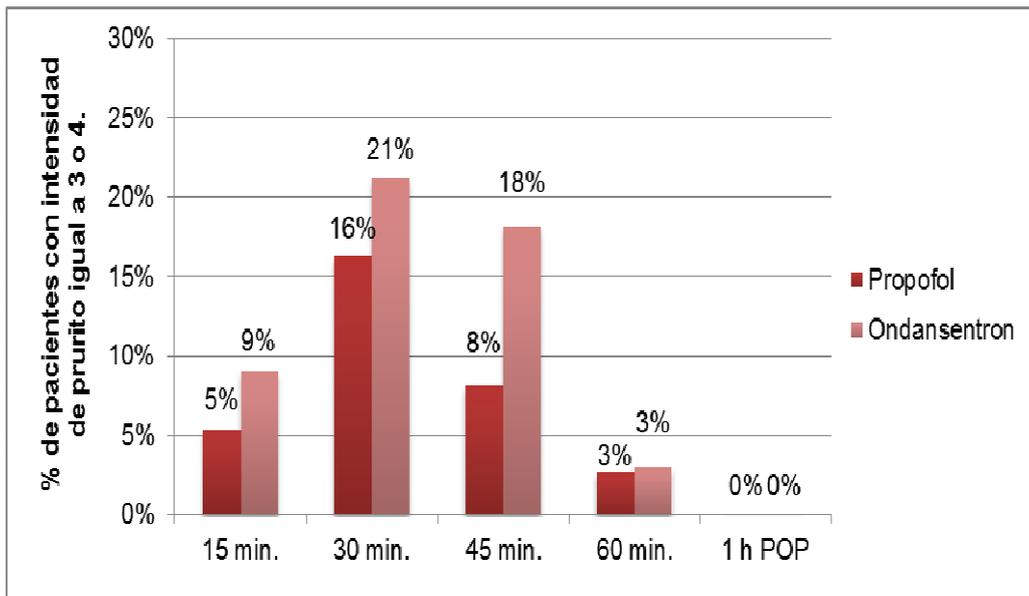


Figura 2 Distribución del nivel de prurito en cada momento de evaluación para los pacientes en el grupo Ondansentron.



Al igual que ocurre con el requerimiento general de tratamiento para el prurito, al agrupar en valores de prurito grado 1 (ausencia de prurito) y grado 2 (prurito leve), en relación a los grupos grado 3 (prurito moderado) y grado 4 (prurito severo), no se registraron diferencias entre los dos grupos en ninguno de los cinco momentos evaluados. (Figura 3)

Figura 3 Distribución del prurito grado 3-4 en los distintos momentos de registro



El efecto adverso más frecuente fue la hipotensión con un total de 17 pacientes (9 pertenecientes al grupo propofol y 8 al grupo ondansentrón). Un total de 6 pacientes presentaron náuseas asociadas a hipotensión (4 del grupo propofol y 2 del grupo ondansentrón). Ningún grupo mostró una diferencia significativa. Lo mismo ocurrió con los eventos adversos menos frecuentes como vómitos y bradicardia. Tabla 4

Tabla 4 Presentación de efectos adversos en ambos grupos

| Efecto adverso | Grupo Propofol (n=37) | Grupo Ondansetron (n=33) |
|-----------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Bradicardia | 2 | 0 |
| Hipotensión | 9 | 8 |
| Hipotensión / Náuseas | 4 | 2 |
| Hipotensión / Vómitos | 0 | 1 |
| Náuseas | 1 | 0 |
| Vómitos | 0 | 1 |
| Total | 16 | 12 |

En el análisis comparativo de los parámetros hemodinámicos FC, FR, saturimetría y PAM; y su evolución temporal desde el estado basal al ingreso a quirófano, intraoperatorios y luego de una hora del egreso de quirófano, fueron equiparables en ambos grupos.

DISCUSIÓN

Este estudio demostró que no difieren en eficacia en el tratamiento del prurito ocasionado por el uso de fentanilo subaracnoideo, el propofol en dosis subhipnóticas (10mg) en comparación con ondansetron 8mg.

Como sucede con la administración de todo fármaco, el uso de opioides como el fentanilo, puede provocar efectos adversos entre los cuales la aparición de prurito es el más frecuente. 1; 2. Se conoce que la administración sistémica de opioides puede originar prurito en un 69% de los casos (incluyendo masculinos y femeninos) y su incidencia aumenta a un 83% en mujeres posparto. 7

Hasta el momento, la mayor eficacia en su tratamiento se demostró con la administración de naloxona. Sin embargo, su aplicación práctica se ve limitada debido a la supresión del efecto analgésico que ésta produce. 5

Existe evidencia, además, de efectividad en el tratamiento del prurito con antagonistas 5-HT3 y propofol, así como también con antagonistas dopaminérgicos. 3

En el presente estudio la incidencia global de prurito fue de 35,7% y su presentación fue similar en ambos grupos, siendo de un 56% en el grupo ondansentrón y de un 44% en el grupo propofol. Esta frecuencia de aparición fue menor a la que se encontró en otros estudios realizados hasta el momento cuya incidencia variaba entre un 45% y 95% (4; 17). Sin embargo, coincide con las publicaciones de Ganesh y col. Y Hirmanpour y col., el pico de incidencia de prurito moderado/ severo, cuya presentación se suscitó entre los 30-45 minutos luego de la anestesia espinal.

La eficacia de la administración profiláctica de ondansentrón, ha sido demostrada en otros estudios (4; 12; 18). De igual modo, también ha sido demostrada la efectividad como tratamiento de prurito, tanto del ondansentrón (12), como del propofol (11).

Basándonos en la incidencia de prurito de grado 3 y 4 (quienes recibieron tratamiento); la distribución en los distintos momentos de registro, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. De modo que, en este estudio, el efecto de la administración de propofol vs ondansentrón tras la aparición de prurito fue similar y no se encontraron beneficios tras el uso de una u otra droga. Esto último coincide con el estudio de Hirmanpour y col. (17), donde se compararon propofol vs ondansentrón como tratamiento del prurito intratecal en cesáreas realizadas con bupivacaína hiperbara y sufentanilo.

La incidencia de efectos adversos en el grupo propofol fue de 43% y en el grupo ondansentrón 36%. Sin embargo, en ambos más del 80% de los eventos adversos incluyeron hipotensión. Debido a que la caída de la presión arterial es un efecto adverso de elevada frecuencia en la anestesia subaracnoidea, no puede adjudicarse su aparición a la administración de propofol u ondansentrón como tratamiento de prurito. En relación a la aparición de otros eventos adversos; tanto el propofol como el ondansentrón, demostraron ser drogas seguras y bien toleradas en las condiciones clínicas dadas.

Hemos hallado limitaciones en el diseño y resultados de este estudio entre las cuales se encuentran; en primer lugar, que el prurito constituye un síntoma subjetivo, de manera que la expresión de su severidad puede variar de un individuo a otro. En segundo lugar, las dosis administradas fueron arbitrarias y no se estudiaron las dosis-respuestas del efecto antipruriginoso, para determinar la dosis óptima a ser utilizada. Por último, los resultados del presente estudio, únicamente pueden ser utilizados en la población de mujeres sometidas a cesárea.

La aparición de prurito tras la anestesia subaracnoidea en motivo de disconfort en las pacientes sometidas a cesárea. Es necesario llevar a cabo estudios con mayor tamaño poblacional, en los cuales se apliquen diferentes dosis de ondansentrón o propofol. Asimismo, podría estudiarse la posible sinergia de estos dos fármacos para el tratamiento del prurito por uso de fentanilo intratecal en cesárea.

CONCLUSIÓN

La administración de propofol en dosis subhipnóticas (10mg) en comparación con ondansetrón 8mg, son igualmente eficaces para el tratamiento de prurito ocasionado por el uso de fentanilo subaracnoideo para cesáreas en pacientes sanas, el tratamiento es seguro y bien tolerado.

Se puede concluir que el propofol y el ondansetrón serían adecuados para tratamiento de prurito moderado y severo, en poblaciones como las estudiadas. Sin embargo, se considera que se necesitan más ensayos controlados aleatorizados, de mayor tamaño.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA et al - Nonrespiratory side effects of epidural morphine. *Anesth Analg*, 1982; 61: 490-495.
- 2 Chaney MA - Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth*, 1995; 42:891-903.
- 3 Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29:303-7.
- 4 Ganesh A, Maxwell LG. Pathophysiology and management of opioid-induced pruritus. *Drugs*. 2007; 67:2323-33
- 5 Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: A central neural pathway for itch. *Nat Neurosci*. 2001; 4:72-7
- 6 Kam PC, Tan KH. Pruritus: Itching for a cause and relief? *Anaesthesia*. 1996; 51:1133-8
- 7 LaBella FS, Kim RS, Templeton J. Opiate receptor binding activity of 17-alpha estrogenic steroids. *Life Sci*. 1978; 23:1797-804.
- 8 Bonnet MP, Marret E, Josserand 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 G. Galeotti. Farmacocinética del propofol en infusión. *Rev Arg Anest*. Vol 67 · Nº 2 · Abril- Junio 2009.
- 10 Warwick JP, Kearns CF, Scott WE. The effect of subhypnotic doses of propofol on the incidence of pruritus after intrathecal morphine for caesarean section. *Anaesthesia*. 1997; 52:270-5.
- 11 Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology* 1992; 76:510-2
- 12 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.
- 13 Pernia A, Calderón E, Calderón Pla E, Torres LM. Ondansetron in the treatment of the pruritus associated with the spinal infusion of opiates. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2000; 47:425-6.

- 14 Ko MC, Song MS, Edwards T, Lee H, Naughton NN. The role of central mu opioid receptors in opioid-induced itch in primates. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 310:169–76.
- 15 Miller JL, Hagemann TM. Use of pure opioid antagonists for management of opioid-induced pruritus. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68:1419–25
- 16 Kjellberg F, Tramèr MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: A quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol.* 2001; 18:346–57
- 17 Hirmanpour A, Safavi M, Honarmand A, Hosseini AZ, Sepehrian M. The comparative study of intravenous Ondansetron and sub-hypnotic Propofol dose in control and treatment of intrathecal Sufentanil-induced pruritus in elective caesarean surgery. *J Res Pharm Pract* 2015; 4:57-63.
- 18 Santos AC, Buklin BA. Local anesthetics and opioids. In: David H, editor. *Chestnut Obstetric Anesthesia.* Philadelphia PA 19103-2899: Mosby, Elsevier; 2014. p. 284.

ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se lo invita a participar en un estudio de investigación titulado: "Eficacia del propofol en dosis subhipnóticas frente al ondansetrón en el tratamiento del prurito producido por fentanilo intratecal en pacientes sometidas a cesárea".

En el mismo se formarán al azar dos grupos. A ambos grupos se les realizará anestesia subaracnoidea con bupivacaína hiperbara 0,5% 10mg y fentanilo 20mcg. Ante la aparición de prurito moderado/severo uno de los grupos recibirá como tratamiento propofol 10mg endovenoso y en el otro grupo, ante la aparición de prurito se administrará ondansetrón 8mg. En caso de no resolver el prurito se realizará una segunda dosis de la droga inicial y si ésta falla, naloxona 40mcg.

Los posibles beneficios de este estudio incluirán no sólo adquisición de conocimientos acerca de la influencia del propofol y el ondansetrón para el tratamiento del prurito por fentanilo intratecal, sino que también brindará la posibilidad de beneficiar en un futuro, a pacientes que se hallasen en una situación clínica similar.

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 del investigador principal

Rosario _/_/_

ANEXO II

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Eficacia del propofol en dosis subhipnóticas frente al ondansetrón en el tratamiento del prurito producido por fentanilo intratecal en pacientes sometidas a cesárea”

Nº de paciente DNI EDAD
 EDAD GESTACIONAL PESO TALLA ASA

| | PAM | FC | FR | SpO2 | INTENSIDAD PRURITO |
|------------|-----|----|----|------|--------------------|
| BASAL | | | | | |
| 15 min | | | | | |
| 30 min | | | | | |
| 45 min | | | | | |
| 60 min | | | | | |
| 1 HORA POP | | | | | |

REQUIRIÓ TRATAMIENTO DE PRURITO SÍ NO
 REQUIRIÓ SEGUNDA DOSIS SÍ NO
 REQUIRIÓ NALOXONA SÍ NO
 REQUIRIÓ ATROPINA SÍ NO
 REQUIRIÓ EFEDRINA SÍ NO
 PRESENTÓ ALGÚN EFECTO ADVERSO SÍ NO TIPO

.....
 OBSERVACIONES

.....
 OPERADORES

