



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA

**“EFICACIA DE ONDANSETRÓN VS KETAMINA PARA
PREVENCIÓN DE PRURITO ASOCIADO A FENTANIL
INTRATECAL EN PACIENTES SOMETIDOS A BLOQUEO
SUBARACNOIDEO PARA CIRUGÍA ORTOPÉDICA”.**

MAYRA ROSALÍA HERNÁNDEZ MATA

DIRECTOR CLÍNICO

Dra. Normal Nélide Quiroga Castanedo
Médico especialista en Anestesiología con alta especialidad en
Anestesia Cardiovascular.

DIRECTOR METODOLÓGICO

M. en C. Juan Francisco Hernández Sierra.

© copyright

ENERO DE 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS
“EFICACIA DE ONDANSETRÓN VS KETAMINA PARA PREVENCIÓN DE PRURITO ASOCIADO A FENTANIL INTRATECAL EN PACIENTES SOMETIDOS A BLOQUEO SUBARACNOIDEO PARA CIRUGÍA ORTOPÉDICA”.

PRESENTA
MAYRA ROSALÍA HERNÁNDEZ MATA

Firmas

DIRECTOR Dra. Norma Nélide Quiroga Castanedo Coordinadora académica de la especialidad de Anestesiología. Médico especialista en Anestesiología con alta especialidad en Anestesia Cardiovascular	
CO – DIRECTOR Dra. Carmen Francisca Portales Cedillo Médico especialista en Anestesiología	
ASESOR METODOLÓGICO M. en C. Juan Francisco Hernández Sierra	
SINODALES	
Dra. Gabriela Josefina Vidaña Martínez Jefe de la División de Anestesiología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.	
Dra. María Guadalupe Vázquez Hernández Médico especialista en Anestesiología	
Dra. Laura Montejano Rodríguez Médico especialista en Anestesiología	
Dra. Paulina Avendaño Mottilla Médico especialista en Anestesiología	
Dr. Hugo Barragán Villegas Médico especialista en Anestesiología	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En la actualidad, los opioides se han considerado una de las mejores opciones en la práctica clínica para el manejo del dolor post operatorio. La administración neuroaxial de un opioide no garantiza una selectividad analgésica a nivel espinal, ya que se ha comprobado la reabsorción sistémica que alcanza receptores en otros sitios. Se han reportado diversos efectos secundarios al uso de opioides por esta vía, siendo el prurito uno de ellos.

El prurito es una sensación no placentera, que desencadena la necesidad de rascarse. La incidencia de prurito después de la administración intratecal de un opioide varía en un rango de 30 a 100%, dependiendo del fármaco utilizado y las características clínicas del paciente. Es la población obstétrica quien parece ser más susceptible, con una incidencia del 60 a 100%, en contraste con la población sometida a cirugía ortopédica, donde va de un 30 a 60%.

Se han propuesto diferentes manejos farmacológicos, desde los antagonistas de opioides con la indeseable eliminación del efecto analgésico, pero también algunos medicamentos que tienen efecto en la prevención del prurito a través de otros receptores no relacionados a opioide, siendo el ondansetrón actualmente uno de los más utilizados. Sin embargo, su uso se limita como profilaxis y no siempre evita su presentación. Debido a la insatisfacción que puede generar el prurito en el paciente, se siguen buscando alternativas farmacológicas para prevenirlo. Un estudio de Biología molecular pone en la mira a los antagonistas del receptor NMDA, al prevenir la activación de las neuronas del prurito en la médula espinal a través de la fosforilación de la cinasa regulada por señal extracelular, sin embargo, aún no está claro cuál es la eficacia versus el ondansetrón.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO: Evaluar la eficacia de ketamina vs ondansetrón en la prevención de prurito asociado a fentanil intratecal en pacientes sometidos a bloqueo subaracnoideo para cirugía ortopédica. Los objetivos específicos fueron evaluar la eficacia de ketamina y ondansetrón para prevención de prurito en esta



población, para finalmente comparar la eficacia para prevención de prurito en los dos grupos de estudio.

DISEÑO DE ESTUDIO: Ensayo clínico controlado doble ciego.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron pacientes de 18 a 70 años para cirugía ortopédica con bloqueo subaracnoideo con fentanil intratecal. Aleatorización con tabla de números. Se administró ondansetrón 8mg ó Ketamina 0.15mg/kg de peso ideal 20 minutos previo a realización de bloqueo. Transcurridos 120min de la administración se interrogó la presencia de prurito. Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión para cada variable. Se utilizó prueba U de Mann-Whitney para comparar los grupos de estudio ($P < 0.05$)

RESULTADOS: Se estudiaron 60 pacientes, con edad promedio de 39 ± 13 años, predominio de sexo masculino (75%). Se encontró una prevalencia global de prurito en el 15% (9 pacientes), siendo en el grupo de ondansetrón 6 pacientes (20%) y en el grupo de ketamina 3 pacientes (10%). Las variables de confusión como edad y sexo no tuvieron diferencia significativa, así como el prurito entre los dos grupos.

CONCLUSIONES: A pesar de que no se encontró diferencia estadísticamente significativa, los dos medicamentos parecen ser efectivos para la prevención de prurito perioperatorio. Esto deberá validarse con estudios prospectivos con mayor tamaño de muestra.



DEDICATORIAS

A Dios, por acompañarme y protegerme en este camino. Por hacerme sentir afortunada en esta vida.

A mis padres y hermanos, a quien dedicó enteramente este trabajo, quienes han sido el motor y la motivación más grande para mi, por darme todo su amor y apoyo en esta aventura. Nunca habrá palabras ni acciones que regresen a ustedes todo lo que han dado por mi. Los amo.

Agradezco a mis maestros, por la formación y conocimientos que me brindaron en estos tres años. Siempre tengo presente sus enseñanzas y nunca olvidaré la admiración que sentí al aprender de ustedes. Gracias por todos los buenos momentos en quirófano.

A mis amigos de la residencia, con los que aprendí y conviví en tantas guardias. Por todas las veces que reímos y nos apoyamos, por las palabras de aliento en los malos días y por la amistad que perdura a través de los años. Los quiero.

A Emmanuel, por ser mi compañero en este sueño tan importante para mí, por estar siempre cuando más te he necesitado y comprenderme. Gracias amor.



AGRADECIMIENTOS

A mis asesores clínicos, la Dra. Norma Nélica Quiroga Castanedo, por apoyarme desde el principio para el desarrollo de este trabajo, por brindarme su tiempo y consejos en todo momento. A la Dra. Carmen Francisca Portales Cedillo, por su disposición para ayudarme. Al Dr. Juan Francisco Hernández Sierra, por ser mi asesor metodológico, por el tiempo y paciencia invertidos en el proyecto y siempre orientarme.

A TODOS mis maestros y compañeros de la residencia, los cuales ayudaron en mi crecimiento educativo y personal, por ayudarme en la realización de este trabajo. Por la paciencia y confianza. Muchas gracias.

A mi Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, el cual ha sido mi segundo hogar durante tanto tiempo. Por las experiencias y conocimientos que me llevo de cada una de las personas con las que me cruce en el camino.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.	7
HIPÓTESIS.	8
OBJETIVOS.	9
SUJETOS Y MÉTODOS.	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	15
ÉTICA.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.	21
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA.	26
ANEXOS.	¡Error! Marcador no definido.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables en el estudio.....	14
Tabla 2. Características generales de la población estudiada.....	18
Tabla 3. Regresión logística múltiple para predecir prurito de acuerdo al sexo, edad y tratamiento.....	20

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución del sexo de los pacientes.....	17
Figura 2. Distribución de cirugías ortopédicas realizadas.....	18
Figura 3. Distribución del prurito por grupo de estudio.	19

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Carta de aprobación de Comité de Investigación y Bioética: 1.....	29
Anexo 2. Carta de aprobación de Comité de Investigación y Bioética: 2.....	30
Anexo 3. Carta de aprobación de Comité de Investigación y Bioética: 3.....	31
Anexo 4. Consentimiento informado.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

PGE1 Y 2: Prostaglandinas 1 y 2

5-HT3: Receptores 5-hidroxitriptamina 3

KOP: Agonista receptor kappa

MOP: Agonista receptor mu

NMDA: N-metil-D-aspartato

ERK1/2: Cinasa regulada por señal extracelular 1/2

GRPR: Receptor de péptido liberador de gastrina

MOR1D: Isoforma del receptor opioide mu 1D

MOR1: Isoforma del receptor opioide mu 1

ml: mililitros

kg: kilogramos

mg: miligramos

mcg: microgramos

min: minutos

N/A: No aplica

GL: Grados de libertad

WMA: Siglas en inglés de la Asociación Médica Mundial

DE: Desviación estándar (\pm)

LISTA DE DEFINICIONES

ASA: Clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiología.

Peso Ideal: Peso esperado de una persona normal sana según la edad, el sexo y la altura. Por lo tanto, una persona desnutrida pesaría menos que su peso corporal ideal. Para este estudio se utilizó la fórmula de Devine:

- Peso corporal ideal (hombres) = $50 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg} \times (\text{altura, pulgadas} - 60)$
- Peso corporal ideal (mujeres) = $45.5 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg} \times (\text{altura, pulgadas} - 60)$

[23,24]

ANTECEDENTES.

Los opioides se han considerado la mejor opción en la práctica clínica para el manejo del dolor post operatorio. Sin embargo, la administración neuroaxial de un opioide no garantiza una acción analgésica selectiva a nivel espinal, debido a que hay reabsorción sistémica que alcanzará receptores en otros sitios. Actualmente, las guías clínicas recomiendan la administración de un anestésico local más un opioide mayor para mejorar el efecto analgésico global y lograr una mayor satisfacción de los pacientes. [1,2] Se ha reportado un amplio espectro de efectos secundarios asociados al uso de opioide neuroaxial. Uno de ellos es el prurito. [2] El prurito es una sensación no placentera, que desencadena la necesidad de rascarse, desde las capas superficiales de la piel o incluso membranas mucosas. [3]. Los síntomas generalmente se presentan en tórax, nariz y alrededor de los ojos (áreas inervadas por el nervio trigémino.) [1, 2]

La incidencia de prurito después de la administración intratecal de opioide varía en un rango de 30 a 100%, siendo esto asociado al tipo de fármaco utilizado y las características clínicas del paciente: más alto en embarazadas, quienes parecen ser más susceptibles, con una incidencia del 60 a 100%. En contraste con la población que se somete a una cirugía ortopédica, donde la incidencia va de un 30 a 60%. [2,3]

El inicio del prurito depende del tipo, ruta y dosis del opioide utilizado, por ejemplo, utilizar fentanilo intravenoso evoca un prurito de corta duración, en contraste con morfina intratecal, el cual es de mayor duración y de difícil manejo. Los efectos adversos relacionados al uso de opioide en anestesia neuroaxial son aún mayores cuando se combinan tanto en la técnica subaracnoidea y epidural. [4] El uso de opioide intratecal alcanza concentraciones en el líquido cefalorraquídeo casi inmediatamente. Si se utiliza epinefrina espinal o epidural, se reduce la toma vascular de opioide (por efecto vasoconstrictor) y con ello se incrementa la concentración de opioide, probablemente desencadenando un aumento en la

gravedad de efectos secundarios. [2] La dosis utilizada es otro factor a tomar en cuenta, ya que dosis mayores de opioide neuroaxial pueden asociarse a un aumento en el tiempo de la analgesia, no obstante, también en la aparición de náusea, vómito y prurito. [5] La premedicación es útil para la prevención de estos efectos y se considera una de las piedras angulares en Anestesiología. [6]

Mecanismo del prurito inducido por opioides

El mecanismo de acción del prurito inducido por opioides neuroaxiales no es claro. Se han propuesto diferentes mecanismos, pero ninguno en particular puede explicar todos los casos. Los mecanismos que se incluyen son:

- a) La activación del “centro de prurito” en el sistema nervioso central.
- b) Activación medular: activación del asta dorsal medular y el antagonismo de la inhibición de transmisores.
- c) Modulación de la vía serotoninérgica.
- d) Teoría que enlaza el dolor y el prurito

Parece ser que el dolor y el prurito son transmitidos por la misma población de neuronas sensitivas, como las fibras no mielinizadas (fibras C) y la liberación de prostaglandinas (PGE1 y PGE2). [2,10] Todo esto mejora la transmisión de las fibras C en el sistema nervioso central, que desencadena prurito. Hay además, una gran densidad de subtipo de receptores 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT3) y receptores mu en las laminas superficiales del asta dorsal y en el núcleo del tracto espinal del nervio trigeminal en la médula ósea. El núcleo espinal del trigémino, localizado superficialmente en la médula es un centro de integración sensitiva de la cara pero también de un área conocida como “centro de prurito” y la activación de los receptores 5-HT3 por opioide juega un rol muy importante para la generación del prurito inducido por opioides. [2] Hay estudios que han demostrado que el antagonismo de los receptores 5-HT3, al utilizar ondansetrón, disminuye la incidencia y la gravedad del prurito. [7]

Experimentos en animales y la respuesta clínica bien documentada al antagonizar receptores opioide mu en humanos sugieren que hay un mecanismo central mediado por estos receptores como la causa primaria del prurito. Se ha notado que la administración intratecal causa prurito segmentario. [8,9]

Los mecanismos celulares estudiados establecen que la administración de un opioide kappa o delta en el asta dorsal de la médula espinal de monos no evoca prurito. [9]

La degranulación de los mastocitos parece ser el mecanismo que en menor medida explica el prurito. Cuando se administra morfina intravenosa hay liberación de histamina, ocasionando ronchas en la extremidad ipsilateral, sin embargo, en técnicas in vitro se demostró que la liberación de histamina por esta administración no involucra receptores de opioide. Además, esta liberación de histamina no parece seguir a la administración de opioides neuroaxiales y no se observa cuando se utiliza fentanilo. [7,9]

La teoría que enlaza el dolor y el prurito toma base en que ambas sensaciones se transmiten a través del tracto espinotalámico. Además, el prurito está ausente en pacientes congénitamente insensibles al dolor. Muchas neuronas espinales responden a estímulo pruriginoso y analgésico. Hay estudios de imagen cerebral que revelan áreas en común que se superponen para estas sensaciones. [10]

Manejo

La sensación de prurito por opioide neuroaxial no solo es molesto e inconveniente para el paciente, sino que reduce la eficacia de esta técnica para el alivio del dolor. [11] Al ser un problema de gran incidencia, científicos y médicos se han enfocado en encontrar opciones de tratamiento. Una gran cantidad de variedades farmacológicas se han utilizado para prevenir o tratar este síntoma, sin embargo, no hay ninguno que sea establecido como el de elección. [11]

Antagonistas de receptores opioide Mu

La mayoría de los analgésicos tipo opioide utilizados en la clínica son agonistas del receptor Mu, por lo que es esperado que los antagonistas de este receptor sean efectivos para el tratamiento del prurito inducido por estos fármacos. Una revisión sistematizada de estudios aleatorizados que incluyeron pacientes obstétricas señaló que naloxona intravenosa (0.25-2.4mcg/kg/h) fue efectiva para el manejo del prurito inducido por opioide, sin embargo, los antagonistas no se usan ampliamente, ya que el efecto analgésico se ve acortado o revertido. [11]

Agonistas parciales de receptor opioide

Nalbufina y butorfanol son agonistas parciales de receptor opioide que han sido utilizados clínicamente como analgésicos con responsabilidad limitada por abuso. Son efectivos para alivio del prurito, particularmente nalbufina en dosis de 3 a 10mg en la mayoría de los estudios. Morgan et al. (1991) reportó que a una dosis de 20mg no hay alivio del prurito con Nalbufina. Se ha reportado uso de butorfanol con morfina en pacientes pediátricos en anestesia peridural, con un decremento en la incidencia de prurito en estos pacientes. [11]

Agonistas de receptor opioide Kappa

Se han señalado a estos agonistas como una terapéutica viable. Estudios originales en roedores muestra inhibición de la necesidad de rascado evocada por pruritogénos como son los péptidos relacionados a la bombesina. En la actualidad, hay dos estudios clínicos que han reportado que la nalfurafina es un fármaco seguro y efectivo para el prurito de pacientes en hemodiálisis con prurito urémico. Los agonistas KOP producen varios efectos contrarios a los agonistas del receptor opioide mu (MOP) en primates. Por ejemplo, los agonistas MOP producen euforia, antiuresis, mientras que los agonistas receptor kappa (KOP) producen disforia y diuresis. [11]

Antagonismo farmacológico por ligandos no opioides

La efectividad del antagonismo del receptor 5-HT₃ con ondansetrón es variable en diferentes estudios clínicos. Un estudio clínico aleatorizado doble ciego, realizado en Brasil, comparó el uso de droperidol contra ondansetrón para la prevención del prurito en pacientes embarazadas sometidas a cesárea bajo bloqueo subaracnoideo con 200mcg de morfina, siendo el resultado a favor de droperidol. [12] Es importante decir en este momento, que la incidencia y gravedad de prurito será dosis dependiente del opioide utilizado y eso podría interferir en la controversia con otros estudios. La mayoría menciona la efectividad en disminuir el prurito con dosis de 4 a 8 mg intravenoso, en pacientes que recibieron morfina o fentanil epidural o intratecal. El mecanismo a través del cual ocurre esto es desconocido. [11] Existen abundantes receptores 5-Hidroxitriptamina subtipo 3 en el asta dorsal de la médula espinal y en el tracto espinal del nervio trigeminal en la

médula y es esta interacción entre opioides y receptores 5-HT₃ que podrían jugar un rol importante al tratar el prurito por opioide intratecal. [11,13]. En una revisión sistematizada de 15 estudios controlados aleatorizados se encontró que el uso profiláctico de una sola dosis de ondansetrón intravenoso antes o después de la administración de un opioide intratecal podía disminuir la incidencia y la intensidad del prurito asociado a la administración intratecal de opioide. [13] Esto se observó de igual forma en un meta-análisis realizado en China, donde se evaluó que 8 mg de ondansetrón eran efectivos para limitar la incidencia de prurito asociado a fentanil intratecal y no efectivo, cuando se utilizaban solo 4 mg o si era prurito por morfina-fentanil. [14] Sin embargo, en otra revisión en el que se evaluó 6 estudios controlados aleatorizados que utilizaban otros opioides de forma intratecal (fentanilo y sufentanilo) no se observó un decremento en la incidencia del prurito, pero si de la necesidad de administrar una terapia de rescate. [15,16] La utilidad de ondansetrón para reducir el prurito también ha mostrado eficacia para disminuir la incidencia de náusea y vómito inducida por morfina, una vez más, en pacientes obstétricas. [17,18]

Se han estudiado en animales otros fármacos con diferentes mecanismos de acción. El efecto analgésico de los receptores antagonistas del N-metil-D-aspartato y el incremento en la activación de receptores NMDA asociado a morfina sugiere un rol potencial del receptor NMDA en la sensación de prurito espinal. La fosforilación de la ERK1/2 inducida por la morfina intratecal fue inhibida por la ketamina, siendo las dos administradas de forma intratecal, observando en animales, una reducción de la incidencia del prurito, sin afectar la analgesia. [19] Neuronas que expresan receptor de péptido liberador de gastrina (GRPR) se han sugerido como las responsables del prurito en la médula espinal. La isoforma del receptor opioide mu MOR1D, el cual es heterodimerizado con GRPR en la médula espinal, retransmite información del prurito inducido por morfina intratecal. Mientras tanto, otra isoforma, MOR1, es requerida para el efecto analgésico de la morfina. Actualmente, la terapia más efectiva para el tratamiento del prurito son los antagonistas del receptor Mu, como la naloxona. Sin embargo, estos antagonistas



son incapaces de discriminar entre MOR1 y MOR1D, por lo que el efecto analgésico puede verse afectado.

Recientemente se ha encontrado participación del glutamato en el proceso de la sensación del prurito a nivel espinal a través de la activación de neuronas espinales GRP sensibles. Considerando la importancia del rol de los receptores de glutamato activados, especialmente los receptores N-metil-D-aspartato en la sensibilización central y patogénesis del dolor neuropático, estos receptores podrían estar involucrados en el prurito inducido por morfina. Los receptores NMDA están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central. Antagonistas como la ketamina, se han utilizado eficazmente contra el dolor agudo o crónico, potenciando el efecto analgésico de la morfina intratecal. Se requiere la activación de cinasa regulada por señal extracelular (ERK) para la sensación de prurito en la médula espinal. Este estudio exploró además que la activación de ERK1/2 se relaciona con el prurito inducido por morfina a nivel molecular, de tal forma que el antagonismo de NMDA previenen la activación de las neuronas del prurito en la médula espinal a través de la fosforilación de ERK1/2. [19]



JUSTIFICACIÓN.

- Existen múltiples procedimientos quirúrgicos que se benefician del uso de anestesia regional (neuroaxial) con opioides intratecales, ello conlleva a la presentación de los efectos adversos no deseados, entre ellos, el prurito.
- Actualmente, no existe un tratamiento eficaz para la mayoría de los pacientes para la prevención de prurito asociado a opioide intratecal, sin embargo, en la literatura hay estudios experimentales en animales que muestran la eficacia de ketamina para prevención del prurito asociado a opioide intratecal.
- Este estudio brindará información acerca de nuevas opciones farmacológicas eficaces y que pueden implementarse en nuestro hospital, para tratar el prurito asociado a opioide intratecal.



HIPÓTESIS.

La ketamina, un antagonista de receptor NMDA, es más eficaz en la prevención de la incidencia de prurito cuando se compara con ondansetrón.



OBJETIVOS.

Objetivo general

- Evaluar la eficacia de ketamina vs ondansetrón en la prevención de prurito asociado a fentanil intratecal en pacientes sometidos a bloqueo subaracnoideo para cirugía ortopédica, a través de ensayo clínico controlado doble ciego.

Objetivos específicos

- Evaluar la eficacia de ketamina para prevención de prurito asociado a fentanil intratecal en pacientes sometidos a bloqueo subaracnoideo para cirugía ortopédica tras 120 minutos de su administración.
- Evaluar la eficacia de ondansetrón para prevención de prurito asociado a fentanil intratecal en pacientes sometidos a bloqueo subaracnoideo para cirugía ortopédica tras 120 minutos de su administración.
- Comparar la eficacia para prevención de prurito en los dos grupos de estudio.

SUJETOS Y MÉTODOS.

Lugar de realización:

- Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

Universo de estudio:

- Pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos ortopédicos, como son: Artroplastia total de cadera, Artroplastia de rodilla, Reducción Abierta con Fijación Interna de fémur, tibia y/o peroné. Reducción Cerrada con Fijación Externa de fémur, tibia y/o peroné. Aseo quirúrgico de miembro inferior por fractura expuesta y/o infección de sitio quirúrgico. De 18 a 70 años de edad, sexo masculino y femenino, atendidos por el departamento de Traumatología y y Ortopedia del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

Criterios de selección:

1. Criterios de inclusión

- Pacientes de sexo masculino o femenino
- Pacientes de 18 a 70 años de edad.
- Pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos ortopédicos, como son: Artroplastia total de cadera, Artroplastia de rodilla, Reducción Abierta con Fijación Interna de fémur, tibia y/o peroné. Reducción Cerrada con Fijación Externa de fémur, tibia y/o peroné. Aseo quirúrgico de miembro inferior por fractura expuesta y/o infección de sitio quirúrgico.
- Pacientes ASA I, II o III.
- Pacientes con peso superior a 50kg.
- Pacientes que acepten participar en el estudio.

2. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de asma.

- Pacientes atópicos.
- Pacientes con uso crónico de opioides.
- Pacientes con cardiopatía isquémica, hipertensión arterial descontrolada, trauma craneoencefálico.
- Pacientes con alergia medicamentosa conocida a ondansetrón o ketamina.
- Pacientes con retraso mental.
- Pacientes con hepatopatía.
- Pacientes con enfermedad renal crónica terminal.
- Pacientes con trastorno bipolar, depresión, esquizofrenia o epilepsia.
- Pacientes con uso de drogas ilícitas.
- Pacientes con cirugía previas.
- Pacientes embarazadas.

3. Criterios de eliminación

- Aquellos pacientes que presenten reacción alérgica a alguno de los medicamentos serán considerados como intención a tratar.

Metodología

- a. El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” el día 25 de Noviembre de 2020. Se le asignó el número de registro 52-20. *(ver Anexo 1,2,3)*
Posteriormente, se inició proyecto y se comprobó que todos los pacientes cumplieran con los criterios de inclusión para este protocolo.
- b. Se informó al paciente o responsable legal, que era candidato para ingresar al protocolo de investigación. Se le explicó que el estudio consiste en administrar uno u otro medicamento (ondansetrón o ketamina) para prevención del prurito asociado a un fármaco (opioide) que se utiliza comúnmente en anestesia regional y que ayuda a mejorar el alivio del dolor

(analgesia) en el postoperatorio. Se le invitó a participar, con los riesgos y beneficios explicados.

- c. Se brindó consentimiento informado para aceptar su participación en este estudio. (*ver Anexo 4*)
- d. Al ingresar a quirófano se realizó monitorización tipo I (electrocardiograma, oximetría de pulso, presión arterial no invasiva). Se obtuvieron signos vitales iniciales y se procedió a administrar una precarga intravenosa con solución cristaloide de 10 a 20ml/kg.
- e. Se designó al residente de segundo año de guardia en turno, y que no fuese encargado de realizar la anestesia en dicho quirófano, para la preparación de ondansetron 8mg dosis y ketamina 0.15mg/kg de peso ideal en jeringas de 10ml con características físicas iguales (dilución: solución salina al 0.9%, mismo volumen: 10ml). Se rotuló como "A" o "B" para ondansetrón y ketamina, respectivamente. El anestesiólogo, el residente de Anestesiología en dicha sala y el paciente, no conocieron cual medicamento fue el administrado. Esta información, tampoco fue conocida por el Investigador principal/Tesista.
- f. Los grupos quedaron conformados como:
 - Grupo 1: Se administró ondansetrón 8 mg intravenoso dosis, aforado en 10 ml y administrado en 2 minutos.
 - Grupo 2: Se administró ketamina 0.15mg/kg intravenoso dosis, aforado en 10 ml y administrado en 2 minutos.Los dos grupos contaron con la premedicación habitual necesaria: dexametasona 8 mg (antiemético), profilaxis antibiotica e inhibidor de bomba de protones.
- g. La aleatorización de los grupos fue de acuerdo a una tabla de números aleatorios generados por computadora. (*Ver punto k.*)
- h. Se administró el fármaco "A" o "B" 20 minutos previo a bloqueo subaracnoideo. Se registró la hora de administración en la hoja de datos.
- i. Se procedió a colocar al paciente en decubito lateral, previa asepsia y antisepsia de región lumbar con solución antiséptica, se localizó el sitio de

punción medial o paramedial (según determinó el Anestesiólogo o residente de Anestesiología en turno) al palpar los espacios intervertebrales. El sitio de punción no fue superior a nivel L1. Se realizó la técnica de bloqueo subaracnoideo, y al obtener retorno de líquido cefalorraquídeo por aguja espinal, se administró el anestésico local más opioide: 12.5mg de bupivacaína hiperbárica o isobárica, y se añadieron 25 mcg de fentanil. Se corroboró el nivel sensitivo y motor necesarios para cirugía programada.

- j. Transcurridos 120 minutos de la administración de fármaco “A” o “B”, se interrogó de manera directa la presencia o no de prurito sin importar que el evento quirúrgico no hubiese finalizado y se registró en la hoja de datos.
- k. Se contó con una lista para conocer que medicamento se administró a cada paciente, en caso de que presentará efectos adversos a alguno de ellos. Esta lista estuvo disponible para consulta con la Dra. Sofia Valeria Huerta Rivas. Sin embargo, no se notificó ningún efecto adverso asociado a ondansetrón o ketamina durante la realización del estudio.
- l. Se recabaron los datos en la hoja de recolección y se analizaron para el estudio de las diferencias y significado estadístico.

Tabla 1. Variables en el estudio.

DEPENDIENTE				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES POSIBLES	UNIDADES	TIPO DE VARIABLE
PRURITO	Sensación no placentera, que desencadena la necesidad de rascarse	0 = NO 1 = SI	N/A	Categórica binaria
INDEPENDIENTE				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES POSIBLES	UNIDADES	TIPO DE VARIABLE
TRATAMIENTO	Tratamiento	Grupo 1 = Ondansetrón Grupo 2 = Ketamina	N/A	Categórica dicotómica**
VARIABLES DE CONTROL (CONFUSORAS)				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES POSIBLES	UNIDADES	TIPO DE VARIABLE
EDAD	Años cumplidos registrados en el expediente	18 – 70	Años	Continua
SEXO	Referido de acuerdo a las características biológicas y fisiológicas	0 = Femenino 1 = Masculino	N/A	Categórica binaria

*La variable independiente quedará como variable dicotómica, no como variable continua, ya que el estudio no pretende evaluar la dosis de los medicamentos.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se controló en el análisis la edad y el sexo. Se consideró la variable dependiente la presencia del prurito, y las variables predictoras fueron el tratamiento, la edad y el sexo.

El tamaño de muestra se calculó con una probabilidad de evento del 50%, con 3 grados de libertad (tratamiento, edad y sexo), por lo cual se incluyeron un total de 60 pacientes para el estudio.

Se realizó el análisis con U de Mann-Whitney para las variables continuas de este estudio y se reportaron como promedio \pm DE (Desviación estándar).

El análisis de las variables categóricas se efectuó mediante la prueba de Chi cuadrada. Después de analizar las variables, se consideraron significativas aquellas menores de $p= 0.05$.

Se realizó regresión logística múltiple para las variables predictoras de prurito. Se utilizó el programa PSPP.



ÉTICA.

Este estudio se consideró **Investigación con riesgo mayor al mínimo**; se administraron dos medicamentos de uso habitual en Anestesiología, luego se realizó una evaluación de la presencia o no del prurito por interrogatorio directo.

Se contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Las intervenciones para este proyecto de investigación se sujetaron al ARTÍCULO 18 de la Ley General de Salud que establece el suspender la investigación de manera inmediata al advertir algún riesgo o daño para la salud del sujeto participante. Además de que, al tratarse de un estudio doble ciego, siempre se contó con una lista que permitió conocer el medicamento administrado.

Se realizó el seguimiento y la atención médica del sujeto voluntario durante la participación del estudio, se vigiló que éste no sufriera ningún daño asociado al protocolo (ARTÍCULO 19 de la Ley General de Salud).

De acuerdo al ARTÍCULO 22 de la misma ley, se formuló un consentimiento informado escrito para la participación en este estudio. Se conservó también la confidencialidad de los datos brindados por el sujeto de investigación y no se realizó difusión externa de la información.

RESULTADOS.

Se estudiaron 60 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del 25 de Noviembre de 2020 al 4 de Enero de 2021. La edad promedio de la población fue de 39 ± 13 años. Un 75% (45 pacientes) de los pacientes de estudio fue de sexo masculino. (ver Figura 1)

El análisis descriptivo de la población general encontró un peso promedio de 71.3 ± 11.74 kilogramos, un índice de masa corporal de 25.5 ± 3.84 kilogramos/metro² y un peso ideal de 62.06 ± 7.49 kilogramos. (ver Cuadro 1)

Figura 1. Distribución del sexo de los pacientes.

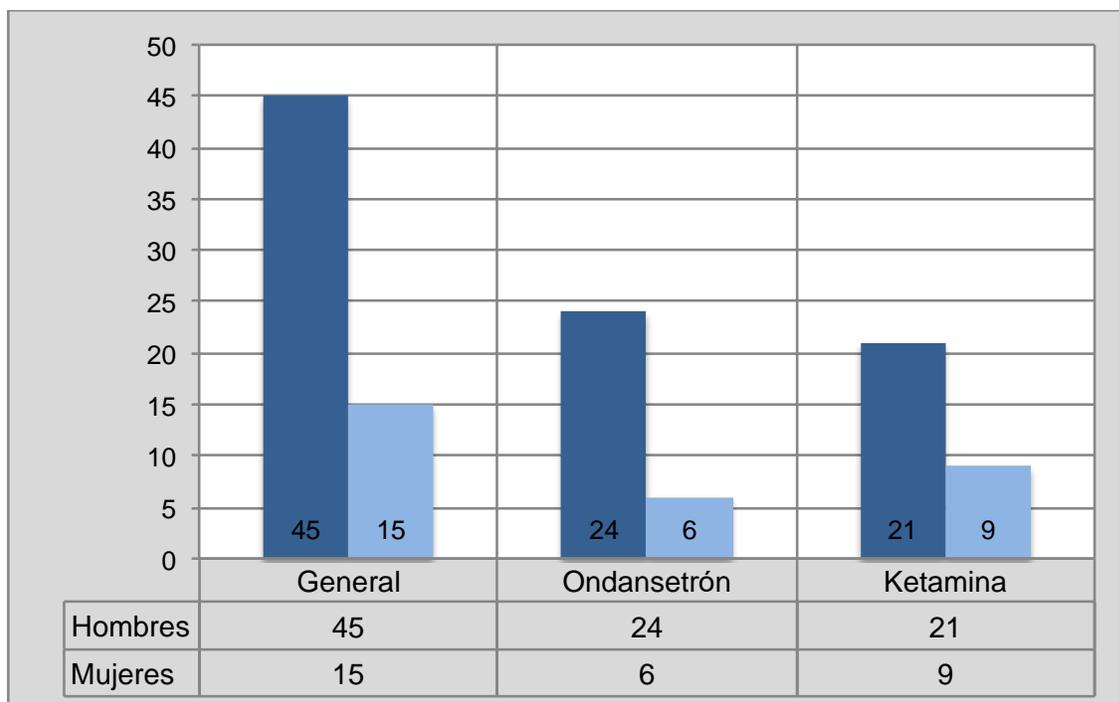
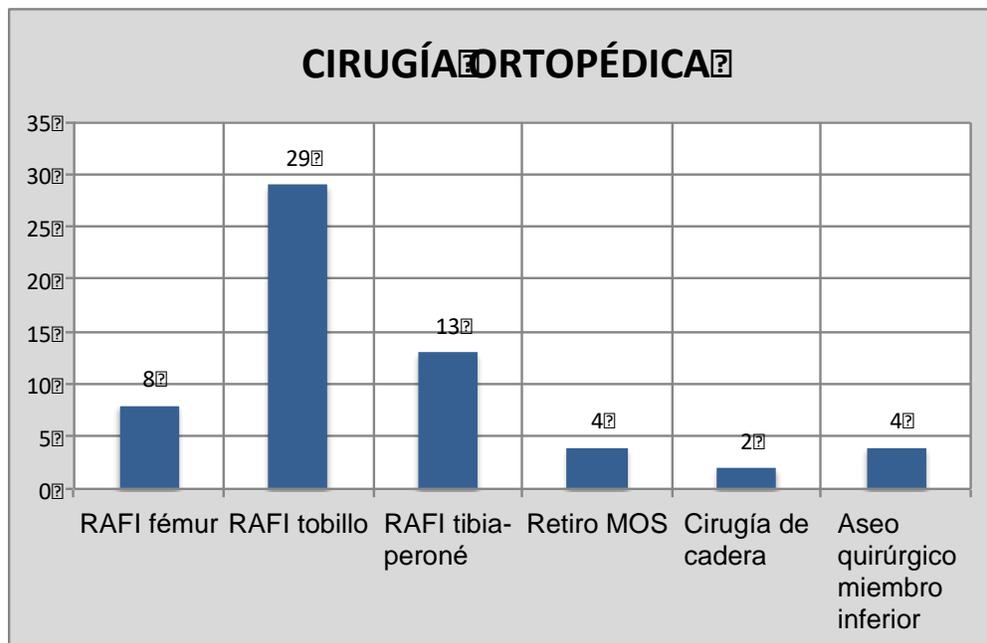


Tabla 2. Características generales de la población estudiada.

	COHORTE			VALOR DE P
	GENERAL	ONDANSETRÓN	KETAMINA	
TOTAL	60	30	30	
VARIABLE				
SEXO MASCULINO	45 (75%)	24 (80%)	21 (70%)	
	<i>MEDIA ± DE</i>	<i>MEDIA ± DE</i>	<i>MEDIA ± DE</i>	
EDAD	39 ± 13	41 ± 14	36 ± 11	0.14
PESO	71.3 ± 11.74	71.26 ± 10.48	71.4 ± 13.06	0.43
TALLA	167.05 ± 6.9	168.13 ± 6.19	165.96 ± 7.50	0.48
IMC	25.5 ± 3.84	25.23 ± 3.53	25.86 ± 4.15	0.56
PESO IDEAL	62.06 ± 7.49	63.26 ± 7.06	60.86 ± 7.83	0.22

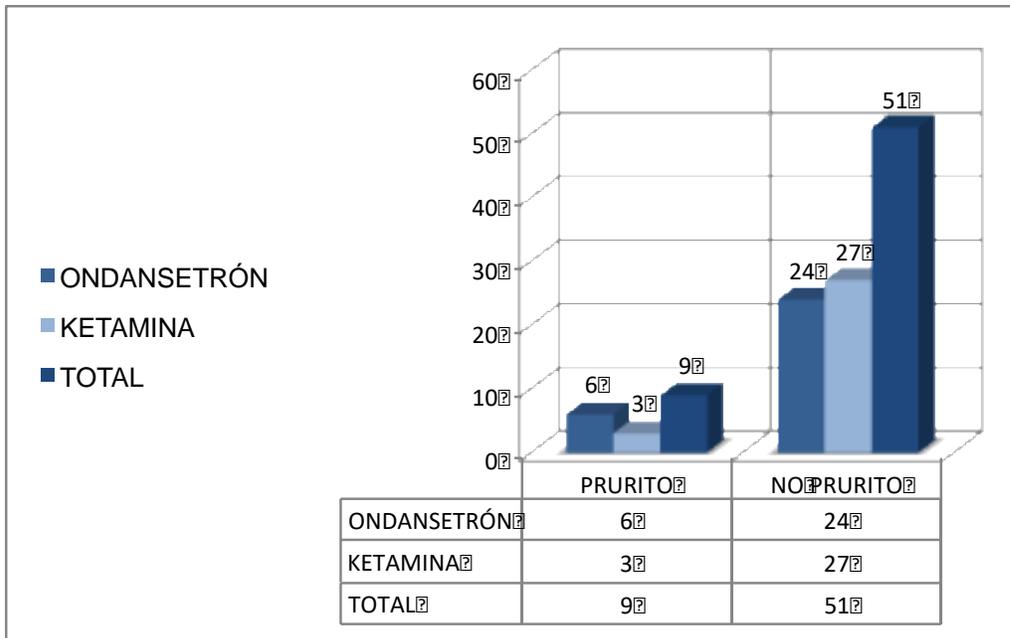
La cirugía ortopédica de mayor frecuencia (48.3%) fue la reducción abierta con fijación interna de tobillo. (ver Figura 2)

Figura 2. Distribución de cirugías ortopédicas realizadas.



Se encontró una prevalencia global de prurito en un 15% (9 pacientes), siendo en el grupo de ondansetrón 6 pacientes (20%) y en el grupo de ketamina 3 pacientes (10%). (ver Figura 3)

Figura 3. Distribución del prurito por grupo de estudio.



Las características de la población que presentó prurito mostraron una edad promedio de 41 ± 15 años, un peso promedio de 77.2 ± 9.56 kilogramos, índice de masa corporal de 28.10 ± 4.48 kilogramos/metro² y un peso ideal de 60.6 ± 9.31 kilogramos.

En un análisis comparativo entre los grupos de estudio, se encontró una edad promedio mayor en el grupo de ondansetrón (41 ± 14 años vs 36 ± 11 años, $p=0.14$), con un peso promedio similar en ambos grupos (71.26 ± 10.48 kg vs 71.4 ± 13.06 kg, $p=0.43$), al igual que la talla (168.13 ± 6.19 vs 165.96 ± 7.5 centímetros, $p=0.48$), el índice de masa corporal (25.3 ± 3.53 vs 25.86 ± 4.15 kilogramos/m², $p=0.56$) y el

peso ideal (63.26 ± 7.06 vs 60.86 ± 7.83 , $p=0.22$), sin embargo, ninguna de estas variables fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

En el análisis de regresión logística múltiple se evaluó la participación de la edad, el sexo y el tratamiento como variables predictoras de prurito, sin embargo, ninguna de ellas resultó asociada. (ver Tabla 3)

Tabla 3. Regresión logística múltiple para predecir prurito de acuerdo al sexo, edad y tratamiento.

VARIABLE	B	Err. Est.	Wald	df	Sign.	Exp(B)
SEXO	1.37	0.89	2.37	1	0.124	3.92
EDAD	-0.01	0.03	0.1	1	0.754	0.99
TRATAMIENTO	-1.07	0.83	1.67	1	0.197	0.34
CONSTANTE	-1.32	1.31	1.01	1	0.314	0.27

DISCUSIÓN.

En nuestro estudio, utilizar ketamina como medicamento adyuvante profiláctico en la prevención de prurito por opioide intratecal no demostró ser más eficaz al ondansetrón.

Una revisión sistematizada de 15 ensayos clínicos aleatorizados indicó que el uso profiláctico de un bolo único de ondansetrón puede proveer una disminución significativa en la incidencia e intensidad del prurito asociado a la administración de opioide intratecal, particularmente cuando se utiliza morfina. Los antagonistas de receptores 5-HT₃ reducen la incidencia de prurito después de la inyección neuroaxial de morfina, pero no después de los agentes opioides liposolubles, como el fentanil.

Fentanil y sufentanil son agentes opioides altamente liposolubles, que promueven un rápido inicio de acción (10-20 minutos) y concentración mínima residual en líquido cefalorraquídeo. Morfina es menos soluble (se le considera de farmacocinética hidrosoluble), teniendo una analgesia de inicio de acción lento, brindando una concentración residual alta en líquido cefalorraquídeo y una mayor migración cefálica. La concentración pico de ondansetrón ocurre cerca de los 15 minutos, por lo que los antagonistas 5-HT₃ pudiesen alcanzar los receptores en la médula espinal antes de morfina pero después de los fármacos liposolubles. Entendiendo esto, se explica porque existe literatura que no brinda la misma efectividad para los antagonistas 5-HT₃ para la prevención de prurito inducido por opioides liposolubles que aquellos hidrofílicos, siendo determinante el tiempo de administración de la terapia profiláctica.

Nuestro estudio demostró una incidencia global de prurito de 15% al utilizar terapia preventiva con ondansetrón o ketamina, siendo la administración de estos fármacos 20 minutos previo a la realización del bloqueo subaracnoideo con fentanil, por lo que este resultado apoya a la utilidad de la terapia profiláctica de ondansetrón encontrada en estas revisiones. [13]

La incidencia de prurito por fentanil neuroaxial es tan alta como al utilizar morfina en esta misma vía, según se demostró en el metanálisis realizado por Youssef et al. No debe olvidarse sin embargo, que una diferencia importante para la aparición de los efectos adversos es la dosis utilizada de morfina de forma intratecal.

Se conoce que la incidencia es variable de acuerdo a las diferentes poblaciones tratadas, por ejemplo la obstétrica, donde se ha demostrado con morfina un rango de 15-70%, mientras que con fentanil se describe en un 53-70%. La población que se somete a una cirugía ortopédica, presenta una incidencia de un 30 a 60%. [2, 3,15] Podemos decir entonces, con los resultados obtenidos, que la terapia preventiva si disminuyé la incidencia de este efecto adverso, sin embargo, una debilidad de nuestro estudio fue no contar con un grupo control que permitiese comparar la incidencia de prurito sin utilizar un fármaco profiláctico.

En un estudio de 25 pacientes realizado en Nepal, la incidencia de prurito que recibió 4mg de ondasetrón 30 minutos previo a la realización de bloqueo subaracnideo con 200 mcg de morfina fue de 16%. En nuestro estudio se utilizó una dosis mayor de ondansetrón (8mg) y un opioide liposoluble, y la incidencia de nuestro grupo fue mayor (20%). Las diferencias, aparte de la dosis y opioide utilizado, son que en nuestra población un 80% de los pacientes fueron de sexo masculino, versus la población del otro estudio, que se trató de pacientes de sexo femenino programadas para cesárea bajo anestesia espinal. Algunas de las conclusiones de este estudio, son similares a las encontradas en el nuestro, ya que si bien el uso profiláctico de antagonistas 5-HT3 como el ondansetrón no son 100% efectivos en prevenir la aparición de prurito, si se observa una disminución en la gravedad del mismo y la disminución de consumo de otros fármacos de rescate, además de reducir la incidencia de náusea y vómito postoperatorio, otros efectos indeseables de los opioides intratecales. [17]

Si regresamos al mecanismo molecular exacto por el cual es evocado el prurito, nos encontramos con una respuesta incierta y con un tratamiento preventivo no 100% eficaz. Actualmente, el efecto analgésico de los antagonistas de receptores

NMDA y el incremento en la activación de ellos asociado a morfina sugieren un rol de estos receptores en la sensación de prurito. El estudio realizado en el Hospital Universitario Médico de la Unión de Pekín, en China, inyectó a ratones de manera intratecal morfina (0.1mcg a 1mcg) y morfina con antagonistas NMDA, sus resultados a evaluar fueron el prurito y la analgesia (al sumergir la cola de los roedores en agua a 52°C). El grupo que recibió agonistas de NMDA mostraron mayor prurito y menos analgesia, en contraste con el grupo que recibió morfina y ketamina que exhibió menor deseo de rascado. Los roedores fueron sacrificados y se tomaron muestras de tejido del asta dorsal lumbar de la médula espinal, los cuales fueron procesados por Western blot, hallando un incremento contrarrestado de la fosforilación del ERK1/2 inducido por morfina cuando se utilizaron antagonistas NMDA. [19]

Para este proyecto, nosotros utilizamos ketamina vía intravenosa a dosis analgésicas (0.15mg/kg de peso ideal), a las cuales los efectos disociativos no se evocan de manera frecuente y la premedicación con benzodiazepinas puede omitirse. Se reportó en un paciente del grupo de este fármaco la presencia de náusea durante el postoperatorio, sin culminar en vómito y sin requerir terapia de rescate. No se reportó ningún otro efecto adverso asociado a este medicamento. La incidencia de prurito en el grupo de ketamina fue del 10% (3 pacientes), y si bien, no demostró ser significativo al compararse con ondansetrón durante el análisis estadístico, se abre paso como una nueva opción farmacológica que requiere estudios similares pero con mayor tamaño de muestra para corroborar nuestros hallazgos.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

El prurito, al ser un efecto adverso de incidencia alta, dependiente del tipo de población que este bajo estudio, el tipo de opioide utilizado y la dosis administrada, requiere un tamaño de muestra mayor, así como la inclusión de más variables que permitan correlacionar los hallazgos de este y otros estudios.

En nuestro hospital, de manera general contamos con los medicamentos que se han utilizado en diferentes estudios, con una leve limitación para la requisición de fármacos con tendencia al desuso, como la ketamina, cuya nobleza no se encuentra solo en la analgesia, sino en otros escenarios de la Anestesiología.



CONCLUSIONES.

Existe una tendencia a ser más efectiva la ketamina para la prevención de prurito en comparación con el ondansetrón, sin embargo, no se demostró diferencia estadísticamente significativa.

La explicación puede deberse al tamaño de la muestra, por lo que otros estudios con mayor tamaño de ésta deberán realizarse para demostrar o no esta asociación.

Al momento actual se puede considerar que ambos fármacos parecen ser efectivos en estas condiciones.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Bujedo BM. An Update on Neuraxial Opioid Induced Pruritus Prevention. *J Anesth Crit Care Open Access*. 2016;(2):00226.
2. Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid - induced pruritus : An update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013;29(3):303-308.
3. Reich A, Szepietowski JC. Opioid-induced pruritus : an update. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2010(35): 2-6.
4. Grangier L, Martinez de Tejada B, Savoldelli GL, Irion O, Haller G. Adverse side effects and route of administration of opioids in combined spinal-epidural analgesia for labour: a meta-analysis of randomised trials. *Int J Obstet Anesth*. 2020 Feb;41:83-103.
5. Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, Patel S, Carvalho B. The Effect of Intrathecal Morphine Dose on Outcomes After Elective Cesarean Delivery: A Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2016 Jul;123(1):154-64.
6. Sheen MJ, Chang FL, Ho ST. Anesthetic premedication: new horizons of an old practice. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2014 Sep;52(3):134-42.
7. Ganesh A, Maxwell LG. Pathophysiology and Management of Opioid-Induced Pruritus. *Drugs*. 2007;67(16):2323-2333.
8. Pruritus O, Benson JL, Campbell HE, Phillips CN. Opioid-Induced Pruritus. *Student Forum*. 2015;30(4):221-227.
9. Rashid S, Trivedi DD, Al-shathir M, Moulton M, Baumrucker SJ. Is There a Role for 5-HT 3 Receptor Antagonists in the Treatment of Opioid-Induced Pruritus ? *Am J Hosp Palliat Care*. 2018;35(4):740-744.
10. Akiyama T, Carstens E. Neuroscience forefront review neural processing of itch. *Neuroscience*. 2013;250:697-714.
11. Ko M-C. Neuraxial Opioid-Induced itch and Its Pharmacological Antagonism. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;226:315-335.
12. Brião FF, Horta ML, Horta BL, et al. Comparison of droperidol and ondansetron prophylactic effect on subarachnoid morphine-induced pruritus. *Braz J Anesthesiol*. 2015;65(4):244-248.

13. Bonnet M, Marret E, Josserand J, et al. Effect of prophylactic 5-HT₃ receptor antagonists on pruritus induced by neuraxial opioids : a quantitative systematic review. *Br J Anaesth*. 2008;101(3):311-319.
14. Zhou C, Yang Y, Liu Z, et al. The effects of prophylactic ondansetron on fentanyl-induced pruritus: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2016;(10):18834-18843.
15. Prin M, Guglielminotti J, Li G. Prophylactic Ondansetron for the Prevention of Intrathecal Fentanyl- or Sufentanil-Mediated Pruritus: A Meta-Analysis of Randomized Trials. [published correction appears in *Anesth Analg*. 2016 Jan;122(1):296]. *Anesth Analg*. 2016;122(2):402-409.
16. Ms WW, Sun LZL. Ondansetron for neuraxial morphine- induced pruritus : A meta- analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(4):383-393.
17. Koju RB, Gurung BS, Dongol Y. Prophylactic administration of ondansetron in prevention of intrathecal morphine-induced pruritus and post-operative nausea and vomiting in patients undergoing caesarean section. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:18.
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 Jul;109(1):174-82.
19. Shen L, Wang W, Li S, Qin J, Huang Y. NMDA receptor antagonists attenuate intrathecal morphine-induced pruritus through ERK phosphorylation. *Mol Brain*. 2018;11(1):35.
20. Gordillo Moscoso A, Medina Mooreno U, Pierdant Pérez M. Capítulo 13: Planeación del análisis y tamaño de la muestra. *Manual de Investigación Clínica*. Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V. 1ª Edición, México, 2012. 105-10.
21. Nemes S, Jonasson JM, Genell A, Steineck G. Bias in odds ratios by logistic regression modelling and sample size. *BMC Med Res Methodol*. 2009



22. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996 Dec;49(12):1373-9.
23. Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug in tell Clin. Pharm.* 1974;8:650-655.
24. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the 'ideal' body weight equations. *Ann Pharmacother.* 2000;34(9):1066-9.