



ARTÍCULO CIENTÍFICO

El ondansetrón reduce el dolor de la inyección de etomidato: estudio aleatorizado controlado[☆]

Omid Azimaraghi^a, Yasaman Aghajani^a, Maziyar Molaghadimi^a, Maliheh Khosravi^a, Kobra Eslami^b, Fatemeh Ghadimi^b y Ali Movafegh^{c,*}

^a Hospital Dr. Ali Shariati, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Irán

^b Centro de Desarrollo de investigaciones, Hospital Dr. Ali Shariati, Tehran Universidad de Ciencias Médicas, Teherán, Irán

^c Departamento de Anestesiología y Tratamiento Intensivo, Hospital Dr. Ali Shariati, Tehran University of Medical Sciences, Teherán, Irán

Recibido el 9 de abril de 2013; aceptado el 10 de junio de 2013

Disponible en Internet el 5 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE

Etomidato;
Ondansetrón;
Dolor

Resumen

Introducción: el etomidato causa dolor cuando es administrado por vía intravenosa. En este estudio buscamos determinar si el pretratamiento con ondansetrón reduce el dolor causado por la inyección de etomidato.

Métodos: fueron incluidos en este estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, 20 pacientes de ambos sexos con edades entre 18 y 50 años, estado físico ASA I o II, candidatos a varios procedimientos quirúrgicos electivos, que exigían más de un acceso intravenoso. Al entrar en quirófano, se insertaron dos cánulas de calibre 22 en las venas del dorso de ambas manos. Después de la infusión de 100 mL de solución salina normal en ambas líneas de acceso intravenoso; usando un torniquete elástico, el drenaje venoso de las manos se cerró hasta la mitad del brazo. Los pacientes recibieron 8 mg (2 mL) de ondansetrón en una de las manos y 2 mL de solución salina al 0,9% en la otra mano al mismo tiempo. El torniquete fue retirado después de 1 min y 2 mg (1 mL) de etomidato se administró en la misma proporción simultáneamente en las líneas intravenosas. Se les solicitó a los pacientes que hiciesen una puntuación del dolor en cada mano, basándose en una escala verbal analógica (EVA).

Resultados: evaluamos a un total de 20 pacientes (un 55% hombres y un 45% mujeres). La media de edad y del peso de los participantes fue de $37,5 \pm 13,1$ años y de $67,7 \pm 7,3$ /kg, respectivamente. El promedio de la puntuación EVA para el dolor causado por la inyección de etomidato después de la preadministración de ondansetrón iv fue de $1,5 \pm 1,2$, siendo menor en comparación con la preadministración de placebo ($3,2 \pm 2,8$; $p < 0,05$).

Conclusión: este estudio demuestra que el pretratamiento con ondansetrón iv reduce significativamente el dolor causado por la inyección de etomidato.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

[☆] Registro del estudio: Irct.ir identifier: IRCT201106125140N4.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: movafegh@tums.ac.ir, ali.movafegh@gmail.com (A. Movafegh).

Introducción

Se han utilizado varios agentes para la inducción de anestesia intravenosa (iv); sin embargo, algunos de los efectos secundarios inducidos por los diferentes fármacos limitan su uso¹.

El etomidato es uno de los conocidos agentes anestésicos iv que puede ser administrado durante la inducción de la anestesia general o para la sedación en procedimientos de corta duración¹. El etomidato formulado con propilenglicol puede lesionar el endotelio vascular y producir dolor². El etomidato es famoso por su estabilidad cardiovascular; sin embargo, el dolor de la inyección y los vómitos en el postoperatorio son 2 efectos adversos desagradables atribuibles a este fármaco³.

La amplia distribución de los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT₃) en el cuerpo humano suministró la base para la investigación del ondansetrón, como un antagonista de los receptores de 5-HT₃ de serotonina en nuevas aplicaciones, aunque los resultados no siempre hayan sido consistentes^{4,5}.

El objetivo primario del estudio fue determinar el efecto del ondansetrón en la prevención del dolor causado por la inyección de etomidato durante la inducción de la anestesia.

Métodos

Ética

Este estudio fue analizado y aprobado por el Comité de Ética Institucional y por la Secretaría iraní de Estudios Clínicos (IRCT ID: IRCT201106125140N4).

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional de la Universidad de Ciencias Médicas de Teherán. La aprobación ética para este estudio (Comité de Ética n.º 91/201/22501) fue suministrada por el Comité de Ética de la Universidad de Ciencias Médicas de Teherán (Prof. Presidente Sh. Akhondzade) el 15 de enero de 2013. El consentimiento informado fue firmado por todos los participantes.

Población de pacientes

En este estudio clínico, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo, fueron incluidos 20 pacientes de ambos sexos con edades entre 18 y 50 años, estado físico I o II, de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Norteamericana de Anestesiólogos (ASA), candidatos a varios procedimientos quirúrgicos electivos que requerían más de un acceso intravenoso.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con historial de tromboflebitis o enfermedad vascular, dolor crónico, diabetes mellitus, historial de tumores o quemaduras en cualesquiera de las manos, historial de dependencia química o cualquier contraindicación para la inyección de ondansetrón o etomidato.

En la visita preoperatoria en la noche anterior a la cirugía, todos los pacientes recibieron explicaciones detalladas sobre el uso de la escala visual analógica (EVA) para el dolor

(0 = ningún dolor, 10 = dolor más intenso posible). No se administró premedicación.

Intervención

Al llegar al quirófano, todos los pacientes fueron monitorizados con electrocardiograma (ECG), presión arterial no invasiva y oximetría de pulso. Todos los medicamentos necesarios fueron preparados en jeringuillas opacas por un anestesista que no conocía la ubicación de los pacientes ni los medicamentos administrados; así que, ni el anestesista ni los pacientes conocían los tratamientos de los grupos.

Dos cánulas de calibre 22 fueron insertadas en las venas del dorso de ambas manos. Se administró solución salina (100 mL) durante 10 min a través de cada una de las cánulas. Usando un torniquete elástico, el drenaje venoso de ambas manos se cerró hasta la mitad del brazo. Se administraron 8 mg de ondansetrón (2 mL) en una de las manos y 2 mL de solución salina al 0,9% en la otra mano al mismo tiempo. El torniquete se retiró después de 1 min, y 2 mg (1 mL) de etomidato fueron administrados en la misma proporción, simultáneamente en ambas manos. Se les solicitó a los pacientes que hicieran una puntuación de 0 a 10 (0 = sin dolor y 10 = dolor más intenso posible) para cada mano. Los efectos adversos también fueron registrados. La elección de la técnica usada para la inducción de la anestesia quedó a cargo del anestesista, en función de cada individuo. La intubación endotraqueal fue facilitada con 0,5 mg/kg⁻¹ de atracurio. Después de la intubación traqueal, la anestesia se mantuvo con isoflurano y N₂O (50%); 0,1 mg/kg⁻¹ de atracurio y 1 µg/kg⁻¹. El fentanilo se administró cada media hora. La ventilación se ajustó para mantener la normocapnia (presión parcial de dióxido de carbono espirado 4,7-5,3 kPa).

Estadística

Se estimó que una muestra de 20 pacientes (40 manos) sería suficiente para detectar una diferencia de 3 puntuaciones en el dolor causado por la inyección de etomidato, estimando una DE de 3,5; potencia del 95% y un nivel de significación de 0,05.

El análisis estadístico de los resultados se hizo con el programa SPSS, versión 17.5 para Windows (SPSS Inc.). La intensidad del dolor se analizó con el test-t para muestras pareadas. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. La potencia del estudio fue considerada en un 20%.

Resultados

Tres pacientes entraron en sedación profunda después de la inyección de etomidato y no lograron responder a ningún estímulo, incluyendo el verbal. Por tanto, esos 3 pacientes fueron reemplazados por nuevos casos. Un total de 20 pacientes fueron incluidos en el estudio (el 55% hombres y el 45% mujeres). La edad media de los participantes fue de $37,5 \pm 13,1$ años y la media de los pesos de $67,7 \pm 7,3$ kg. La media de la puntuación EVA para el dolor causado por la inyección de etomidato después de la preadministración con ondansetrón iv fue de $1,5 \pm 1,2$, siendo la menor comparada

con la preadministración con placebo ($3,2 \pm 2,8$; $p < 0,05$). Seis pacientes desarrollaron urticaria después de la administración del ondansetrón y antes de la administración del etomidato. No fue observada ninguna amenaza para la vida o complicaciones más relevantes.

Discusión

En este estudio, se evaluó el efecto del ondansetrón iv sobre el dolor causado por la inyección de etomidato. Observamos que la administración del ondansetrón antes del etomidato reduce significativamente el dolor causado por la inyección.

El ondansetrón demostró estar conectado a los microrreceptores opioides en seres humanos y poseer una actividad agonista⁶. Los receptores de 5-HT₃ están involucrados en las vías nociceptivas, desempeñan un papel pronociceptivo y median los controles excitatorios descendentes que permiten a las neuronas medulares codificar totalmente los estímulos periféricos. El ondansetrón reduce el dolor neuropático benigno crónico; ese efecto parece ser producido por una acción sobre las neuronas medulares que codifican y transmiten estímulos nociceptivos periféricos⁷.

Los receptores de 5-HT₃ también son una diana para los anestésicos locales. La capacidad del ondansetrón para bloquear los canales de sodio y el receptor de 5-HT₃ nos hizo pensar en la posibilidad de que el ondansetrón posee propiedades antinociceptivas, tal vez de modo similar a los anestésicos locales. Aunque los anestésicos locales posean estructuras hidrofílicas e hidrofóbicas separadas por una conexión intermedia amida o éster, estructura que el ondansetrón no tiene^{8,9}.

Reducir el dolor causado por la inyección de anestésicos intravenosos ha sido objeto de varios estudios. Muchos fármacos fueron usados anteriormente para atenuar el dolor causado por la inyección de propofol y rocuronio. La lidocaína o el fentanilo con anestésico local y propiedades sedativas son los medicamentos más usados¹⁰⁻¹³. Cuando se comparó con el tramadol, el ondansetrón fue igualmente eficaz en la prevención del dolor causado por la inyección de propofol, manteniendo las propiedades analgésicas del ondansetrón, y fue superior debido a la prevención de náuseas y vómitos en el período postoperatorio¹⁴. Los efectos de la metoclopramida y del flurbiprofenaxetil, del granisetron y la cetamina para atenuar el dolor causado por la inyección también fueron anteriormente calculados¹⁵⁻¹⁹.

La cuantificación del dolor es un gran reto para los investigadores. La EVA es uno de los métodos más usados para evaluar el dolor, pero es subjetiva y difícil de calcular cuantitativa o estadísticamente. Los niveles de dolor relatados por individuos usando la EVA se basan en los umbrales de dolor de cada persona, que son desconocidos, haciendo que los resultados sean completamente inadecuados cuando se les compara entre los individuos. De la misma forma que existe una definición diferente de dolor en distintas culturas alrededor del mundo, también hay una variabilidad individual en la percepción del dolor. Incluso el umbral de dolor de cada individuo puede cambiar de acuerdo con el estado emocional subyacente y con la situación ambiental en la cual el dolor se calcula.

Por tanto, cuando el dolor se calcula entre individuos diferentes de regiones diferentes y en condiciones

diferentes, los resultados no son confiables o consistentes. Recientemente se propuso un sistema de «visión del dolor» (*Pain Vision*) para evaluar cuantitativamente el dolor causado por la retirada de material adhesivo de la cura de la herida, que tiene en cuenta el umbral de dolor de cada paciente²⁰.

Creemos que en este estudio se ha presentado una nueva forma de evaluación del dolor. Con ese método, una de las manos de cada individuo se usa como grupo caso y la otra como grupo control para la percepción del dolor, reduciendo o incluso eliminando la intervariabilidad en la percepción y los factores de confusión. En nuestro trabajo anterior, en el cual evaluamos el efecto de la dexametasona sobre el dolor causado por la inyección de clorhidrato de diazepam²¹, también usamos ese método.

Cabe señalar que, hasta donde sabemos, en todos los estudios anteriores sobre el dolor causado por la inyección, el método de evaluación usado fue diferente al de nuestro estudio y el dolor durante la inyección se calculó entre individuos diferentes. Eso puede conllevar resultados menos confiables.

Proponemos el método usado en el presente estudio como una nueva y eficaz manera de evaluar el dolor causado por la inyección de diversos fármacos. Hoy por hoy, estamos llevando a cabo una serie de ensayos clínicos, usando el método mencionado, evaluando el efecto del ondansetrón y el granisetron sobre el dolor causado por la inyección del etomidato y el propofol.

La cuestión sobre la dosis eficaz de ondansetrón necesaria para evitar el dolor causado por la inyección de varios fármacos permanece sin solución. La urticaria, desarrollada en 6 pacientes, fue el aspecto negativo de la administración del ondansetrón, tal vez relacionada con los conservantes usados, pero la duración fue corta y no se evidenció ninguna complicación más grave en ninguno de los individuos².

Debemos señalar también que el efecto antiemético del ondansetrón puede ayudar a atenuar el efecto postoperatorio (náuseas y vómito) del etomidato. No se pudo medir esa variable, porque todos los pacientes recibieron ondansetrón y no teníamos un grupo control.

Como colofón, podemos decir que el resultado de este estudio demostró que el ondansetrón puede efectivamente reducir el dolor causado por la inyección del etomidato.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Levins T. Etomidate in procedural sedation. *Air Med J*. 2011;30:45-8.
2. Doenicke AW, Roizen MF, Hoerneck R, et al. Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. *Br J Anaesth*. 1999;83:464-6.
3. McCollum JS, Dundee JW. Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia*. 1986;41:995-1000.
4. Wilde MI, Markham A. Ondansetron—a review of its pharmacology and preliminary clinical findings in novel applications. *Drugs*. 1996;52:773-94.

5. Haus U, Späth M, Färber L. Spectrum of use and tolerability of 5-HT₃ receptor antagonists. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2004;119:12–8.
6. Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs.* 1998;55:173–89.
7. Barann M, Göthert M, Fink K, et al. Inhibition by anaesthetics of ¹⁴C-guanidinium flux through the voltage-gated sodium channel and the cation channel of the 5-HT₃ receptor of N1E-115 neuroblastoma cells. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 1993;347:125–32.
8. Ye JH, Mui WC, Ren J, et al. Ondansetron exhibits the properties of a local anesthetic. *Anesth Analg.* 1997;85:1116–21.
9. McCleane GJ, Suzuki R, Dickenson AH. Does a single intravenous injection of the 5HT₃ receptor antagonist ondansetron have an analgesic effect in neuropathic pain? A double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Anesth Analg.* 2003;97:1474–8.
10. Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: a randomized, controlled, double-blinded study. *Anesth Analg.* 1999;89:197–9.
11. Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, et al. The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron, lidocaine, tramadol, and fentanyl. *Anesth Analg.* 2002;94:1517–20.
12. Ahmad N, Choy CY, Aris EA, et al. Preventing the withdrawal response associated with rocuronium injection: a comparison of fentanyl with lidocaine. *Anesth Analg.* 2005;100:987–90.
13. Reddy MS, Chen FG, Ng HP. Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: a randomised, double-blind controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia.* 2001;56:902–5.
14. Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, et al. The prevention of propofol injection pain by tramadol or ondansetron. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19:47–51.
15. Fujii Y, Itakura M. Comparison of lidocaine, metoclopramide, and flurbiprofenaxetil for reducing pain on injection of propofol in Japanese adult surgical patients: a prospective, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2008;30:280–6.
16. Fujii Y, Itakura M. Pretreatment with flurbiprofenaxetil, preceded by venous occlusion, and a mixture of flurbiprofenaxetil and propofol in reducing pain on injection of propofol in adult Japanese surgical patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2009;31:721–7.
17. Dubey PK, Prasad SS. Pain on injection of propofol: the effect of granisetron pretreatment. *Clin J Pain.* 2003;19:121–4.
18. Ahmed A, Sengupta S, Das T, et al. Pre-treatment with intravenous granisetron to alleviate pain on propofol injection: a double-blind, randomized, controlled trial. *Indian J Anaesth.* 2012;56:135–8.
19. Hwang J, Park HP, Lim YJ, et al. Preventing pain on injection of propofol: a comparison between peripheral ketamine pretreatment and ketamine added to propofol. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37:584–7.
20. Matsumura H, Imai R, Gondo M, et al. Evaluation of pain intensity measurement during the removal of wound dressing material using «the Pain Vision™ system» for quantitative analysis of perception and pain sensation in healthy subjects. *Int Wound J.* 2012;9:451–5.
21. Movafegh A, Gharehdaghi FA, Khan ZH, et al. Dexamethasone dose attenuates pain on injection following diazepam hydrochloride. *Anesth Analg.* 2005;100:1548–9.