



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicación Oficial de la Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Comparación de los efectos profilácticos del droperidol y del ondansetrón sobre el prurito provocado por la morfina subaracnoidea[☆]



Fabio Ferreira da Cunha Brião^{a,*}, Marcio Leal Horta^a, Bernardo Lessa Horta^b,
Guilherme Antônio Moreira de Barros^c, Ana Paula Behrendorf^d, Ingrid Severo^d,
Mariana Antunes Nunes^d, Roberta Boabaid^d y André Real^d

^a Anestesiología, Universidad Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, RS, Brasil

^b Epidemiología, Universidad Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brasil

^c Universidade Estadual Paulista, Facultad de Medicina de Botucatu (UNESP), Pelotas, RS, Brasil

^d Universidad Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, RS, Brasil

Recibido el 11 de agosto de 2013; aceptado el 20 de noviembre de 2013

Disponible en Internet el 29 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Droperidol;
Morfina;
Ondansetrón;
Prurito;
Inyección
subaracnoidea

Resumen

Justificación y objetivos: El efecto profiláctico del ondansetrón sobre el prurito provocado por la morfina subaracnoidea es controvertido, mientras las evidencias nos muestran que el droperidol previene el prurito. El objetivo del presente trabajo es comparar el efecto del droperidol con el del ondansetrón sobre el prurito provocado por la morfina subaracnoidea.

Métodos: Ciento ochenta pacientes ASA I o II programadas para someterse a cesáreas bajo anestesia subaracnoidea a la cual se le añadió 0,2 mg de morfina fueron divididas aleatoriamente para recibir, inmediatamente después del nacimiento del niño, 10 mg de metoclopramida (grupo I-control), 2,5 mg de droperidol (grupo II) u 8 mg de ondansetrón (grupo III). En el período post-operatorio las pacientes fueron evaluadas en cuanto al prurito (ausente, leve, moderado o intenso) u otros efectos colaterales por observadores que no sabían nada respecto de la ubicación de las pacientes. Las pacientes tampoco conocían su propia ubicación. Los grupos fueron comparados por su tendencia a presentar formas más severas de prurito. También se determinó el NNT.

Resultados: Las pacientes aleatorizadas para recibir droperidol (*odds ratio* proporcional: 0,45 [intervalo de confianza del 95%: 0,23-0,88]) relataron menos prurito que las que recibieron metoclopramida. El efecto del ondansetrón fue similar al de la metoclopramida (*odds ratio* proporcional: 0,95 [intervalo de confianza del 95%: 0,49-1,83-+]). El NNT del droperidol fue 4 y el del ondansetrón 14,7.

[☆] Trabajo realizado en el Servicio de Anestesiología de la Universidad Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marciolealhorta@gmail.com (F.F.C. Brião).

KEYWORDS

Droperidol;
Morphine;
Ondansetron;
Pruritus;
Subarachnoid
injection

Conclusiones: El ondansetrón no inhibió el prurito provocado por la morfina subaracnoidea.
© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

Comparison of droperidol and ondansetron prophylactic effects on subarachnoid morphine-induced pruritus

Abstract

Background and objectives: The prophylactic effect of ondansetron on subarachnoid morphine-induced pruritus is controversial, while evidence suggests that droperidol prevents pruritus. The aim of this study is to compare the effects of droperidol and ondansetron on subarachnoid morphine-induced pruritus.

Methods: One hundred eighty patients ASA I or II patients scheduled to undergo cesarean sections under subarachnoid anesthesia combined with morphine 0.2 mg were randomized to receive, after the child's birth, metoclopramide 10 mg (Group I-control), droperidol 2.5 mg (Group II) or ondansetron 8 mg (Group III). Postoperatively, the patients were assessed for pruritus (absent, mild, moderate or severe) or other side effects by blinded investigators. Patients were also blinded to their group allocation. The tendency to present more severe forms of pruritus was compared between groups. NNT was also determined.

Results: Patients assigned to receive droperidol (proportional odds ratio: 0.45 [95% confidence interval 0.23-0.88]) reported less pruritus than those who received metoclopramide. Ondansetron effect was similar to metoclopramide (proportional odds ratio: 0.95 [95% confidence interval 0.49-1.83]). The NNT for droperidol and ondansetron was 4.0 and 14.7, respectively.

Conclusions: Ondansetron does not inhibit subarachnoid morphine-induced pruritus.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introducción

En un trabajo anterior¹, comparamos el efecto profiláctico del droperidol, la alizaprida, el propofol y la prometazina sobre el prurito provocado por la morfina subaracnoidea, y el droperidol fue el agente más eficaz, el propofol y la alizaprida fueron menos eficientes, y la prometazina, como también otros antihistamínicos², fue ineficaz. Kjelberg y Tramér³ en un estudio en el que revisaron el tratamiento farmacológico del prurito provocado por la morfina, llegaron a la conclusión de que el droperidol era más eficaz que cualquier otro fármaco, con excepción de los antagonistas de la morfina. Pero la revisión de esos autores solo incluyó un trabajo en el cual el ondansetrón era usado para antagonizar el prurito inducido por el alfentanilo en pacientes sometidos a cirugía general.

Las evidencias sobre la eficacia del ondansetrón son contradictorias. Algunos trabajos relatan la eficacia del ondansetrón para tratar⁴ o prevenir el prurito^{5,6}. También se mostró que el ondansetrón reduce la gravedad del prurito sin reducir su incidencia⁷. Asimismo, otros trabajos relatan la ineficacia del ondansetrón o su menor eficacia frente a otros fármacos⁸⁻¹⁰.

Teniendo en cuenta esa contradicción y la ausencia de comparación entre el droperidol y el ondansetrón, decidimos comparar el efecto profiláctico de los 2 fármacos en pacientes sometidas a cesáreas.

Métodos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la *Universidad Católica de Pelotas* (REF: 2011/18) y todas las pacientes firmaron el consentimiento informado. En esta investigación doble ciega, aleatoria, fueron estudiadas las 180 pacientes ASA I o II sometidas a cesáreas independientemente de la causa de la indicación obstétrica. Además de la negativa a participar en esta investigación, las pacientes ASA I o II fueron excluidas en los siguientes casos: anestesia inadecuada, cualquier enfermedad cutánea pruriginosa, uso reciente de opioides o de cualquier otro fármaco que provoque depresión respiratoria, hiperemesis o incapacidad de responder a preguntas con claridad.

Cuando las pacientes llegaban al quirófano, se establecía una infusión de Ringer con lactato y 50 mcg de fentanilo se administraban vía intravenosa. El volumen total de fluidos infundidos durante la cirugía se observaba en 3 etapas: hasta la punción lumbar, hasta el nacimiento del niño y hasta el final de la cirugía. Se estableció la monitorización estándar (presión arterial no invasiva, SpO₂ y ECG).

La anestesia subaracnoidea fue realizada a través del abordaje lateral¹¹ con una aguja de Quincke en el espacio L2-L3 o L3-L4, usando 2 mL de solución hiperbárica de lidocaína al 5% (100 mg) o 4 mL de solución hiperbárica de bupivacaína al 0,5% (20 mg). Se añadieron 200 mcg de morfina al anestésico inyectado. Se estableció profilácticamente el desplazamiento manual del útero hacia la izquierda y si

ocurriese hipotensión (presión sistólica menor del 70% de los valores controles o por debajo de 90 mmHg), se intentaría la mejoría del desplazamiento y/o se usarían dosis fraccionadas de metaraminol (de 0,5 mg). Como la principal causa de la hipotensión antes del nacimiento es la compresión de la cava, distinguimos entre hipotensión que ocurría antes del nacimiento (hipotensión inicial), para la cual se administraría el metaraminol solamente si la hipotensión continuase después de la mejoría de la maniobra del desplazamiento manual; y la hipotensión después del nacimiento del niño (hipotensión final), que posee la misma fisiopatología que la hipotensión de cualquier anestesia espinal y que era tratada con dosis fraccionadas de metaraminol. Después del nacimiento se usaban 15-20 unidades de oxitocina para obtener una buena contracción uterina. En 3 casos, se usaron 0,2 mg de metilergometrina con el mismo fin.

La distribución de las 180 participantes en 3 grupos de 60 pacientes fue realizada usando una tabla de números aleatorios. De acuerdo con esa tabla de ubicación, acto seguido al nacimiento del niño, las pacientes del grupo I recibían 10 mg de metoclopramida, las pacientes del grupo II 2,5 mg de droperidol, y las pacientes del grupo III 8 mg de ondansetrón (fig. 1). En el grupo I, la metoclopramida fue usada porque se comprobó que no posee un efecto sobre el prurito provocado por la morfina, por tanto puede ser empleada para prevenir náuseas y vómitos y ser un placebo para el prurito provocado por la morfina. La anestesia y la administración de medicamentos en quirófano fueron realizadas por los anestesiólogos FFCB y MLH. En el período postoperatorio, las pacientes eran observadas por los anestesiólogos APB, IS, MAN, RB y AR, que no sabían cuál era el tratamiento recibido por las pacientes. Las pacientes tampoco sabían cuál era su tratamiento, haciendo que la

investigación fuese doble ciega. Las pacientes se evaluaron a cada 6 h durante un período de 24 h. Después de ese período fueron evaluadas 2 veces/día hasta su alta del hospital. Además del prurito, cualesquiera otros efectos adversos observados o relatados por la paciente, incluso en el caso de las visitas, era anotado y considerado positivo.

El prurito se clasificó como ausente, leve (restringido a un área, como la cara o los brazos, y que no perturba a la paciente; a veces negado por la paciente, y solo relatado después de mucha insistencia), moderado (afectando un área mayor, como la cara y los brazos, o las cara y superficie anterior del tórax, pero sin molestar a la paciente, y por tanto no exigiendo tratamiento) o intenso (prurito extenso o generalizado, a menudo perturbando a la paciente hasta tal punto que se indique tratamiento), y era registrado de acuerdo con la mayor intensidad observada o relatada. Si el tratamiento se hacía necesario, se instauraban 1,25 mg de droperidol por vía intravenosa.

Con base en los estudios anteriores, estimamos que la incidencia de prurito moderado o intenso debería ser de un 30% en el grupo control, y que una intervención eficiente reduciría la incidencia en un 60%. El cálculo del tamaño de la muestra estimó que para un nivel de significación de un 95% y un poder de un 80%, necesitaríamos 60 pacientes por grupo.

Para el análisis de los datos, usamos la regresión logística para estimar la tendencia de prurito moderado o intenso, y el modelo de tendencia proporcional para estimar la tendencia de presentar un prurito más intenso. En la regresión ordinal, el modelo proporcional fue usado para estimar la *odds ratio* y la presunción de proporcionalidad de las *odds* se evaluó usando el test de Brant. La evaluación del NNT se fundamentó en la incidencia de prurito moderado o intenso.

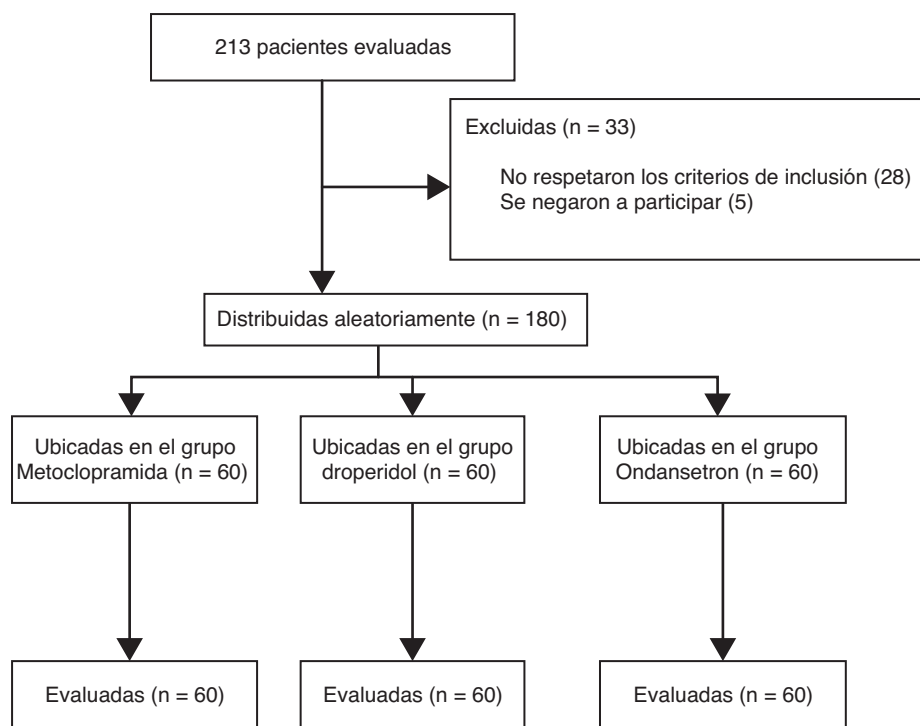


Figura 1 Diagrama de flujo del estudio.

Tabla 1 Distribución de las características básicas en los 3 grupos

	Metoclopramida	Droperidol	Ondansetrón	p
Edad	27,1	27,6	26,8	0,82
Porcentaje de pacientes ASA I	55	58,3	63,3	0,65
Peso	81,5	84,7	78,7	0,20
Altura	162,1	163,1	162	0,78
Índice de masa corporal	30,8	31,8	29,4	0,18
Tiempo de ayuno	8,12	8,84	8,18	0,41
Cesáreas previas	26,7	35,6	45	0,11
Náuseas y vómitos	3,3	5	6,6	0,7
Volumen hasta la anestesia	146,8	143,1	163	0,74
Volumen hasta el nacimiento	245,7	254,6	308,7	0,23
Volumen final	504,2	538,8	369,1	0,67
Hipotensión (%)	40	35	48,3	0,16

Tabla 2 Incidencia y gravedad del prurito en los 3 grupos

Fármacos usados	Prurito			
	Ausente, n (%)	Leve, n (%)	Moderado, n (%)	Intenso, n (%)
Metoclopramida	9 (15)	19 (31,7)	25 (41,7)	7 (11,7)
Droperidol	14 (23,3)	29 (48,3)	12 (20)	5 (8,3)
Ondansetrón	9 (15)	23 (38,3)	17 (28,3)	11 (18,3)

Resultados

La **tabla 1** muestra que la distribución de algunas características básicas (edad, peso, altura, IMC, tiempo de ayuno, número previo de cesáreas e incidencia de náuseas o vómito postoperatorio) fue similar entre los grupos. Tampoco hubo diferencia entre los grupos en el volumen de reposición de líquidos o en la proporción de pacientes que recibirían tratamiento para la hipotensión.

La **tabla 2** muestra que la proporción de personas que no relataron la aparición de pruritos o que informaron de que era un prurito leve, fue más alta entre las pacientes del grupo del droperidol. Además, la incidencia de prurito intenso fue más baja entre las mujeres ubicadas para recibir el droperidol.

La **tabla 3** muestra que la tendencia de presentar una forma más intensa de prurito era menor entre las pacientes del grupo que recibiría el droperidol. La tendencia a presentar una forma más intensa de prurito fue de 0,45 (IC 95%: 0,23-0,88) para las pacientes que recibieron el droperidol con relación a aquellas del grupo metoclopramida. Por otra parte, el grupo del ondansetrón fue similar al grupo de la metoclopramida. En otro abordaje también evaluamos la

tendencia a presentar prurito moderado o intenso, usando la regresión logística. Los resultados de ese análisis fueron similares a los observados en la regresión ordinal, con las pacientes ubicadas para recibir droperidol presentando una menor tendencia al prurito moderado o intenso (*odds ratio*: 0,35 [IC 95%: 0,16-0,74+]).

El NNT para el droperidol fue de 4, mientras que el del ondansetrón fue de 14,7.

Discusión

Nuestros resultados muestran que el droperidol fue más eficiente que el ondansetrón y la metoclopramida, en la misma proporción en que abordábamos la tendencia de prurito moderado o intenso, o cuando la intensidad del prurito era el punto de abordaje.

Existen algunas posibles explicaciones para las diferencias entre nuestros resultados y lo que está relatado en la literatura. En primer lugar, los opioides son diferentes en su farmacocinética, y la morfina posee una acción muy larga cuando se usa por vía subaracnoidea¹². Por tanto, es muy difícil comparar el fentanilo o el sufentanilo con la morfina.

Tabla 3 Regresión ordinal y logística de los grupos II y III (droperidol y ondansetrón, respectivamente), tomando el grupo I (metoclopramida) como referencia

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Regresión ordinal- <i>odds ratio</i> (intervalo de confianza del 95%)	Referencia	0,45 (0,24-0,88)	0,95 (0,49-1,83)
Regresión logística- <i>odds ratio</i> de persistir prurito moderado o severo (intervalo de confianza del 95%).	Referencia	0,35 (0,16-0,74)	0,77 (0,37-1,57)

Otra diferencia es que la incidencia de prurito en las cesáreas es mayor que en otras cirugías⁵.

Con relación a la seguridad del uso del droperidol, existen informes de arritmias¹³, pero ni en nuestros anteriores trabajos (cuando usamos 1,25 mg de droperidol en 60 pacientes), ni en este trabajo (cuando empleamos la dosis de 2,5 mg) registramos arritmias. De cualquier forma, parece interesante el uso de dosis menores de droperidol con la intención de estudiar su eficacia.

Como conclusión podemos decir que nuestro estudio demuestra que el ondansetrón no inhibe el prurito provocado por la morfina subaracnoidea en pacientes sometidas a cesáreas. Esos resultados, combinados con nuestros anteriores trabajos, nos permiten decir que el droperidol es un fármaco satisfactorio para antagonizar el prurito provocado por la morfina subaracnoidea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Horta ML, Morejón LCL, da Cruz AW, et al. Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. *Br J Anaesth*. 2006;96:796–800.
- Harrison DM, Sinatra R, Morgese L, et al. Epidural narcotic and patient-controlled analgesia for post-cesarean section pain relief. *Anesthesiology*. 1988;68:454–7.
- Kjelberg F, Tramér MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anesthesiol*. 2001;18:246–57.
- Charuluxananan S, Somboonviboon W, Kyokong O, et al. Ondansetron for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25:535–9.
- Yeh HM, Chen LK, Lin CJ, et al. Prophylactic intravenous ondansetron reduces the incidence of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2000;91:172–5.
- Iatrou CA, Dragoumanis CK, Vogiatzakis GI, et al. Prophylactic intravenous ondansetron and dolasetron in intrathecal morphine-induced pruritus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2005;101:1516–20.
- Kolm A, Ferraz AAF, Modolo NSP, et al. Profilaxia do prurido causado pela administração subaracnoidea de sufentanil: efeitos do droperidol, da nalbufina, do ondansetron e da combinação deles. *Rev Bras Anestesiol*. 2006;56:28–33.
- Siddik-Sayyid SM, Aquad MT, Taha SK, et al. Does ondansetron or granisetron prevent subarachnoid morphine-induced pruritus after cesarean delivery? *Anesth Analg*. 2007;104:421–4.
- Tamdee D, Charuluxananan S, Punjasawadwong Y, et al. A randomized controlled trial of pentazocine versus ondansetron for the treatment of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2009;109:1606–11.
- Sarvela PJ, Halonen PM, Soikkeli AI, et al. Ondansetron and topisetron do not prevent intraspinal morphine- and fentanyl-induced pruritus in elective cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:239–44.
- Hatfalvi B. Postulated mechanisms for postdural puncture headache and review of laboratory models. *Reg Anesth*. 1996;20:329–36.
- Ballantyne J. *The Massachusetts General Hospital handbook of pain management*. 2nd ed Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 117.
- Habib AS, Gan TJ. Food and drug administration black box warning on the perioperative use of droperidol: a review of the cases. *Anesth Analg*. 2003;96:1377–9.