

Actualización en el manejo del prurito inducido por opioides neuraxiales

B. Mugabure Bujedo

Servicio de Anestesiología Reanimación y Tratamiento del dolor. Hospital Universitario Donostia, San Sebastián

Mugabure Bujedo B. Actualización en el manejo del prurito inducido por opioides neuraxiales. Rev Soc Esp Dolor 2017;24(1):27-38.

ABSTRACT

The itching or pruritus is a secondary effect very annoying that appears after the neuroaxial administration (epidural or intrathecal) of opioid drugs. Sometimes it can even be more unpleasant than the own pain by itself. Either prevention or treatment remains a challenge in the clinical practice of care for these patients. A wide variety of medications with different mechanisms of action have been used and focused in its management, with widely varying results. The objective of this article is to review the literature and summarize the current evidence of the mechanisms and pharmacological treatments available to handle pruritus induced by spinal opioids. The source of articles of this review was obtained through PubMed, Medline and Scopus until December 2016. These search results have been limited to the randomized controlled trials, systematized or comprehensive reviews and from opinion articles of experts in the subject. The most useful drugs are opioid mu antagonists, as naloxone, and mixed opioids kappa agonists /mu antagonists, as nalbuphine and butorphanol, the latter being able in addition to maintaining the analgesia. They have also shown some effectiveness, but to a lesser degree, from receptor antagonists of the serotonin 5-HT₃,

as ondasetron, administered prophylactically, and the antagonists of dopaminergic receptors D₂, as dehidrobenzoperidol. Finally subanesthetic low dose of propofol and prophylactic oral mirazapine and gabapentin have been used with medium results.

Key words: Neuraxial opioids, itching, pruritus, postoperative complications, epidural, intradural, mu and kappa opioid receptors.

RESUMEN

El picor o prurito es un efecto secundario muy molesto que aparece tras la administración neuroaxial (epidural e intratecal) de fármacos opioides. A veces puede ser incluso más desagradable que el propio dolor en sí mismo. Tanto la prevención como el tratamiento siguen siendo un desafío en la práctica clínica asistencial de estos pacientes. Se han utilizado una gran variedad de medicaciones con diferentes mecanismos de acción enfocados en su prevención y tratamiento, con resultados muy variables. El objetivo de este artículo ha sido revisar la literatura y resumir la evidencia actual de los mecanismos y los tratamientos farmacológicos disponibles para manejar el prurito inducidos por los opioides espinales. La fuente de artículos de esta revisión se obtuvo a través de PubMed, Medline y Scopus hasta diciembre del 2016. Dichos resultados de la búsqueda se han limitado a los ensayos controlados aleatorios, revisiones sistematizadas y artículos de opinión de expertos en el tema. Los fármacos más útiles son los antagonistas opioides mu, como naloxona, y los opioides mixtos agonistas kappa/antagonistas mu, como nalbufina y butorfanol, siendo estos

últimos capaces además de mantener la analgesia. También han demostrado cierta eficacia, pero en menor grado, los antagonistas del receptor de la serotonina 5-HT₃, como el ondasetrón administrado profilácticamente, y los antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂, como el dehidrobenzoperidol. Finalmente el propofol a dosis subanestésicas y la profilaxis con mirtazapina y gabapentina vía oral han sido utilizados con eficacia variable.

Palabras clave: Opioides neuraxiales, picor, prurito, complicaciones postoperatorias, epidural, intradural, receptores opioides μ y κ .

INTRODUCCIÓN

Los opioides neuraxiales (ON) son uno de los métodos más usados en la analgesia después del parto por cesárea y otros procedimientos quirúrgicos. El efecto beneficioso de la administración espinal de opioides, utilizados en solitario o en combinación con los anestésicos locales, es aumentar y prolongar la analgesia intra y postoperatoria (1). Una amplia gama de efectos secundarios han sido descritos tras su utilización rutinaria, de los cuales el picor o prurito es uno de los más desconocidos e infratratado. El prurito es una desagradable sensación subjetiva e irritante que provoca un impulso de rascado, cuyos síntomas generalmente comienzan en el tronco, la nariz, alrededor de los ojos y generalmente está localizada en zonas faciales, inervadas por el nervio trigémino (2). La explicación a esta localización reside en que el núcleo espinal del nervio trigémino es rico en receptores opioides y se continúa estructuralmente con la sustancia gelatinosa y tracto de Lissauer en C3-C4. La división oftálmica del núcleo sensorial espinal del nervio trigémino es más inferior, por lo tanto este dato apoya la observación de que el prurito después de la administración de ON normalmente se encuentra en la parte superior de la cara (3).

La incidencia de prurito es del 83 % en pacientes obstétricas y del 69 % en las pacientes no embarazadas, incluyendo hombres y mujeres. Las mujeres embarazadas parecen ser más susceptibles al prurito después de la administración de ON que otras poblaciones, con incidencia del 60 al 100 %. En contraste, después de la cirugía ortopédica, la incidencia de prurito después de ON varió de 30 a 60 %. Esta mayor incidencia en la población obstétrica puede deberse a la interacción de los estrógenos con los receptores opioides (4).

El prurito comienza poco después de la analgesia, con una aparición variable en función del tipo, la ruta y la dosis de opioides utilizada. El prurito provocado por opioides liposolubles como el fentanilo y sufentanilo es de corta duración, y el uso de la dosis mínima efectiva y la adición de anestésicos locales parece disminuir la prevalencia y la severidad del picor. Sin embargo, el prurito provocado por

morfina intratecal es de larga duración y es más difícil de tratar (5). La administración intratecal de opioides alcanza concentraciones máximas en el líquido cefalorraquídeo casi inmediatamente y tras la administración epidural, hay un retraso en el aumento de la concentración máxima (10-20 min con fentanilo y 1-4 h con morfina). La co-administración de epinefrina puede tener una influencia sobre los opioides epidurales y sus efectos secundarios, incluyendo el prurito. Como un agente vasoconstrictor, la epinefrina disminuye la absorción vascular de opioides desde el espacio epidural y puede incrementar las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo y, por lo tanto, posiblemente la severidad de los efectos secundarios (6).

El objetivo de esta revisión es entender la fisiopatología y los mecanismos del prurito inducido por opioides espinales y revisar el actual cuerpo de la literatura con los estudios disponibles que avalen la inclusión de terapias farmacológicas eficaces, tanto para su tratamiento como su prevención.

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS OPIOIDES NEURAXIALES

Han pasado más de 100 años desde que *Bier*, utilizando cocaína intratecal en 1898, diera el pistoletazo de salida en la carrera por conseguir el uso rutinario de los opioides espinales. Ésta ha estado plagada de adversidades que se vieron superadas en la década de los 70 al descubrirse los receptores opioides medulares, y evidenciar que la aplicación directa de morfina espinal producía analgesia. Esta realidad fue tangible tras la utilización, por Wang y cols., de bolos de morfina intratecal en humanos (7) y ser publicado por Behar y cols. el primer artículo de uso de morfina epidural para tratamiento del dolor (8). En los últimos 30 años el esfuerzo científico se ha basado en definir qué opioide es adecuado para uso espinal y cuál no, ya que, en parte, se ha asumido que cualquier opioide depositado en el espacio epidural o intratecal producirá una analgesia selectiva espinal superior a la conseguida por cualquier otra vía de administración y desprovista de los efectos adversos más temidos como la depresión respiratoria. Desafortunadamente en la mayor parte de los casos no se cumple, ya que pueden alcanzar los centros superiores cerebrales a través del LCR o por recaptación sanguínea y muchos de ellos sólo consiguen una biodisponibilidad medular muy baja. Es un hecho demostrado que la administración espinal de anestésicos locales produce un efecto analgésico segmentario medular. Sin embargo, persiste un debate activo sobre si el uso de opioides en solitario o junto con dichos fármacos consigue la misma finalidad (9,10).

Los estudios demuestran que la liposolubilidad es inversamente proporcional a su selectividad medular, siendo ésta mayor para el fármaco más hidrosoluble, la morfina. Su administración epidural liposomal retardada (MELR)

ofrece buena analgesia sin la necesidad de un catéter epidural. El fentanilo es el opioide más recomendable en cirugía ambulatoria y parece producir un mayor efecto espinal tras su administración epidural en forma de bolos, y supraespinal en el modo de infusión continua. La metadona y la hidromorfona epidural son alternativas válidas para este uso en el periodo postoperatorio. Todos los opioides administrados vía intratecal producirán, al menos en parte, analgesia por un mecanismo espinal. Las diferencias principales entre ellos se presentan en relación a la duración de acción, velocidad de aclaramiento y vías por las que el fármaco alcanza los receptores cerebrales. En general, los opioides lipofílicos producen una analgesia de corta duración (1-4 h), que los hace útiles para el control del dolor postoperatorio inmediato. Sin embargo, la morfina produce una intensa analgesia de hasta 24 h, con dosis de tan sólo 100-200 µg (11).

OTROS EFECTOS ADVERSOS DE LOS OPIOIDES NEURAXIALES

Retención urinaria

La incidencia de retención de orina puede llegar hasta el 35 % tras la administración de morfina, y es más frecuente vía intratecal que intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m.). La duración parece estar relacionada con la dosis intratecal y sobre todo con el tipo de opioide, ya que es menor con los fármacos lipofílicos (5 a 8 h tras 10 o 30 µg de sufentanilo) que con los hidrofílicos (14 a 20 h tras 0,1 o 0,3 mg de morfina). El mecanismo implicado parece estar relacionado con los receptores opioides (μ y δ) de la zona sacra medular que producen una inhibición de las fibras parasimpáticas con una marcada relajación del músculo detrusor y aumento de la capacidad de distensión vesical. Es necesario descartar otras causas como problemas obstructivos, aquellos relacionados con la cirugía o la hipoperfusión renal. El tratamiento con naloxona revierte el cuadro así como parte de la analgesia y, si pasadas 6 h no se consigue una micción espontánea, se recomienda realizar un sondaje urinario (12).

Náuseas y vómitos

La incidencia global tras opioides intratecales es del 30 %, siendo dosis dependiente y mayor para morfina que para fentanilo o sufentanilo y similar que tras su administración i.v. o i.m., por lo que se recomienda utilizar la dosis efectiva mínima. El mecanismo de producción se debe en parte a su absorción sistémica y a su migración cefálica a través del LCR, interacción con los receptores en el área postrema, la sensibilización

del aparato vestibular y la disminución de la motilidad gástrica. El tratamiento con dexametasona y droperidol se ha mostrado efectivo en su prevención así como combinaciones de escopolamina y prometacina y ondasetrón en su tratamiento (13).

Depresión respiratoria

Es la complicación más temida de los opioides espinales y se estima una incidencia entre 0,07-0,49 %, siendo similar a su administración parenteral (< 1 %). El principal motivo es la difusión rostral a través del LCR. Es un efecto dosis dependiente y todos los opioides pueden producirla, apareciendo típicamente antes de las 2 h con los fármacos lipofílicos y entre 6-12 h con la morfina. Para su prevención es necesario mantener un protocolo de vigilancia y personal entrenado en su detección, así como evitar los factores de riesgo, como el uso concomitante de otros opioides o sedantes del SNC, grandes dosis de fármaco, edad > 65 años y ser un paciente no tomador habitual de opioides. El tratamiento se basa en antagonistas como naloxona y naltrexona (14).

MECANISMO DEL PRURITO

El mecanismo exacto del prurito inducido por ON no está claro. Muchos mecanismos se han postulado como posible origen, ya que no existe un mecanismo único que pueda explicar este fenómeno en todos los casos. Los mecanismos que parecen estar involucrados incluyen:

- La activación del "centro del picor" en el sistema nervioso central.
- La modulación medular vía activación del asta dorsal y el antagonismo de los transmisores inhibidores de las vías descendentes.
- La modulación de la vía central serotoninérgica.
- La teoría que une el dolor y prurito, con un proceso de sensibilización periférica y otro central.

Los mediadores inflamatorios como la bradiquinina, serotonina, prostaglandinas, interleucinas y el bajo pH han demostrado su eficacia para sensibilizar a los nociceptores periféricos. Ha quedado claro que los efectos agudos de estos mediadores inflamatorios no pueden explicar los cambios prolongados de sensibilidad neuronal observada en los procesos inflamatorios crónicos. La regulación de la expresión génica inducida por factores tróficos, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), se ha demostrado que desempeña un papel importante en la persistencia de una mayor sensibilidad neuronal. El NGF es liberado en la periferia y se une específicamente a receptores específicos situados en las terminaciones nerviosas nociceptivas. La señal es entonces transmitida a través del transporte axonal

retrogrado a los ganglios de la raíz dorsal, donde la expresión génica de neuropéptidos y moléculas receptoras, como los receptores vanilloides (TRPV1), se ven aumentados en densidad. Los factores tróficos también pueden iniciar la sensibilización de fibras nerviosas y, por tanto, cambiar la morfología de las neuronas sensoriales. Mecanismos similares pueden estar funcionando en el prurito crónico, como mecanismo de sensibilización periférica y central (4).

Parece que el dolor y el prurito se transmiten por la misma población de neuronas sensoriales, es decir, pequeñas fibras nerviosas no mielinizadas (fibras C) y la liberación de prostaglandinas (PGE1 y PGE2). Todo ello mejora la transmisión de las fibras C en el sistema nervioso central, lo que potencia el prurito (15). Una densidad alta de receptores 5-HT₃ (subtipo 5-hidroxitriptamina 3) y receptores μ están presentes en las capas superficiales del asta dorsal y en el núcleo del tracto espinal del nervio trigémino en la médula espinal. El núcleo espinal del trigémino situado superficialmente en la médula es un centro integrador de la información sensorial de la cara y contiene una zona conocida como el “centro de picor”. La migración cefálica de los opioides neuraxiales hacia este centro y la activación de los receptores 5-HT₃ por opioides pueden desempeñar un papel crucial en la generación de prurito inducido por opioides (4,16,17).

Los opioides también pueden inducir prurito a nivel espinal por las neuronas secundarias en la lámina I y haz espino-talámico del asta dorsal. Las neuronas de rango ancho activas del asta dorsal inhiben estas neuronas espinales protegiéndonos del picor. Si esta inhibición se debilita por los opioides espinales μ , dichas neuronas se activan y se desinhiben provocando picor sin mediar estimulación periférica. Se ha comprobado en estudios experimentales en animales que la activación de la médula y la producción de prurito, se observa en particular, por la activación de los receptores de opioide μ (MOR), y que sin embargo los receptores opioides kappa-(KOR) suprimen el picor (18).

En este sentido se han postulado 2 teorías que sustentarían dichas afirmaciones:

- a) La *base molelular*: el mecanismo molecular de prurito inducido por ON ha sido algo revelado por un reciente estudio. Liu y cols. (19) realizaron una serie de elegantes experimentos animales, demostrando la desvinculación del prurito inducido por morfina y la analgesia inducida por este fármaco en la médula espinal de ratón. Concluyeron que el receptor opioide μ (MOR) en su isoforma MOR1D es necesaria para el prurito inducido por la morfina intratecal, y que el péptido liberador de gastrina (receptor GRPR) en la médula espinal también era necesario. En particular, el picor fue inducido por agonistas μ y las respuestas de rascarse fueron casi abolidas en ratones GRPR “knock-out”, así como por la coadministración con un antagonista del GRPR.

- b) La *base celular*: los mecanismos celulares del prurito inducido por opioides espinales han sido aclaradas en profundidad por los estudios farmacológicos en primates no humanos.

Se estudiaron 3 tipos de receptores agonistas opioides y su capacidad de provocar respuestas de rascado a través de una amplia gama de dosis analgésicas. Curiosamente, los resultados demuestran claramente que sólo los agonistas μ producen efectos analgésicos acompañados de prurito y rascado como respuesta. Otros subtipos de receptores opioides, como delta DOR, kappa KOR, y nociceptin NOR, no median prurito inducido por ON (20).

Es importante seguir investigando las propiedades fisiológicas de las neuronas sensoriales expresando estos y/u otros subtipos de receptores opioides en la médula espinal, además de, lo que es más importante, corroborar cómo la analgesia inducida por opioides y el prurito pueden ser distinguidos a nivel del receptor opioide. Tales hallazgos básicos facilitarán futuros puntos diana en el tratamiento y prevención del prurito tras ON sin revertir su efecto analgésico. La investigación futura integrará ambos enfoques, farmacológicos y electrofisiológicos, tanto en roedores como en primates no humanos, y hará avanzar nuestra comprensión de cómo los circuitos neuronales espinales son capaces de regular tanto el prurito como la analgesia.

FÁRMACOS EFICACES EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL PRURITO

La prevención del prurito inducido por opioides neuraxiales es compleja, incluso después de la investigación significativa en este campo. Sin embargo, de momento no hemos sido capaces de describir un tratamiento definitivo. Por ello, y creyendo que es mejor prevenir que curar, se ha sugerido el uso de dosis analgésicas mínimas de opioides neuroaxiales, o en combinación con un anestésico local, que ofrece una analgesia satisfactoria con una incidencia muy baja de prurito. Medicaciones como el tenoxicam, diclofenaco potásico, gabapentina por vía oral antes de la cirugía, los antagonistas de 5-HT₃ intravenosos, droperidol y dosis de propofol subhipnóticas han mostrado resultados positivos pero poco consistentes para la prevención del prurito inducido por opioides espinales y, por tanto, pueden ser considerados como una posible terapia profiláctica y de tratamiento (Tabla I) (4).

Antagonistas de los receptores opioides

El receptor μ es el responsable de la modulación del dolor y algunos efectos secundarios, en especial el prurito y las náuseas o vómitos. Por lo tanto, los fármacos que

TABLA I
FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL PRURITO INDUCIDO POR OPIOIDES NEURAXIALES (ON)

<i>Antagonistas opioides mu</i>	Naloxona, naltrexona, metilnaltrexona, nalmeveno, clocinamox
<i>Opioides mixtos agonistas/antagonistas</i>	Nalbufina, butorfanol, pentazocina
<i>Antagonistas 5HT3</i>	Ondasetrón, tropisetrón, granisetrón, dolasetrón
<i>AINE y corticoides</i>	Tenoxicam, diclofenaco, ketorolaco, celecoxib, dexametasona
<i>Antihistamínicos</i>	Difenhidramina, hidroxicina
<i>Antagonistas dopaminérgicos D2</i>	Droperidol, alizaprida, metoclopramida
<i>Otros</i>	Propofol, mirtazapina, gabapentina

antagonizan dicho receptor han sido los más utilizados en este campo.

El nalmeveno, originalmente conocido como nalmetreno, es un antagonista del receptor opioide mu desarrollado a mediados de la década de 1970, que ha sido utilizado principalmente en EE. UU. para el tratamiento del alcoholismo y sobredosis opioide. También se ha investigado para el tratamiento del prurito inducido por ON en primates con buenos resultados. KO y cols. demostraron cómo una dosis única profiláctica de este fármaco (32 µg/kg) revertían por igual el prurito y la analgesia inducida por morfina intratecal. Se desarrolló una desviación clara a la derecha de la curva dosis/respuesta en los primates estudiados frente a ambos parámetros clínicos. Este hecho demostraba para los autores cómo la ventana terapéutica es realmente muy estrecha entre la producción de la analgesia y el prurito, ambos mediados por receptores mu (21). El pre-tratamiento con clocinamox, un antagonista selectivo mu, inhibió el rascado inducido por opioides espinales en primates, pero ni el antagonismo κ-opioide (binaltorfimina) ni los antagonistas delta (naltrindol) produjeron este efecto. Esto explicaría el papel fundamental antipruriginoso de los antagonistas de los receptores mu (22). Parece que una dosis intravenosa de 0,25 a 1 mcg/kg/h es la más eficaz sin afectar a la analgesia. Una revisión sistemática de Kjellberg y Tramèr en el año 2001 con 834 pacientes (23) concluyó que la naloxona intravenosa era un fármaco eficaz en el tratamiento del prurito (NNT 3,5) y las náuseas inducidas por ON, sin aumentar la puntuación del dolor, y que dosis superiores a 2 mcg/kg/h son más propensos a conducir a la reversión de la analgesia y, por lo tanto, no son recomendables. Posteriormente, un metanálisis realizado en 2011 sobre 8 estudios demostró cómo la naloxona i.v. en perfusión continua fue eficaz en la disminución del prurito tras ON, sin aumentar la intensidad del dolor. Pero una revisión crítica de la Universidad de York y su sistema DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) concluyó que, debido a la heterogenicidad de los estudios incluidos en esta revisión y el alto porcentaje de errores metodológicos, no consideraba fiable los resultados (24). En consencuen-

cia, varios estudios han evaluado la eficacia de la naloxona, naltrexona y metilnaltrexona en la prevención del prurito, pero se observaron resultados variables especialmente tras la administración oral o subcutánea de estos dos últimos tanto en población adulta como pediátrica. Sobre la base de los datos existentes, una dosis baja, por vía intravenosa en forma de infusión de naloxona, tiene la mayor evidencia para la prevención del prurito inducido por ON en el adulto. Una infusión continua produce menos fluctuación de las concentraciones de naloxona que las inyecciones en bolo y compensa la relativamente corta vida media de la naloxona (25).

Por otro lado, otro reciente metanálisis demostró la eficacia de la naloxona en la prevención y tratamiento de los efectos adversos de los fármacos opioides. Tras una selectiva selección, sólo seis estudios fueron incluidos en los que se examinó los efectos de la naloxona en el prurito inducido por opioides (4 de ellos vía espinal y 2 vía sistémica). El análisis indicó que hubo heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos ($I^2 = 60,3\%$, $P = 0,027$). Por lo tanto, el metanálisis se basó en el modelo de efectos aleatorios. Los resultados indicaron que la tasa de incidencia de prurito inducido por opioides fue significativamente menor en el grupo de naloxona frente al grupo control ($RR = 0,252$, $IC\ 95\% = 0,137-0,464$, $P = 0,000$) (26).

Sin embargo, bajo las condiciones de un reciente estudio, una dosis única de 12 mg de bromuro de metilnaltrexona subcutánea no logró reducir la gravedad general o la incidencia de prurito entre una población obstétrica tras recibir 15 mcg de fentanilo y 100 mcg de morfina intratecal, durante la anestesia espinal para cesárea. El tratamiento profiláctico con un antagonista mu periférico fue ineficaz contra el prurito inducido por morfina intratecal en el periparto, aunque un pequeño efecto clínico no pudo ser excluido (27). En este sentido, fueron similares los resultados en un estudio en cirugía ortopédica. La administración subcutánea de metilnaltrexona no fue efectiva para disminuir la retención urinaria postoperatoria y el prurito, pero redujo la tasa de náuseas y vómitos después de bupivacaína y morfina intratecal (28).

Opioides mixtos: agonistas/antagonistas

Los opioides mixtos, agonistas kappa-antagonista mu como nalbufina o agonistas parciales μ (MOR) y κ (KOR) como butorfanol y pentazocina, tienen un gran potencial para atenuar los efectos adversos sobre el receptor opioide μ y para mejorar los efectos analgésicos de los opioides sobre el receptor κ . Los estudios experimentales han demostrado que tanto los antagonistas μ como los agonistas KOR son eficaces en el alivio del picor inducido por la morfina intratecal inducida en primates (29). La eficacia de la nalbufina, butorfanol y pentazocina se ha estudiado con resultados positivos (30,31). Tamdee y cols. (32) realizaron un ensayo aleatorio para estudiar la eficacia de la pentazocina para el tratamiento del prurito asociado con la inyección intratecal de morfina y concluyó que la pentazocina a dosis de 15 mg es superior al ondansetrón 4 mg para el tratamiento de prurito intratecal.

En una reciente revisión sistemática sobre nalbufina publicada en 2016, (33) diez estudios (1.129 pacientes) cumplieron todos los criterios de inclusión, de los cuales 9 eran ensayos controlados aleatorios y 1 informe de caso clínico. La incidencia de prurito fue mayor entre los pacientes que recibieron ON que aquellos con la vía intravenosa. Nalbufina proporcionó una mayor eficacia en el tratamiento de prurito inducido por opioides, en comparación con el placebo, control, u otros agentes farmacológicos tales como la difenhidramina, la naloxona, y propofol. No hubo ninguna atenuación de la analgesia o aumento de la sedación con dosis bajas de nalbufina; 25 a 50 % de la dosis para tratar el dolor, es decir, 2,5 a 5 mg frente a 10 mg por vía intravenosa. Además, nalbufina se asoció con una reducción de las náuseas o vómitos, y de la reversion de la depresión respiratoria. Sus conclusiones fueron que nalbufina es superior para tratar el prurito inducido por opioides en pacientes que reciben ON para el dolor agudo relacionado con la cirugía o el parto. Por lo tanto, recomendaron que la nalbufina se debe utilizar como un tratamiento de primera línea de prurito inducido por opioides. El autor explicaba la falta de traslado de estas conclusiones a la práctica clínica debido a la ausencia de una guía clínica basada en la evidencia en este campo, el hecho contra-intuitivo de tratar los efectos adversos de un opioide con otro fármaco opioide, el uso fuera de ficha técnica (*off-label*) de nalbufina para tratamiento del prurito, e incluso el mayor precio respecto a otras alternativas en el mercado norteamericano. Sin embargo, este fármaco no ha demostrado la misma eficacia en población infantil, (34) aunque su menor paso a leche materna que otros opioides le hacen una opción atractiva en la población obstétrica (33).

En el año 2013 se publicó una revisión sistemática sobre la eficacia del butorfanol en el prurito inducido por ON (35). Los resultados principales de dieciséis ensayos

(n = 795 pacientes) fueron analizados. Tanto por vía endovenosa y epidural, el butorfanol redujo el prurito con un RR de 0,22 (IC del 95 %: 0,10 a 0,45) y RR 0,24 (IC del 95 %: 0,16 a 0,36), respectivamente por ambas vías. El uso de butorfanol epidural redujo el número de pacientes que solicitaron tratamiento de rescate para el prurito (RR 0,57; IC del 95 %: 0,41 a 0,81). El butorfanol disminuyó la intensidad del dolor postoperatorio a las cuatro, ocho y 12 horas, con las diferencias de puntuación EVA (escala visual analógica) de -0,29 (IC del 95 %: -0,52 a -0,05), -0,30 (IC del 95 %: -0,56 a -0,04) y -0,23 (IC del 95 %: -0,46 a -0,01), respectivamente. Sin embargo, el butorfanol epidural o intravenoso no redujo la incidencia de náusea y vómitos postoperatoria (NVPO) (RR 0,35; IC del 95 %: 0,19 a 0,66). El butorfanol no aumentó la depresión respiratoria (RR 0,71; IC del 95 %: 0,31 a 1,63), ni la somnolencia (RR 0,71; IC del 95 %: 0,22 a 2,37) o los mareos (RR 2,45; IC del 95 %: 0,35 a 17,14). En conclusión, el butorfanol administrado con morfina puede ser una estrategia eficaz para prevenir prurito y asimismo disminuir la intensidad del dolor y las NVPO, sin aumentar otros efectos secundarios. Por lo tanto, los autores concluyeron que puede recomendarse para prevenir el prurito inducido por ON durante el periodo perioperatorio.

La conclusión principal de esta sección es que los opioides de acción mixta agonista kappa-antagonista mu previenen y son eficaces en el tratamiento del prurito inducido por ON, sin inducir un aumento del dolor basal, pero a expensas de un incremento de efectos adversos como la somnolencia, por lo que deben ser utilizados a dosis inferiores a las recomendadas para conseguir analgesia.

Antagonistas 5HT-3

El mecanismo exacto de ondansetrón para aliviar el prurito es desconocido. Aunque los receptores 5-HT₃ pueden ser identificados en la médula espinal de los roedores y los primates, no hay evidencia anatómica para la co-localización de los receptores 5-HT₃ con el MOR en la médula espinal, o pruebas funcionales que corroboren la interacción entre el receptor 5-HT₃ y MOR en cualquiera de los modelos animales estudiados con anterioridad. Como ejemplo, tras la administración de morfina intratecal (32 μ g) se suscitó una profunda sensación de rascarse por el picor (~600 arañazos en 15 min /tiempo de muestreo) en los monos rhesus (n = 8) (datos inéditos del Ko lab). Se administró ondansetrón intravenoso (0,1-3,2 mg/kg) aproximadamente 2 h después de que los sujetos recibieran morfina intratecal. Dentro de estas dosis evaluadas en el presente estudio, el ondansetrón fue ineficaz para atenuar el prurito inducido por la morfina intratecal. Una mayor dosis de ondansetrón (10 mg/kg) provocó reacciones extrapiramidales en los monos (con-

tracturas involuntarias, rigidez en ambas piernas y con espasmo de la musculatura extensora) que condujo a la finalización de los experimentos. Debido a esto, este autor no apoya la utilización rutinaria de estos fármacos (20).

A pesar de lo expuesto anteriormente, los receptores 5-HT₃ son muy abundantes en el asta dorsal de la médula espinal y el tracto espinal del nervio trigémino. Es por ello que la interacción entre los opioides y los receptores 5-HT₃ puede jugar un papel decisivo en la generación del prurito inducido por ON. Los antagonistas 5-HT₃, tal como ondansetrón, granisetron y dolasetron, se han utilizado profilácticamente para evitar el prurito inducido por opioides. Una revisión sistemática de 15 ensayos controlados aleatorios (n = 1.337) (36) indicó que el tratamiento profiláctico con una dosis i.v. en bolo de antagonistas del receptor 5-HT₃ puede proporcionar una disminución significativa en la incidencia y la puntuación de la intensidad del prurito después de la administración de ON, en particular cuando se utiliza morfina intratecal y no opioides lipofílicos. También se encontró una disminución significativa en el uso de fármacos de rescate para el tratamiento del prurito. Las dosificaciones para los antagonistas del receptor de 5-HT₃ ondansetrón utilizados fueron 4 mg y 8 mg o 0,1 mg kg. Otros antagonistas del receptor 5-HT₃ estudiados fueron tropisetron (5 mg), granisetron (3 mg) y dolasetron (12,5 mg).

Estudiando más concretamente la población de gestantes sometidas a cesárea bajo anestesia raquídea con morfina intratecal, se comprobó en una revisión sistemática con metanálisis que, aunque el tratamiento profiláctico con antagonistas receptores 5-HT₃ fueron ineficaces para reducir la incidencia de prurito, redujeron significativamente la severidad y la necesidad para el tratamiento de este efecto adverso (NNT 13), la incidencia de náuseas y vómitos, así como la necesidad de antieméticos de rescate (NNT 15). También fueron eficaces para el tratamiento del prurito establecido (37). Aunque se necesitan más estudios, los datos actuales sugieren que la rutina del uso profiláctico de estos medicamentos debe ser considerada en esta población de pacientes.

En otro reciente metanálisis del año 2016, el antagonista del receptor 5-HT₃ más utilizado en la práctica clínica no redujo la incidencia de prurito después de la inyección de opioides liposolubles como fentanilo o sufentanilo. La administración i.v. de 8 mg ondansetrón profiláctico no disminuyó la incidencia de prurito, pero pudo disminuir la necesidad de medicación de rescate, especialmente en subgrupos específicos incluyendo cirugía no-obstétrica y en los pacientes que recibieron el fármaco antes de la administración de los opioides espinales (38). Uno de los mecanismos postulados es que la morfina, al ser menos liposoluble y más lenta en el inicio de la analgesia, da lugar a una mayor concentración de opioide residual en el líquido cefalorraquídeo y una mayor migración cefálica. A medida

que la concentración pico de ondansetrón se produce alrededor de 15 min, los antagonistas de 5-HT₃ pueden llegar a receptores 5-HT₃ de la médula espinal antes de la morfina, pero no después de los fármacos liposolubles (39).

AINE y corticoides

Los fármacos antiinflamatorios (AINE) tienen un papel bien reconocido en el alivio del dolor postoperatorio. Inhiben las ciclooxigenasas (COX) y disminuyen la formación de prostaglandinas involucradas en el proceso inflamatorio tisular periférico. Se ha demostrado que tenoxicam i.v. (40) y diclofenaco rectal (41) poseen ciertos efectos anti-pruriginosos en pacientes que reciben opioides espinales. Sin embargo, Gulhas y cols. (42) no encontraron ninguna disminución de prurito con el uso de lornoxicam después de la administración de fentanilo intratecal. El celecoxib, un AINE selectivo de la COX-2, ha demostrado resultados variables en los estudios sobre efectos anti-pruriginosos. Lee y cols. (43) no encontraron ninguna reducción de prurito con el uso de celecoxib oral después de la administración de morfina por vía intratecal. Su estudio no demostró ningún efecto anti-pruriginoso o analgésico significativo en una dosis única de 200 mg (administrada después del parto del bebé) en las primeras 24 h después de la operación de cesárea. Sin embargo, Samimi y cols. (44), utilizando 400 mg de celecoxib por vía oral 1 h antes de la cirugía, sí demostraron su eficacia en la disminución de la incidencia de prurito inducido por morfina intratecal en este sub-grupo de pacientes.

En otro estudio experimental (datos inéditos del Ko lab) se compararon los efectos de ketorolaco y nalmefene inducido por morfina intratecal en los monos rhesus (n = 5). Cualquiera de los 2 fármacos, ketorolaco (10 mg/kg) o nalmefene (32 µg/kg), se administraron por vía intravenosa aproximadamente 2 h después de que los sujetos recibieron morfina intratecal (32 µg). En este contexto experimental, nalmefene intravenoso, pero no el ketorolaco, disminuyó significativamente la respuesta de rascado frente al prurito. Basados en estos resultados, los AINE pueden no ser útiles como agentes terapéuticos para tratar el prurito inducido por ON. Según su autor, (20) parece improbable que las prostaglandinas jueguen un papel importante como mediadores del picor asociado con ON.

Además, otro fármaco con claro efecto protector frente a las NVPO como la dexametasona ha demostrado ser ineficaz en la prevención del prurito inducido por ON. En una revisión sistemática con metanálisis en pacientes sometidas a cesárea o histerectomía bajo anestesia regional con morfina intradural, la administración preoperatoria de 4-8 mg i.v. de dexametasona redujo las NVPO de manera significativa pero no la incidencia de prurito frente a placebo (45).

Antihistamínicos

Aunque la morfina puede desencadenar la liberación de histamina de los mastocitos, estudios clínicos han indicado que los antihistamínicos no son eficaces en el alivio del prurito inducido por ON (46). Los estudios farmacológicos en primates no humanos también demostraron que un antihistamínico como la difenhidramina, en una amplia gama de dosis, no podría atenuar el prurito inducido por morfina intratecal (22). Además, otros agonistas del MOR, como el fentanilo y alfentanilo, no estimulan la liberación de histamina, mientras que sí evocan prurito/rascado en humanos y en primates no humanos (47). Como la taquifilaxia se desarrolla rápidamente en la respuesta local a la histamina, su papel es mínimo en los procesos centrales del prurito inducido por ON.

Los bloqueadores H1 tienen, por consiguiente, poco o ningún efecto sobre el prurito central inducido por ON. A pesar de ello, los antagonistas de los receptores H1 de primera generación, como la difenhidramina o la hidroxicina, pueden producir un efecto sedante, lo que podría, a veces, ser útil en pacientes con prurito. El mecanismo propuesto sería la interrupción sobre todo el ciclo de picor-rascado, proporcionando una mejor calidad de sueño, que es necesario, pero no son muy eficaces en la reducción de la severidad del picor (4,20).

Propofol

Propofol se ha utilizado para el tratamiento y la prevención del prurito. Podría ejercer su acción antipruriginosa a través de la inhibición de la transmisión al asta posterior de la médula espinal. Muchos estudios se han llevado a cabo con las dosis subhipnóticas de propofol, que van desde 10 mg en bolo hasta 30 mg durante 24 h en infusión, pero los resultados fueron contradictorios (4,20,46).

Antagonistas dopaminérgicos D-2

Droperidol y alizaprida también se han utilizado para el tratamiento de prurito inducido por opioides. Ambos son potentes antagonistas de los receptores de dopamina D2. Droperidol también posee una débil actividad anti-5-HT3. En el estudio de Horta y cols. sobre 300 mujeres sometidas a cesárea, el subgrupo que recibió droperidol 1,25 mg por vía intravenosa mostró la menor prevalencia de prurito (NNT 3,52) en comparación con el placebo y también en comparación con propofol 20 mg (NNT 3,51), alizaprida 100 mg (NNT 5,43), y prometazina que fue ineficaz. La metoclopramida, otro antagonista de la dopamina D2 receptor, ha demostrado ser ineficaz en este sentido (46).

Mirtazapina y gabapentina

La mirtazapina es un nuevo antidepresivo que bloquea selectivamente 5-HT2 y 5-HT3. La mirtazapina tiene un perfil farmacológico único ya que, aparte de aumentar la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica, puede ejercer su acción antidepresiva y antinocicepción a través del sistema κ -opioides dependiente. Su actividad antipruriginosa fue descrita por primera vez por Davis y cols. (48), estudiando su capacidad para reducir el prurito inducido por morfina intratecal. Sheen y cols. (49) realizaron un estudio sobre la capacidad de mirtazapina de prevenir el prurito inducido por la morfina intratecal en cirugía de miembros y concluyeron que la administración preoperatoria oral de mirtazapina 30 mg disminuyó la incidencia, retrasó el tiempo de inicio, la disminución de la gravedad y acortó la duración de prurito. En segundo lugar, la mirtazapina puede actuar en la corteza cerebral para reducir la percepción de prurito. En tercer lugar, la mirtazapina presentó un fuerte efecto antihistamínico. Los efectos adversos más frecuentes fueron la somnolencia, el mareo y la boca seca, y aparecieron en un 50 % de los pacientes. Desde el punto de vista farmacocinético, la mirtazapina tiene otra ventaja sobre los antagonistas del receptor 5-HT3 de primera generación. El pico de concentración de mirtazapina se alcanza 2 h después de una sola dosis y la vida media de eliminación varía de 20 a 40 h, permitiendo que el fármaco pueda cubrir el inicio y todo el intervalo de duración del prurito (50). Por lo tanto, el mayor inconveniente para su uso rutinario reside en su alto perfil de efectos secundarios.

La gabapentina es un anticonvulsivo, un análogo estructural del ácido γ -amino butírico. Varios estudios han demostrado cómo la gabapentina es eficaz en condiciones variadas de prurito crónico. Sheen y cols. (51) estudiaron el papel de la gabapentina en el tratamiento de prurito intratecal inducido por la morfina. Concluyeron que la gabapentina 1.200 mg pre-operatoria disminuyó la incidencia, retrasó el tiempo de inicio, disminuyó la gravedad y se acortó la duración del prurito tras morfina intratecal. Concluyeron que puede ser debido a la acción antipruriginosa multimodal de gabapentina que incluye la reducción a nivel central de la percepción del picor. También puede presentar una acción moduladora sobre la liberación del neurotransmisor, lo que reduce la excitabilidad de las neuronas espinales y supraespinales durante la transmisión del picor y la inhibición de la médula supraespinal vía circuitos serotoninérgicos. Recientemente, Chiravanich y cols. (52) realizaron un ensayo clínico controlado, en una sola dosis de gabapentina como profilaxis del prurito inducido por morfina intratecal en la cirugía ortopédica. Concluyeron que la gabapentina 600 mg preoperatoria no reduce significativamente el prurito intratecal postoperatorio inducida por la morfina. Por lo tanto, la eficacia antipruriginosa, la dosificación y los mecanismos farmacológicos de gabapentina en este campo necesitan más estudios.

Otros

Dentro de la medicina tradicional china, la acupuntura se ha utilizado con muchos propósitos, incluido el de mejorar los efectos secundarios de los opioides. En un estudio sobre 60 pacientes sometidos a resección transuretral de próstata bajo anestesia regional con morfina intratecal y posterior analgesia epidural postoperatoria, se comprobó cómo la acupuntura disminuyó los efectos secundarios de los opioides respecto al grupo placebo. Sobre la base de este estudio, la acupuntura puede disminuir la incidencia de los efectos secundarios relacionados con la morfina (náuseas y vómitos, prurito y trastornos gastrointestinales) cuando la función de la médula espinal está intacta. Sin embargo, sí se observó una disminución en la incidencia de prurito pero no para la disfunción gastrointestinal cuando la médula espinal estaba bloqueada bajo el efecto de la anestesia regional (53).

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC)

En el desarrollo de una GPC, los conceptos de calidad, nivel de evidencia y grado de recomendación forman el eje central de la definición de GPC basada en la evidencia, ya que son los instrumentos que intentan estandarizar y proporcionar a los clínicos reglas sólidas para valorar la investigación publicada, determinar su validez y resumir su utilidad en la práctica clínica. Diferentes instituciones y sociedades científicas también han contemplado muchas diferencias en la apreciación de la calidad de las evidencias y han ido desarrollando diversos sistemas de clasificación para evaluar y estructurar la evidencia y establecer

los grados de recomendación. Actualmente existen más de 100 sistemas de clasificación para valorar la calidad de la evidencia. Las clasificaciones más conocidas y utilizadas en nuestro medio son:

- Canadian Task Force on Preventive Health Care (CT-FPHC).
- US Preventive Services Task Force (USPSTF) (actualmente integrada en Agency for Healthcare Research and Quality-AHRQ).
- US Agency for Health Care Policy and Research (AHRQ).
- Centro de Medicina Basado en la Evidencia de Oxford (OCEBM).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
- National Institute for Clinical Excellence (NICE).
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE).

En la mayoría de las clasificaciones se opta por señalar unos niveles de evidencia y grado de recomendaciones que sólo tienen en cuenta los estudios sobre intervenciones terapéuticas. La clasificación del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford se justifica por la necesidad de evaluar, no sólo las intervenciones terapéuticas y preventivas, sino también aquellas ligadas al diagnóstico, pronóstico, factores de riesgo y evaluación económica. La clasificación de NICE opta por adaptar la clasificación de SIGN para estudios de intervención y la clasificación de Oxford para estudios de pruebas diagnósticas (54). Es por ello que, para realizar unas recomendaciones sobre el manejo del prurito inducido por ON, hemos utilizado la guía SIGH (Tablas II y III). Los resultados aplicados al prurito inducido por opioides neuraxiales están resumidos en la Tabla IV.

TABLA II
NIVELES DE EVIDENCIA PARA ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN

1++	Metanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Metanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos
1-	Metanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-contrroles, o estudios de cohortes o de casos-contrroles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-contrroles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

SIGH: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

TABLA III
CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES PARA ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN

<i>A</i>	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados
<i>B</i>	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+
<i>C</i>	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
<i>D</i>	Niveles de evidencia 3 o 4, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+

SIGH: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

TABLA IV
RECOMENDACIONES PARA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DEL PRURITO INDUCIDO POR OPIOIDES NEURAXIALES (ON)

<i>A</i>	1++ nalbufina i.v., butorfanol i.v. / epidural 1++ naloxona i.v. (bolo más infusión continua) 1+ ondasetron i.v. (analgesia en gestantes con morfina intradural)
<i>B</i>	1+ ondasetron i.v. (morfina intradural en analgesia y/o cirugía no obstétrica, y cuando se utilizan opioides neuraxiales lipofílicos como fentanilo o sufentanilo)
<i>C</i>	2++ mirtazapina 2+ antiodopaminérgicos D2 (droperidol, alizaprida) 2+ propofol a dosis subanestésicas
<i>D</i>	2+ AINE, gabapentina 3 acupuntura
<i>No útil</i>	Antagonistas periféricos de los opioides: metilnaltrexona Corticoides: dexametasona Antihistamínicos, salvo para evitar el rascado

CONCLUSIONES

La incidencia de prurito tras la administración intratecal de opioides varía entre 30-100 %, sin grandes diferencias según el fármaco implicado, siendo mayor en la mujer embarazada y en las mezclas con adrenalina. Suele presentarse en cara y tronco y está mediado por un mecanismo desconocido, aunque la modulación del sistema serotoninérgico parece jugar un papel importante. La liberación de histamina no parece estar involucrada y debe existir un mecanismo de central, ya que la utilización de antagonistas como naloxona y naltrexona revierte la clínica. Los antihistamínicos se utilizan con el fin de disminuir el rascado.

Una gran variedad de fármacos se han evaluado en el tratamiento del prurito inducido por opioides neuraxiales. Entre ellos se incluyen la gabapentina, los antagonistas de

los receptores de dopamina D2, el propofol y la dexametasona. Todos ellos se han discutido en los últimos años en artículos de revisión, pero se obtuvieron resultados variables no concluyentes a partir de un número muy limitado de estudios clínicos. Debido a que estos fármacos no han sido ampliamente estudiados en los primates no humanos, no hay mucha posibilidad de trasladar los resultados sobre el potencial antagonismo farmacológico a humanos. En conjunto, estos estudios farmacológicos indican que los monos Rhesus pueden servir como una especie sustituta para los seres humanos en los estudios preclínicos para identificar tratamientos eficaces para el prurito inducido por opioides espinales. A pesar de ello, la evidencia farmacológica acumulada apoya que los antagonistas del MOR (receptor opioide μ) y los agonistas parciales mixtos μ y κ (KOR/MOR) son las opciones más eficaces de tratamiento

para el prurito inducido por opioides espinales. El resto de opciones terapéuticas que actúan en la gestión de ligandos no opioides, como los antihistamínicos y los AINE, no han demostrado suficiente eficacia para ser considerados como primera línea de tratamiento en este campo (55).

Los antagonistas del receptor serotoninérgico 5HT-3, como ondansetrón (4-8 mg i.v.), han mostrado cierta eficacia en la prevención y el tratamiento de este síntoma, especialmente tras morfina intratecal en pacientes obstétricas, así como el propofol a dosis subhipnóticas (10 mg, sin o con infusión 30 mg/24 h) y la mirtazapina oral profiláctica (30 mg). Por otro lado, la nalbufina (2-4 mg i.v.) y el butorfanol (2-3 mg i.v. o epidural), parecen demostrar una mayor efectividad y debe de ser considerada como primera línea de tratamiento del prurito inducido por ON.

AGRADECIMIENTOS Y CONFLICTO DE INTERESES

El autor quiere agradecer todo el apoyo recibido por su familia y el equipo sanitario de la Unidad del Dolor del Hospital Donostia.

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses ni haber recibido financiación para la realización de este artículo de revisión.

BIBLIOGRAFÍA

- Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain* 1988;33:149-60. DOI: 10.1016/0304-3959(88)90085-1.
- Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. *J Clin Anesth* 003;15:234-9. DOI: 10.1016/S0952-8180(02)00501-9.
- Kam PC, Tan KH. Pruritus: itching for a cause and relief? *Anaesthesia* 1996;51:1133-8.
- Kamal Kumar, Sudha Indu Singh. Neuraxial opioid-induced pruritus: an update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013;29(3):303-7. DOI: 10.4103/0970-9185.117045.
- Reich A, Szepietowski JC. Opioid-induced pruritus: an update. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:2-6. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03463.x.
- Bujedo BM. Spinal opioid bioavailability in postoperative pain. *Pain Pract* 2014;14(4):350-64. DOI: 10.1111/papr.12099.
- Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50:149-51. DOI: 10.1097/0000542-197902000-00013.
- Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979;10:527-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(79)90947-4.
- Mugabure Bujedo B. Clinical use of spinal opioids for postoperative pain. *J Analgesics* 2015;3(2):17-23. DOI: 10.20941/2311-0317.2015.03.02.1.
- Mugabure Bujedo B, Gonzalez Santos S, Uria Azpiazu A, Toran Garcia L. Actualizaciones en el manejo clínico de los opioides espinales en el dolor agudo postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor* 2012;19(2):72-94.
- Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *J Opioid Manag* 2012;8:177-92. DOI: 10.5055/jom.2012.0114.
- Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995;42:891-903. DOI: 10.1007/BF03011037.
- Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005;101:S30-S45.
- The American Society of Anesthesiology (ASA). An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on neuraxial opioids. Practice Guidelines for the prevention, detection and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. *Anesthesiology* 2009;110:218-30.
- Gulhas N, Erdil FA, Sagir O, Gedik E, Tugal T, Begeg Z, et al. Lornoxicam and ondansetron for the prevention of intrathecal fentanyl-induced pruritus. *J Anesth* 2007;21:159-63. DOI: 10.1007/s00540-007-0503-4.
- Ganesh A, Maxwell LG. Pathophysiology and management of opioid-induced pruritus. *Drugs* 2007;67:2323-33. DOI: 10.2165/00003495-200767160-00003.
- Schmelz M. Opioid-induced pruritus. Mechanisms and treatment regimens. *Anaesthesist* 2009;58:61-5.
- Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 2001;4:72-7. DOI: 10.1038/82924.
- Liu XY, Liu ZC, Sun YG, Ross M, Kim S, Tsai FF, et al. Unidirectional cross-activation of GRPR by MOR1D uncouples itch and analgesia induced by opioids. *Cell* 2011;147:447-58. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.043.
- Ko MC. Neuraxial opioid-induced itch and its pharmacological antagonism. *Handb Exp Pharmacol* 2015;226:315-35.
- Ko MC, Naughton NN. An experimental itch model in monkeys: characterization of intrathecal morphine-induced scratching and antinociception. *Anesthesiology* 2000;92:795-805. DOI: 10.1097/0000542-200003000-00023.
- 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.
- Kjellberg F, Tramer MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:346-57. DOI: 10.1097/00003643-200106000-00002.
- Murphy JD, Gelfand HJ, Bicket MC, Ouanes JP, Kumar KK, Isaac GR, et al. Analgesic efficacy of intravenous naloxone for the treatment of postoperative pruritus: a meta-analysis. *J Opioid Manag* 2011;7(4):321-7. DOI: 10.5055/jom.2011.0073.
- Miller JL, Hagemann TM. Use of pure opioid antagonists for management of opioid-induced pruritus. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:1419-25. DOI: 10.2146/ajhp100475.
- He F1, Jiang Y, Li L. The effect of naloxone treatment on opioid-induced side effects: a meta-analysis of randomized and controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016 Sep;95(37):e4729.
- Paech M, Sng B, Ng L, Nathan E, Sia A, Carvalho B. Methyl-naltrexone to prevent intrathecal morphine-induced pruritus after Caesarean delivery: a multicentre, randomized clinical trial. *Br J Anaesth* 2015;114(3):469-76.

28. Zand F, Amini A, Asadi S, Farbood A. The effect of methyl-naltrexone on the side effects of intrathecal morphine after orthopedic surgery under spinal anesthesia. *Pain Pract* 2015;15(4):348-54.
29. Ko MC, Lee H, Song MS, Sobczyk-Kojiro K, Mosberg HI, Kishioka S, et al. Activation of kappaopioid receptors inhibits pruritus evoked by subcutaneous or intrathecal administration of morphine in monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:173-9. DOI: 10.1124/jpet.102.044909.
30. Lawhorn CD, McNitt JD, Fibuch EE, Joyce JT, Leadley RJ. Epidural morphine with butorphanol for postoperative analgesia after cesarean delivery. *Anesth Analg* 1991;72:53-7. DOI: 10.1213/00000539-199101000-00009.
31. Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Lertmaharit S, Ngamprasertwong P, Nimcharoendee K. Nalbuphine versus propofol for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2001;93:162-5. DOI: 10.1097/00000539-200107000-00032.
32. Tamdee D, Charuluxananan S, Punjasawadwong Y, Tawichasri C, Patumanond J, Sriprajittichai P. 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.
33. Jannuzzi RG. Nalbuphine for treatment of opioid-induced pruritus: A systematic review of literature. *Clin J Pain* 2016;32(1):87-93. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000211.
34. Nakatsuka N, Minogue SC, Lim J, Montgomery CJ, Court CA, Malherbe S, et al. Intravenous nalbuphine 50 microg x kg (-1) is ineffective for opioid-induced pruritus in pediatrics. *Can J Anaesth* 2006;53:1103-10. DOI: 10.1007/BF03022878.
35. Du BX, Song ZM, Wang K, Zhang H, Xu FY, Zou Z, et al. Butorphanol prevents morphine-induced pruritus without increasing pain and other side effects: a systematic review of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2013;60(9):907-17. DOI: 10.1007/s12630-013-9989-4.
36. Bonnet MP, Marret E, Jossierand J, Mercier FJ. Effect of prophylactic 5-HT3 receptor antagonists on pruritus induced by neuraxial opioids: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2008;101:311-9. DOI: 10.1093/bja/aen202.
37. 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(1):174-82. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a45a6b.
38. Prin M, Guglielminotti J, Moitra V, Li G. Prophylactic ondansetron for the prevention of intrathecal fentanyl- or sufentanil-mediated pruritus: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg* 2016;122(2):402-9. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001046.
39. Pernia A, Calderon E, Calderon 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.
40. Colbert S, O'Hanlon DM, Chambers F, Moriarty DC. The effect of intravenous tenoxicam on pruritus in patients receiving epidural fentanyl. *Anaesthesia* 1999;54:76-80. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1999.00610.x.
41. Colbert S, O'Hanlon DM, Galvin S, Chambers F, Moriarty DC. The effect of rectal diclofenac on pruritus in patients receiving intrathecal morphine. *Anaesthesia* 1999;54:948-52. DOI: 10.1046/j.1365-2044.1999.01066.x.
42. Gulhas N, Erdil FA, Sagir O, Gedik E, Tugal T, Begeg Z, et al. Lornoxicam and ondansetron for the prevention of intrathecal fentanyl-induced pruritus. *J Anesth* 2007;21:159-63. DOI: 10.1007/s00540-007-0503-4.
43. Lee LH, Irwin MG, Lim J, Wong CK. The effect of celecoxib on intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing Caesarean section. *Anaesthesia* 2004;59:876-80. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2004.03797.x.
44. Samimi S, Davari Tanha F, Malekian M. A blinded study using celecoxib for prevention of morphine induced pruritus in patients undergoing cesarean section. *J Fam Reprod Health* 2011;2:35-9.
45. Allen TK, Jones CA, Habib AS. Dexamethasone for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting associated with neuraxial morphine administration: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;114(4):813-22. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318247f628.
46. Horta ML, Morejon LC, da Cruz AW, Dos Santos GR, Welling LC, Terhorst L, Costa RC, Alam RU. Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. *Br J Anaesth* 2006; 96:796-800. DOI: 10.1093/bja/ael072.
47. Ellis DJ, Millar WL, Reiser LS. A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 1990;72:981-6. DOI: 10.1097/00000542-199006000-00006.
48. Davis MP, Frandsen JL, Walsh D, Andresen S, Taylor S. Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:288-91. DOI: 10.1016/S0885-3924(02)00645-0.
49. Sheen MJ, Ho ST, Lee CH, Tsung YC, Chang FL, Huang ST. Prophylactic mirtazapine reduces intrathecal morphine-induced pruritus. *Br J Anaesth* 2008;101:711-5. DOI: 10.1093/bja/aen241.
50. Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:461-74. DOI: 10.2165/00003088-200038060-00001.
51. Sheen MJ, Ho ST, Lee CH, Tsung YC, Chang FL. Preoperative gabapentin prevents intrathecal morphine-induced pruritus after orthopedic surgery. *Anesth Analg* 2008;106:1868-72. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181730130.
52. Chiravanich W, Oofuvong M, Kovitwanawong N. Single dose of gabapentin for prophylaxis intrathecal morphine-induced pruritus in orthopedic surgery: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2012;95:186-90.
53. Jiang YH, Jiang W, Jiang LM, Lin GX, Yang H, Tan Y, et al. Clinical efficacy of acupuncture on the morphine-related side effects in patients undergoing spinal-epidural anesthesia and analgesia. *Chin J Integr Med* 2010;16(1):71-4. DOI: 10.1007/s11655-010-0070-7.
54. Marzo Castillejo M, Viana Zulaica C. Calidad de la evidencia y grado de recomendación. *Gufas Clínicas* 2007;7(Supl 1): 6.
55. Bujedo BM. An update on neuroaxial opioid induced pruritus prevention. *J Anesth Crit Care Open Access* 2016; 6(2):00226. DOI:10.15406/jaccoa.2016.06.00226.