

# E FECTIVIDAD DE DIFENHIDRAMINA PARA PREVENCIÓN DEL PRURITO POR FENTANIL EN BLOQUEO SUBARACNOIDEO EN CESÁREA

Abraham Hernández-Torres, Nelly Rosado-Raymundo  
Departamento de Anestesiología del Hospital General de Calpulalpan, Secretaría de Salud, Tlaxcala  
Correspondencia: [abrahamah@hotmail.com](mailto:abrahamah@hotmail.com)

## RESUMEN

### OBJETIVOS:

Mostrar la actividad de la difenhidramina en la prevención de prurito por fentanil en bloqueo subaracnoideo.

### PACIENTES Y METODOS:

Estudio de 48 pacientes programadas para cesárea, en dos grupos de 24 cada uno, al primer grupo se le aplicó antihistamínico, antes de la cirugía y al otro grupo solución salina, se registraron datos antes, inmediatamente, durante y después del acto anestésico. Al final se compararon ambos grupos, en cuanto a la presencia o no de respuesta anormal tipo prurito.

### RESULTADOS:

La edad, las características antropométricas y las semanas de gestación entre los grupos no tienen diferencias significativas. El antecedente alérgico, anestesia regional previa y antecedentes ginecoobstétricos no tuvieron diferencias significativas. Las características del estudio no permitieron diferenciar la urgencia a no de la operación cesárea. Hubo diferencia significativa en el grado de sedación. La valoración de APGAR fue igual en ambos grupos. La intensidad del prurito fue igual en ambos grupos.

### CONCLUSIONES:

La administración profiláctica de difenhidramina pudiera disminuir la presencia de prurito asociado a fentanil intratecal, en mujeres sometidas a operación cesárea, en comparación a grupo control, sin fármaco.

## SUMMARY

### OBJECTIVE:

Show the activity of diphenhydramine in the prevention of pruritus by fentanyl in subarachnoid blockade.

### PATIENTS AND METHODS:

Study of 48 patients scheduled for a caesarean section, in two groups of 24 each, the first group applied you antihistamine, before surgery, and the other group saline solution, data were recorded before, immediately during and after anesthesia. Both groups, in terms of the presence or absence of abnormal response type itching were compared at the end.

### RESULTS:

Age, anthropometric characteristics and the weeks of pregnancy between the groups do not have significant differences. The allergic background, prior regional anesthesia and obstetrical history did not have significant differences. The characteristics of the study not allowed to separate the urgency not of the caesarean section operation. There was significant difference in the degree of sedation. The evaluation of Apgar score was equal in both groups. The intensity of the itching was equal in both groups.

### CONCLUSIONS:

Prophylactic administration of Diphenhydramine may reduce the presence of pruritus associated with fentanyl intrathecal, in women undergoing Cesarean, compared to control group, drug free.

## Introducción

El prurito "sensación cutánea no placentera la cual provoca necesidad de rascarse". Este síntoma puede ser cutáneo, neuropático, neurogénico, psicogénico o mixto<sup>1</sup>. El puede presentarse de 2 a 10% después de la administración de un opioide<sup>2</sup>. Los opioides administrados conjuntamente con un anestésico local, por vía peridural o intratecal, mejoran considerablemente la calidad del efecto anestésico y analgésico, se acompañan de algunos de los efectos adversos como náusea, vómito, constipación, retención urinaria<sup>3</sup>, depresión respiratoria<sup>4</sup> y prurito<sup>1</sup>.

Las mujeres embarazadas o en trabajo de parto son un grupo susceptible, presentan prurito en 60 a 100% de los casos, posiblemente por interacción de hormonas estrogénicas con los receptores opioides<sup>5</sup>. La fisiopatología relacionada con el prurito asociado a la administración de opioides a nivel neuroaxial no está bien dilucidada<sup>6</sup>. Los mecanismos posibles que producen el prurito asociado a la administración de opioides a nivel neuroaxial están relacionados con los siguientes receptores: receptores  $\mu$ - opioides a nivel cerebral y médula espinal, receptores Dopamina D2, receptores serotoninérgicos<sup>5</sup>- Hidroxitriptamina<sup>3</sup>, sistema de prostaglandinas, receptores GABA y receptores de glicina<sup>6</sup>.

Para el tratamiento del prurito asociado a la administración de opioides intratecales se utilizan fármacos relacionados con estos receptores, por ejemplo, el ondansetron, antagonistas opioides (naloxona), antagonistas-agonistas (nalbufina)<sup>1</sup>. La liberación de histamina por los mastocitos que se produce después de la administración de opioides intravenosos, en especial con morfina, no parece tener relación importante con la administración de opioides a nivel neuroaxial<sup>6</sup>, por lo tanto, la administración de algunos antihistamínicos para la prevención y el tratamiento del prurito asociado a la administración de opioides demuestra un efecto inferior a otros fármacos<sup>7</sup>. Sin embargo, el tratamiento del prurito asociado a la administración de opioides intratecales con difenhidramina o con ondansetron ha demostrado ser igualmente efectivo<sup>8</sup>. La difenhidramina o 2-(difenilmetoxi)-N, N-dimetilamina es un potente antagonista de los receptores H1 de Histamina.

Ha sido usada durante el embarazo humano para el tratamiento de náusea y vómito, insomnio, rinitis alérgica, resfriado común y tos<sup>9</sup>. Administrar una dosis o una microdosis profiláctica de difenhidramina no ha sido estudiado. Una microdosis es definida como una centésima parte de la dosis predicha que causa efectos farmacológicos, evitando los efectos tóxicos siendo menor a 100 mcg<sup>10</sup>. En este trabajo se evalúa la eficacia de una microdosis profiláctica de difenhidramina para disminuir el prurito asociado a opioides intratecales en pacientes que se les administró anestesia subaracnoidea con fentanil y bupivacaína para operación cesárea.

## Pacientes y métodos

Se trata de un estudio clínico comparativo, de dos grupos de pacientes manejador en unidad hospitalaria, divididos sin aleatorización, en 48 pacientes programadas para cesárea seleccionadas de acuerdo a nuestros criterios de inclusión, quienes se les dividió de forma aleatoria simple en dos grupos de 24 pacientes cada uno (grupo P y grupo D). Los criterios de inclusión fueron pacientes programadas para cesárea que pudieran anesthesiarse con un bloqueo subaracnoideo, embarazo sin enfermedad adicional, ni algún tipo de enfermedad dermatológica con prurito, sin alergia a la difenhidramina, sin compromiso fetal y que desearan participar en el estudio. Una vez explicado el procedimiento y obtenido el consentimiento informado, las pacientes ingresadas al quirófano, se monitorizaron con oximetría de pulso, baumanómetro para obtención de presión arterial no invasiva y electrocardiograma, una enfermera independiente del estudio se encargó de determinar el grupo al que debía pertenecer la paciente y las premedicó de la siguiente forma: A las pacientes del grupo P les administró 5 ml de solución inyectable y a las pacientes del grupo D les administró 1 mcg/kg de difenhidramina aforados en 5 ml. Posteriormente, el anesthesiólogo administró bloqueo subaracnoideo con combinación de bupivacaína pesada 9 mg más 25 mcg de fentanil, registrando el momento de colocación del bloqueo, los obstetras realizaron la cesárea, el anesthesiólogo vigiló y manejó el transoperatorio de manera habitual, evitando en lo posible la administración de sedación, ondansetron o esteroides para no interferir con los resultados.

Se registró la intensidad del prurito a los 30 minutos de instalado el bloqueo (transoperatorio), a la hora (transoperatorio), a las dos horas (posoperatorio) y a las 3 horas (posoperatorio) de instalado el bloqueo, utilizando una escala visual de 0 al 10, considerando el 0 como ninguna sensación pruriginosa hasta 10 como sensación pruriginosa insoportable.

## Bibliografía

1. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepletowski JC, et al. Itch: scratching more than the surface. *Q J Med.* 2003; 96: p. 7-26.
2. Swegle JM, Logemann C. Management of Common Opioid-Induced. *American Family Physician.* 2006; 74(8): p. 1347-1354.
3. Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia.* 2009; 64: p. 643-651.
4. Barriga AP, Navarro JR. Reporte de caso clínico: depresión respiratoria. *Rev Colomb Anestesiología.* 2012; 40(1): p. 82-87.
5. Reich A, Szepletowski JC. Opioid-induced pruritus: an update. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2009; 35: p. 2-6.
6. Ganesh A, Maxwell LG. Pathophysiology and Management of Opioid-induced Pruritus. *Drugs.* 2007; 67(16): p. 2323-2333.
7. Kjellberg F, Tramèr MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *European Journal of Anaesthesiology.* 2001; 18: p. 346-357.
8. Siddik-Sayyid SM, Yazbeck-Karam VG, Zahreddine BW, Adham AMBF, Dagher CM, Saasouh WA, et al. Ondansetron is as effective as diphenhydramine for treatment of morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Acta Anaesthesiologica Scand.* 2010; 54: p. 764-769.
9. Kumar S, Tonn GR, Riggs WK, Rurak DW. Diphenhydramine disposition in sheep maternal-placental-fetal unit. *Drug Metabolism and disposition.* 1999; 28(3): p. 279-285.
10. Madan A, O'Brien T, Wen J, O'Brien C, Farber RH, Beaton G, et al. A pharmacokinetic evaluation of five H1 antagonists after an oral and intravenous microdose to human subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 67(3): p. 277-279.
11. Rojas-Rivera W, Camacho-Aguilar M. Sedación. ¿Qué es?, ¿quién debe administrarla? *Acta Medica Costarricense.* 2004; 46(2): p. 68-71.
12. Bonnet MP, Marret E, Jossier 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(3): p. 311-319.

También el nivel de sedación se evaluó de acuerdo a la Escala de Wilson Modificada<sup>11</sup>, en los mismos momentos y se registró la calificación otorgada al neonato por el pediatra en el primer minuto y a los 5 minutos del nacimiento.

Los datos se recolectaron en una base, para ser analizados con el programa estadístico STATA 10, se realizó un análisis descriptivo utilizando medias y desviación estándar para las variables numéricas y porcentajes para las variables cualitativas, además se realizó comparación de medias mediante regresión lineal y comparación de proporciones con  $\chi^2$ , considerando como significativo un valor  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se analizaron 48 pacientes, divididos de manera convencional en dos grupos iguales de 24 pacientes cada uno, el grupo P manejado con placebo y el grupo D con difenhidramina, con pesos semejantes entre 67 y 69 Kg., con talla entre 154 y 155 cm., con 38.3 y 38.5 semanas de gestación, lo cual hizo comparables tales grupos. En los grupos estudiados no hubo diferencias entre las características generales de cada uno de ellos, antecedentes de alergia, de anestesia regional previa o antecedentes ginecoobstétricos, únicamente se observaron diferencias en las cesáreas programadas que fueron mayores que las no programadas.

Se comparó el nivel de sedación de ambos grupos según escala de Wilson modificada (1. Totalmente despierto, 2. Adormecido, 3. Ojos cerrados pero los abre al hablarle, 4. Ojos cerrados pero los abre al tocarlo, 5. Ojos cerrados pero no los abre al tocarlo). Se encontraron diferencias significativas con  $p < 0.05$ , en el grupo de sedación a los 30 minutos y en la segunda hora posterior al inicio del bloqueio subaracnoideo (tabla 1).

### Nivel de sedación de los grupos según escala de Wilson modificada \*

	Grupo P (placebo) n = 25	Grupo D (difenhidramina) n = 25	Nivel de "p"
Sedación a los 30 min.	1.00 ± 0.07	1.20 ± 0.07	0.05
Sedación a la hora	1.00 ± 0.02	1.04 ± 0.02	0.32
Sedación a las 2 horas	1.00 ± 0.05	1.16 ± 0.05	0.03*
Sedación a las 3 horas	1.04 ± 1.04	1.04 ± 1.04	0.97

\* Escala de Wilson Modificada : 1. Totalmente despierto, 2. Adormecido, 3. Ojos cerrados pero los abre al hablarle, 4. Ojos cerrados pero los abre al tocarlo, 5. Ojos cerrados pero no los abre al tocarlo.

También con sentido comparativo, se efectuó valoración de APGAR, por personal del servicio de Pediatría, a los dos grupos, al primer minuto y a los 5 minutos del nacimiento sin obtenerse diferencias entre ambos,  $p = 0.22$  y  $0.56$ .

La intensidad del prurito en ambos grupos no tuvo diferencia significativa a los 30 minutos, a la hora y a la tercera hora, con diferencia significativa en la intensidad del prurito en la segunda hora, siendo mayor en el grupo de difenhidramina. La presencia de prurito fue mayor en el grupo P, 30% más que en el grupo D a los 30 minutos, tal diferencia fue significativa con  $p < 0.005$ . Y sin diferencia en los siguientes momentos (tabla 2).

### Intensidad\* y presencia del prurito en los grupos

PRURITO	Grupo P (placebo) n = 25	Grupo D (difenhidramina) n = 25	Nivel de "p"
Intensidad a los 30 min	1.80 ± 0.45	1.60 ± 0.45	0.74
Presencia a los 30 min	62 %	33 %	0.04*
Intensidad en la 1ª hora	2.40 ± 0.53	1.90 ± 0.53	0.50
Presencia en la 1ª hora	58 %	50 %	0.56
Intensidad en la 2ª hora	1.00 ± 0.05	1.16 ± 0.05	0.03*
Presencia en la 2ª hora	29 %	29 %	1.00
Presencia en la 3ª hora	0.37 ± 0.17	0.25 ± 0.17	0.61
Presencia en la 3ª hora	20 %	12 %	0.43

\*La intensidad se mide con escala visual 0-10.

## Comentarios

En este estudio mostramos que una microdosis de difenhidramina redujo la percepción del prurito en un 30%, después de la administración de opioides intratecales en mujeres sometidas a opmentarioseración cesárea, en comparación al grupo control. Este es el primer estudio clínico aleatorizado y doble ciego realizado utilizando a la difenhidramina como un fármaco profiláctico para disminuir el prurito asociado a la administración de fentanil subaracnoideo.

La diferencia en intensidad de prurito a la segunda hora después de la administración del bloqueo subaracnoideo probablemente tiene su explicación en que se administró a la difenhidramina en una microdosis y a su vida media.

El tratamiento del prurito asociado a la administración de opioides con ondansetron resulta tan efectivo como la administración de difenhidramina en pacientes operadas de cesárea, sin embargo no se considera el aspecto preventivo de la sintomatología<sup>8</sup>.

El prurito secundario a la administración de opioides intratecales está relacionado a la interacción con varios tipos de receptores a nivel neuroaxial, en contraste, el prurito secundario a la administración de opioides intravenosos depende de la liberación de histamina por los mastocitos<sup>9</sup>, esto explica la efectividad limitada de la difenhidramina.

Sin embargo, el prurito es resultado de una cadena de eventos y eslabón inicial de otros. La administración intratecal no excluye la posibilidad de absorción de una proporción de fentanil intravenoso a pesar de su biodisponibilidad. Por ello, la administración profiláctica de difenhidramina puede ser útil como se muestra en este estudio, además tiene el beneficio de su bajo costo en comparación a la administración profiláctica de antagonistas de los receptores 5-HT3<sup>12</sup>.

Se propone a la difenhidramina como un fármaco útil en la preparación de los pacientes que se les administrará un opioide intratecal, ofreciendo la disminución de la presencia de prurito, prevención náusea y vómito postoperatorio, y sedación ligera<sup>9</sup>.

## Conclusiones

La administración profiláctica de difenhidramina disminuye la presencia de prurito asociado a fentanil intratecal, en mujeres sometidas a operación cesárea, en comparación a grupo control.

## Bibliografía

9.Kumar S, Tonn GR, Riggs WK, Rurak DW. Diphenhydramine disposition in sheep maternal-placental-fetal unit. *Drug Metabolism and disposition.* 1999; 28(3): p. 279-285.

10.Madan A, O'Brien Z, Wen J, O'Brien C, Farber RH, Beaton G, et al. A pharmacokinetic evaluation of five H1 antagonists after an oral and intravenous microdose to human subjects. *Br Jr Clin Pharmacol.* 2009; 67(3): p. 277-279.

11.Rojas-Rivera W, Camacho-Aguilar M. Sedación. ¿Qué es?, ¿quién debe administrarla? *Acta Medica Costarricense.* 2004; 46(2): p. 68-71.

12.Bonnet MP, Marret E, Jossier 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(3): p.311-319.