



# Prurito secundario al uso de opioides intratecales: fisiopatología, prevención y tratamiento

## Pruritus secondary to intrathecal opioids: pathophysiology, prevention and treatment

Evelyn Zahira Espinosa Martínez,\* Oscar Abdiel Gómez Contreras<sup>‡</sup>

**Citar como:** Espinosa MEZ, Gómez COA. Prurito secundario al uso de opioides intratecales: fisiopatología, prevención y tratamiento. Acta Med GA. 2024; 22 (2): 141-144. <https://dx.doi.org/10.35366/115288>

### Resumen

Dentro de la variedad de opioides para su uso en México, la morfina y el fentanilo son los más utilizados por vía intratecal. El implemento de ellos por esta vía puede asociarse con la presencia de prurito con una incidencia de 30-100%. Existen cuatro teorías en cuanto al desarrollo de este prurito; sin embargo, la más aceptada ha sido la estimulación del nervio trigémino. En cuanto al tratamiento lo más aceptado ha sido el uso de antagonistas mu.

**Palabras clave:** opioides intratecales, medicina perioperatoria, prurito, bloqueo neuroaxial.

### Abstract

Within the variety of opioids for use in Mexico, morphine and fentanyl are the most used intrathecally. The implementation of them by this route can be associated with the presence of pruritus with an incidence of 30-100%. There are four theories regarding the development of this pruritus; the most accepted has been the trigeminal nerve stimulation. Regarding treatment, the most accepted has been the use of mu antagonists.

**Keywords:** intrathecal opioids, perioperative medicine, pruritus, neuraxial block.

## INTRODUCCIÓN

El empleo de un anestésico local para la anestesia raquídea puede complementarse con distintos coadyuvantes para mejorar la calidad del bloqueo, incrementando la analgesia intra y postoperatoria, acelerando la instauración de la anestesia, y disminuyendo el requerimiento de anestésicos y/o analgésicos por otras vías de administración en el trans o postoperatorio, entre otros beneficios. Entre los fármacos más utilizados en conjunto con los anestésicos locales vía neuroaxial se encuentran los opioides; sin embargo, se han reportado distintos efectos secundarios, como el prurito.<sup>1-4</sup> El prurito como efecto adverso del uso de opioides intratecales suele subestimarse, y, a pesar de su alta incidencia y que representa una gran molestia para el paciente, no

se le da un manejo dirigido en la mayoría de los casos, algunas veces porque se piensa que es pasajero y otras por desconocimiento.

El objetivo de este artículo es brindar las bases para comprender la fisiopatología, la prevención y el tratamiento del prurito secundario al uso de opioides intratecales.

## MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OPIOIDES INTRATECALES

Los opioides ejercen su efecto a través de los receptores opioides, los tres principales receptores de este tipo son: el receptor mu ( $\mu$ ), el kappa ( $\kappa$ ) y el delta ( $\delta$ ). Éstos cuentan con una distribución variada en encéfalo, ganglios basales, médula espinal, neuronas sensoriales y tracto

\* Departamento de Anestesiología, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23. Monterrey, Nuevo León.

<sup>‡</sup> Maestría en Ciencias Médicas e Investigación Clínica. Profesor Titular del Curso de Anestesiología, Hospital General de Zona No. 11, IMSS. Nuevo Laredo, Tamaulipas. ORCID: 0000-0003-1179-7222

### Correspondencia:

Dr. Oscar Abdiel Gómez Contreras  
Correo electrónico: [abdiel\\_gomezcc@hotmail.com](mailto:abdiel_gomezcc@hotmail.com)

Aceptado: 19-10-2023.



gastrointestinal. Son parte de un grupo de receptores que actúan acoplados a la proteína G. La activación de estos inhibe la adenilato ciclasa y disminuye el de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) intracelular; en consecuencia, se inhiben los canales de calcio dependientes de voltaje y se activan los canales de potasio de rectificación interna. Como respuesta de la activación de los receptores opioides, hay una baja de la excitabilidad neuronal.<sup>5,6</sup>

Su acción analgésica viene de su capacidad de inhibir directamente la transmisión ascendente de la información nociceptiva desde el asta dorsal de la médula espinal y de activar los circuitos de control del dolor que baja del mesencéfalo a través de la médula ventromedial rostral hasta el asta dorsal de la médula espinal.<sup>7</sup>

El receptor  $\mu$  produce analgesia en los circuitos descendientes que controlan el dolor, al disminuir la inhibición del ácido gamma-aminobutírico (acción GABAérgica) en las neuronas que se van desde la médula ventromedial rostral a la materia gris periacueductal y desde las neuronas medulares que salen de éstas. Así, la administración de un fármaco opioide de forma perimedular tendrá una acción analgésica por un mecanismo local en la médula espinal, que producirá su efecto tanto en la zona presináptica como en la postsináptica, modulando la respuesta del dolor nociceptivo de forma sensitiva como afectiva. Los opioides administrados por vía intratecal son diluidos en el líquido cefalorraquídeo, los cuales deben llegar al interior de la médula espinal para ejercer su efecto sobre sus receptores específicos.<sup>7</sup>

La sustancia blanca está formada principalmente por membranas axonales plasmáticas que sucesivamente están envueltas por múltiples capas de células de Schwann, por lo que está constituida por lípidos en un 80%, lo que da una mayor afinidad por los opioides lipofílicos como fentanilo o sufentanilo. Debido a que la sustancia gris no tiene mielina, es relativamente hidrofílica, y tiene una mayor afinidad por los opioides hidrofílicos como la morfina. Los receptores opioides se encuentran en el interior de la sustancia gris de la médula espinal, que está rodeada de una capa de sustancia blanca. Los opioides lipofílicos presentes en el líquido cefalorraquídeo atravesarán la sustancia blanca y desde este lugar serán aclarados al plasma con rapidez, lo que explicaría su alto volumen de distribución después de su administración intratecal. En contraste, los opioides hidrofílicos no penetrarán apropiadamente, pero debido a su mayor tiempo de estancia en el líquido cefalorraquídeo o a su difusión a través del líquido extracelular de la sustancia blanca llegarán a los receptores específicos en la profundidad de la sustancia gris. Por ello, la biodisponibilidad de la morfina sobre los receptores opioides en la médula supera a la del fentanilo o sufentanilo.<sup>8</sup>

## EFFECTOS ADVERSOS DE LOS OPIOIDES INTRATECALES

Dentro de la variedad de opioides para su uso en México, la morfina y el fentanilo son los más utilizados por vía intratecal. El implemento de ellos por esta vía puede presentar los siguientes efectos secundarios: prurito incidencia de 30-100%, náusea y vómito postoperatorio 30%, retención urinaria 3-18%, sedación 4% y depresión respiratoria < 1%, los cuales son los efectos adversos más comunes con su uso. Aproximadamente 80% de los pacientes que reciben opioides lipofílicos intratecales experimentan prurito, y 10% lo describe como severo y angustiante.<sup>9-11</sup>

## FACTORES ASOCIADOS PARA EL DESARROLLO DE PRURITO

La incidencia del prurito puede ser mayor en pacientes con factores predisponentes para éste. La población obstétrica suele tener una mayor incidencia reportada de aparición de prurito por opioides administrados vía intratecal que otras poblaciones estudiadas. El aumento de la incidencia puede deberse a una interacción de los estrógenos con los receptores opioides.

En múltiples estudios se ha comparado la incidencia de prurito en pacientes embarazadas y los intervenidos por cirugía ortopédica para comprobar la baja tasa de prevalencia en otro tipo de poblaciones.<sup>12</sup>

## FISIOPATOLOGÍA DEL PRURITO

El prurito derivado al uso de opioides es uno de los efectos secundarios más común que aparece tras su administración neuroaxial vía epidural e intratecal. Las mujeres embarazadas son particularmente susceptibles y muestran una incidencia de hasta 60-100%.<sup>13,14</sup>

El prurito es definido como una sensación subjetiva no placentera e irritativa que provoca la urgencia de rascado. Las manifestaciones iniciales suelen empezar en el tronco y la región peribucal, así como en nariz y alrededor de los ojos, este nivel espinal es rico en receptores opioides, el cual se continúa hasta la sustancia gelatinosa y el tracto de Lissauer en C3-C4. La división oftálmica del núcleo sensorial espinal del nervio trigémino es la más inferior; por lo tanto, respalda la observación de que el prurito que sigue a la administración de opioides neuroaxiales suele estar en la nariz y la parte superior de la cara.<sup>12,15-20</sup>

El núcleo espinal del trigémino es un centro de integración de la información recibida por vías sensoriales, las cuales abarcan los estímulos percibidos en el rostro y del área denominada como el centro del prurito o "centro de la picazón". En la misma zona posterior del cordón medular se encuentra una alta densidad de receptores de

5-hidroxitriptamina subtipo 3 (5-HT<sub>3</sub>) y receptores  $\alpha$  en las capas superficiales del asta dorsal y en el núcleo del tracto espinal del nervio trigémino en la médula. Parte del efecto analgésico de la morfina es mediado por el aumento de los niveles de serotonina. Lo cual explica la relación entre el efecto analgésico y la asociación de prurito, particularmente con el uso de morfina.<sup>21</sup>

La activación de la médula espinal y la producción del prurito se observa en particular mediante la activación de los receptores  $\alpha$ -opioides (MOR), aunque los receptores  $\kappa$ -opioides (KOR) suprimen el prurito.<sup>22,23</sup>

Existen diferentes propuestas de mecanismos que podrían desencadenar el prurito mediado por opioides; sin embargo, ninguno por sí sólo puede explicar su manifestación en todas las circunstancias. Algunos de los mecanismos son:<sup>24</sup>

1. La presencia de un "centro del prurito" en el sistema nervioso central.
2. Activación y antagonismo de transmisores inhibitorios en la parte posterior del cordón medular.
3. Modulación de la vía serotoninérgica.
4. Teoría de la asociación entre el dolor y el prurito.

Se ha encontrado asociación de las vías que conducen el dolor y el prurito, los cuales son transmitidos por la misma población de neuronas, las amielínicas tipo C, y el alzamiento de prostaglandinas PGE<sub>1</sub> y PGE<sub>2</sub>, las cuales aumentan la transmisión del impulso hasta el sistema nervioso central, con lo que se potencia la aparición de prurito.<sup>25</sup>

Los opioides también pueden inducir picazón a nivel espinal por neuronas secundarias en la lámina I del tramo espinotalámico del cuerno dorsal. Las neuronas de activación de amplio rango en el asta dorsal inhiben el prurito de estas neuronas espinales. Si esta inhibición es debilitada por los opioides, las neuronas se activan y causan picazón sin estimulación periférica.<sup>26</sup>

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Debido al mecanismo que desencadena el prurito asociado a opioides y su acción por el receptor  $\mu$ , este receptor es el responsable de la modulación del dolor y algunos efectos secundarios, en particular el prurito y las náuseas o vómitos. Además, los fármacos antagonistas de MOR deben ser el tratamiento de primera línea para todos los efectos secundarios inducidos por opioides.<sup>27,28</sup>

En Estados Unidos se han utilizado dosis profilácticas de nalmetreno, previa aplicación de técnica neuroaxial espinal, un antagonista del receptor MOR, a razón de 32  $\mu$ g/kg para disminuir el picor desencadenado por éste; sin embargo, su uso también disminuye la analgesia inducida por la morfina intratecal.<sup>29</sup>

Se han hecho estudios de infusiones profilácticas de naloxona, naltrexona y metilnaltrexona para prevenir la aparición de estos efectos secundarios. La infusión asegura una concentración constante con un efecto terapéutico más efectivo sin afectar la analgesia ni aumentar la escala de evaluación del dolor con una dosis intravenosa de 0.25-1  $\mu$ g/kg/h.<sup>30,31</sup>

Sin embargo, en estudios recientes, una dosis única de 12 mg de metilnaltrexona por vía subcutánea no redujo la gravedad general o la incidencia de prurito en una población obstétrica después de recibir fentanilo de 15  $\mu$ g y 100  $\mu$ g de morfina intratecal durante la raquianestesia para cesáreas.<sup>32</sup>

Los agonistas opioides mixtos kappa/antagonista mu como nalbufina o agonistas parciales  $\mu$  y  $\kappa$  como butorfanol y pentazocina, tienen un gran potencial para mitigar los efectos adversos del receptor opioide  $\mu$  y mejorar los efectos analgésicos de los opioides sobre kappa. Los estudios experimentales han demostrado que los antagonistas MOR o los agonistas KOR son eficaces en el alivio del prurito inducido por la morfina intratecal. Se ha demostrado la eficacia de la pentazocina para el tratamiento del prurito asociado con la inyección intratecal de morfina y se demostró que la pentazocina en una dosis de 15 mg es superior a ondansetrón 4 mg para el tratamiento del prurito inducido por una administración de morfina intratecal.<sup>33,34</sup>

Además de los agonistas o antagonistas opioides, se ha demostrado que fármacos como tenoxicam, diclofenaco rectal, gabapentina oral preoperatoria, antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> intravenosos, droperidol y dosis subhipnóticas de propofol han mostrado resultados positivos para la prevención del prurito neuroaxial inducido por opioides y, por tanto, pueden considerarse como una posible terapia profiláctica.<sup>35</sup>

## CONCLUSIÓN

El uso de opioides intratecales tiene un gran beneficio en el periodo perioperatorio, pues brindan una mayor calidad de la anestesia quirúrgica, así como la oportunidad de mejorar el manejo del dolor postoperatorio. A pesar de estos grandes beneficios, es importante conocer sus efectos secundarios, así como la prevención y tratamiento de los mismos. El prurito ocasionado no es un efecto tan adverso como otros; sin embargo, es de los más prevalentes y representa una molestia para los pacientes cuando se presenta, por lo que no hay que dejarlo de lado.

## REFERENCIAS

1. Escarment J, Clément HJ. Use of epidural and intrathecal opiates in obstetrics. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1989; 8 (6): 636-649.
2. Abboud TK, Dror A, Mosaad P, Zhu J, Mantilla M, Swart F et al. Minidose intrathecal morphine for the relief of post-caesarean section pain:

- safety, efficacy, and ventilatory responses to carbon dioxide. *Anesth Analg*. 1988; 67 (2): 137-143.
3. Milner AR, Bogod DG, Harwood RJ. Intrathecal administration of morphine for elective Caesarean section. A comparison between 0.1 mg and 0.2 mg. *Anaesthesia*. 1996; 51 (9): 871-873.
  4. Gupta DK, Krejcie TC, Avram MJ. *Pharmacokinetics of opioids*. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, editors. *Anesthetic pharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. pp. 509-530.
  5. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet*. 2019; 393 (10180): 1558-1568.
  6. Koehl A, Hu H, Maeda S, Zhang Y, Qu Q, Paggi JM et al. Structure of the  $\mu$ -opioid receptor-Gi protein complex. *Nature*. 2018; 558 (7711): 547-552.
  7. Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller's anesthesia*. 8th ed. Elsevier; Philadelphia, PA, USA: 2015.
  8. Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. *Rev Soc Esp Dolor*. 2005; 12 (1): 33-45.
  9. Yurashevich M, Habib AS. Monitoring, prevention and treatment of side effects of long-acting neuraxial opioids for post-caesarean analgesia. *Int J Obstet Anesth*. 2019; 39: 117-128.
  10. Mugabure Bujedo B. Actualización en el manejo del prurito inducido por opioides neuraxiales. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017; 24 (1): 27-38.
  11. Martínez-Guadarrama E, Guevara-López U, Serratos-Vázquez MC, Mejía-Espinosa R, Roa-Aguirre L. Reacciones adversas con la administración de opiáceos en pacientes hospitalizados. *Rev Mex Anest*. 2013; 36 (2): 98-104.
  12. Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. *J Clin Anesth*. 2003; 15 (3): 234-239.
  13. Carvalho B, Cohen SE, Lipman SS, Fuller A, Mathusamy AD, Macario A. Patient preferences for anesthesia outcomes associated with cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2005; 101 (4): 1182-1187.
  14. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology*. 2016; 124 (2): 270-300.
  15. Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013; 29 (3): 303-307.
  16. Kam PC, Tan KH. Pruritus--itching for a cause and relief? *Anaesthesia*. 1996; 51 (12): 1133-1138.
  17. Bonnet MP, Marret E, Josserand J, Mercier FJ. Effect of prophylactic 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists on pruritus induced by neuraxial opioids: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth*. 2008; 101 (3): 311-319.
  18. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth*. 1995; 42 (10): 891-903.
  19. Chauvin M, Samii K, Schermann JM, Sandouk P, Bourdon R, Viars P. Plasma pharmacokinetics of morphine after i.m., extradural and intrathecal administration. *Br J Anaesth*. 1982; 54 (8): 843-847.
  20. Gourlay GK, Murphy TM, Plummer JL, Kowalski SR, Cherry DA, Cousins MJ. Pharmacokinetics of fentanyl in lumbar and cervical CSF following lumbar epidural and intravenous administration. *Pain*. 1989; 38 (3): 253-259.
  21. Borgeat A, Stirnemann HR. Ondansetron is effective to treat spinal or epidural morphine-induced pruritus. *Anesthesiology*. 1999; 90 (2): 432-436.
  22. Ganesh A, Maxwell LG. Pathophysiology and management of opioid-induced pruritus. *Drugs*. 2007; 67 (16): 2323-2333.
  23. Schmelz M. Opioid-induced pruritus. Mechanisms and treatment regimens. *Anaesthesist*. 2009; 58 (1): 61-65.
  24. Alcalá-Pérez D, Barrera-Pérez M, Jurado-Santa Cruz F. Fisiopatología del prurito. *Rev Cent Dermatol Pasqua*. 2014; 23 (1): 6-10.
  25. Gulhas N, Erdil FA, Sagir O, Gedik E, Tugal T, Begec Z et al. Lornoxicam and ondansetron for the prevention of intrathecal fentanyl-induced pruritus. *J Anesth*. 2007; 21 (2): 159-163.
  26. Bujedo BM. An update on neuraxial opioid induced pruritus prevention. *J Anesth Crit Care*. 2016; 6 (3): 00226.
  27. 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 (2): 447-458.
  28. Ko MC. Neuraxial opioid-induced itch and its pharmacological antagonism. *Handb Exp Pharmacol*. 2015; 226: 315-335.
  29. Ko MC, Naughton NN. An experimental itch model in monkeys: characterization of intrathecal morphine-induced scratching and antinociception. *Anesthesiology*. 2000; 92 (3): 795-805.
  30. Miller JL, Hagemann TM. Use of pure opioid antagonists for management of opioid-induced pruritus. *Am J Health Syst Pharm*. 2011; 68 (15): 1419-1425.
  31. Kjellberg F, Tramér MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol*. 2001; 18 (6): 346-357.
  32. Paech M, Sng B, Ng L, Nathan E, Sia A, Carvalho B. Methylnaltrexone to prevent intrathecal morphine-induced pruritus after Caesarean delivery: a multicentre, randomized clinical trial. *Br J Anaesth*. 2015; 114 (3): 469-476.
  33. Ko MC, Lee H, Song MS, Sobczyk-Kojiro K, Mosberg HI, Kishioka S et al. Activation of kappa-opioid receptors inhibits pruritus evoked by subcutaneous or intrathecal administration of morphine in monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 305 (1): 173-179.
  34. 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 (5): 1606-1611.
  35. Charuluxananan S, Somboonviboon W, Kyokong O, Nimcharoendee K. Ondansetron for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med*. 2000; 25 (5): 535-539.