



**Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad Nacional de Rosario  
Carrera de Especialización en Anestesiología**

---

TÍTULO

---

**UTILIDAD DEL PROPOFOL EN LA PREVENCIÓN DE TOS INDUCIDA POR  
FENTANILO DURANTE LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA.**

---

ALUMNO

---

Luciano Andrés Rovetto

---

TUTOR

---

Mauro Alexis Yaccuzzi

---

RADICACIÓN

---

Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe.

---

## RESUMEN

---

**Introducción:** Esta investigación se realizó con el fin de evaluar la utilidad del propofol en la prevención de la tos inducida por fentanilo, en una población de pacientes que recibieron anestesia general.

**Objetivo:** Evaluar si la administración de una dosis subhipnótica de propofol (0,3 mg/kg) modifica la frecuencia de aparición y la intensidad de la tos inducida por fentanilo.

**Métodos:** Estudio clínico prospectivo, doble ciego y aleatorizado, en 70 pacientes ASA I y II que recibieron anestesia general. Dos grupos: Grupo PROP/FENT recibió 0,3 mg/kg de propofol al 1% por vía e.v, 1 minuto antes de la administración de un bolo de 2 µg/kg de fentanilo, en un tiempo de administración de 2 seg. Siguiendo los mismos pasos, Grupo SF/FENT recibió 2 ml de solución fisiológica por vía e.v, en lugar del propofol. Se evaluó la presencia de tos, y si este evento se hizo presente, cual fue su intensidad.

El análisis se realizó mediante el Test t, Test de Kolmogorov-Smirnov, Test Chi-cuadrado de independencia y el Test de los scores medios, según correspondiera. Se fijó un nivel de significación igual a 0,05.

**Resultados:** No hubo diferencias significativas con respecto a la frecuencia ( $p=0,290$ ) y la intensidad ( $p=0,227$ ) de la tos inducida por fentanilo, entre el grupo PROP/FENT y el grupo SF/FENT.

**Conclusión:** La administración de propofol a dosis subhipnóticas (0,3 mg/kg) durante la inducción de la anestesia general, no ha demostrado en este trabajo, prevenir la tos inducida por fentanilo cuando este se utilizó a dosis de 2 µg/kg.

---

PALABRAS CLAVE

---

*Fentanilo / Tos / Prevención / Propofol / Anestesia / Anestesia general*

---

## ÍNDICE

---

RESUMEN.....	2
PALABRAS CLAVE.....	3
ÍNDICE.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVO.....	7
MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.....	11
CONCLUSIÓN.....	12
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13

---

## INTRODUCCIÓN

---

La administración endovenosa en bolo de fentanilo durante la inducción anestésica puede causar tos. Esta tos, que en ocasiones puede ser benigna, también puede resultar perjudicial para ciertos grupos de pacientes, como aquellos que cursan con hipertensión endocraneana, lesiones de masa ocupante en SNC, aneurisma cerebral, malformaciones Arterio-Venosas, TEC en todas sus formas, pacientes que serán sometidos a cirugía de glaucoma agudo o con lesiones penetrantes de globo ocular, neumotórax o hipersensibilidad de la vía aérea.

Teniendo en cuenta que el fentanilo suele ir acompañado por el propofol durante la inducción anestésica utilizada por la mayoría de los anesthesiólogos de nuestra región, resultó de interés investigar si el propofol, caracterizado por un efecto broncodilatador leve, con amplia disponibilidad en nuestro medio y escasos efectos negativos administrado a bajas dosis, influye de alguna manera sobre la tos causada por este opioide.

El fentanilo es uno de los fármacos más utilizados en anestesiología. Este opioide sintético, derivado del grupo fenilpiperidina, es administrado por su potente efecto analgésico durante la inducción anestésica, fundamentalmente con el objetivo de atenuar las respuestas hemodinámicas que suele generar la laringoscopia directa. También puede utilizarse para proporcionar analgesia y sedación en otros tipos de procedimientos como endoscopia, cateterismo cardiovascular, punción-aspiración de medula ósea en oncología pediátrica, manejo del dolor crónico, etc.

El fentanilo, sintetizado por primera vez en 1960, es un agonista de los receptores opioides  $\mu$  y tiene una potencia clínica aproximadamente 100 veces mayor que la de la morfina. Se caracteriza por su rápido inicio, corta duración de acción, analgesia profunda dependiente de la dosis y estabilidad cardiovascular.<sup>1-2</sup>

Entre sus efectos adversos se encuentra la tos, que ha sido documentada en varios trabajos científicos con una incidencia variable de 2,6 – 65% haciéndose presente entre 30 y 60 segundos posteriores a su administración.<sup>3-4</sup>

Si bien la fisiopatología de la tos inducida por fentanilo no está del todo clara aún, se han postulado varias hipótesis para intentar explicarla. Tanaka et al. han demostrado que la aplicación tópica de citrato en las terminaciones nerviosas de tipo C de la vía aérea de animales y humanos produce tos. Dado que el fentanilo está disponible como sales de

citrato, éste puede estimular estas fibras C (conocidas también como receptores J) presentes en los músculos lisos de la tráquea y los bronquios, produciendo la liberación de mediadores responsables de broncoconstricción y tos.<sup>5</sup> La liberación de histamina también se ha postulado como una posible causa para inducir tos por fentanilo, si bien este opioide raramente causa liberación de histamina en los mastocitos pulmonares, Argwal et al demostraron que la administración de cromoglicato de sodio, estabilizador de mastocitos, llevó a una disminución de la incidencia de este efecto adverso.<sup>6</sup> Finalmente, se ha propuesto que el fentanilo aumenta la actividad vagal, mientras inhibe el sistema nervioso simpático provocando broncoconstricción y tos, esta hipótesis parecería incierta ya que la premedicación con anticolinérgicos como atropina no reduce su incidencia.<sup>7</sup>

Para prevenir este efecto adverso se han propuesto desde intervenciones farmacológicas como la administración de agonistas del receptor B2, efedrina, lidocaína, ketamina, clonidina, dexametasona, dexmedetomidina, morfina; la reducción en la dosis y velocidad de infusión del mismo fentanilo, dosis de priming de fentanilo; hasta intervenciones no farmacológicas como la maniobra de huffing previa a la inducción anestésica. Todas estas medidas obtuvieron resultados variables.<sup>8</sup>

El propofol, es un agente hipnótico de rápido inicio de acción, corta duración y que posee efecto broncodilatador. Tang et al. investigaron los efectos de diferentes dosis de *priming* de propofol sobre la tos inducida por fentanilo durante la inducción anestésica, llegando a la conclusión que la dosis efectiva para suprimir la tos por fentanilo debe ser más de 1 mg/kg.<sup>9</sup>

Un estudio realizado por Lin et al. demostró una menor frecuencia de tos en el grupo que recibió propofol a 0,6 mg/kg, pero no fue estadísticamente significativo con el grupo placebo, este resultado podría atribuirse al bajo número de muestra (n=30), así como también al uso de una dosis mas elevada de fentanilo (2,5 µg/kg) que la utilizada en otros trabajos.<sup>10</sup>

Finalmente, Firouzian et al. Comprobaron que dosis sub-hipnóticas de propofol (10 mg) pueden reducir la frecuencia y la intensidad, de la tos inducida por fentanilo durante la inducción anestésica sin provocar alteraciones hemodinámicas.<sup>13</sup>

Visto lo anteriormente expuesto se propone como hipótesis que el propofol utilizado a dosis sub-hipnóticas previene la tos inducida por fentanilo en la inducción anestésica.

---

## OBJETIVO

---

Evaluar si la administración de una dosis subhipnótica de propofol (0,3 mg/kg) modifica la frecuencia de aparición y la intensidad de la tos inducida por fentanilo.

---

## MATERIALES Y MÉTODOS

---

### DISEÑO

Luego de la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital Provincial de Rosario, se realizó un estudio comparativo entre dos grupos de pacientes que luego de firmar el consentimiento informado, recibieron durante la inducción de la anestesia general: Propofol - Fentanilo versus Solución fisiológica (Placebo) - Fentanilo. El mismo fue prospectivo, doble ciego y aleatorizado.

### ENTORNO

El estudio se realizó en el Hospital Escuela Eva Perón, de la ciudad de Granadero Baigorria, Provincia de Santa Fe, entre los meses de octubre 2019 y diciembre 2019.

### POBLACIÓN SOBRE LA QUE SE REALIZÓ EL ESTUDIO.

Se invitó a participar a 70 pacientes, que aceptaron y firmaron el consentimiento informado.

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes ASA I y II.
- Edad entre 18 y 75 años.
- Peso entre 40 y 85 kg.
- Ambos sexos.

#### Criterios de exclusión:

- Antecedentes de Asma.
- EPOC.
- Virosis de vía aérea superior en los 15 días previos a la intervención.

- Historia de uso reciente de B2 o de corticoides.
- Tabaquista actual o que abandonó el hábito hace menos de 6 meses.
- Paciente en tratamiento con IECAs.
- Intolerancia o alergia conocida a las drogas a utilizar o sus excipientes.
- Negativa del paciente.

El total de pacientes se dividió en dos grupos de 35 pacientes cada uno, según lista de aleatorización.

Se efectuó con dos operadores (alumnos de la carrera de postgrado Especialización en Anestesiología UNR), uno de ellos preparó las drogas según la aleatorización correspondiente, y el otro las administró y recolectó los datos sin conocer el contenido de la solución que estaba manipulando.

El Propofol utilizado fue Gobbifol® (Laboratorio Gobbi-Novag SA), y el fentanilo fue Fentanilo Gemepe® (Laboratorio Gemepe) provistos por el hospital donde se realizó el trabajo.

#### TÉCNICA ANESTÉSICA:

Al ingreso de los pacientes a quirófano se les colocó un catéter endovenoso periférico N° 18 G, previa anestesia local con lidocaína. Se monitorizó frecuencia cardiaca, presión arterial no invasiva, electrocardiograma continuo y saturación de oxígeno de la hemoglobina. Las mediciones y controles se realizaron con monitor multiparamétrico Drager Infinity Vista. Se hidrató al paciente con un bolo de solución fisiológica a razón de 10 ml/kg infundidos aproximadamente en 15 minutos. Inmediatamente se administró oxígeno por una cánula nasal a un flujo de 2-3 Lts/min y se comenzó con la administración de Propofol / Fentanilo y Solución fisiológica / Fentanilo de acuerdo al grupo aleatorizado.

Grupo PROP/FENT: se administró 0,3 mg/kg de propofol al 1% por vía endovenosa (e.v) 1 minuto antes de la administración de un bolo de 2 µg/kg de fentanilo en un tiempo de administración de 2 seg.

Grupo SF/FENT: se administró 2 ml de Solución fisiológica (placebo) por vía e.v 1 minuto antes de la administración de un bolo de 2 µg/kg de fentanilo en un tiempo de administración de 2 seg.

Se tomó como período de evaluación el primer minuto después de la administración del segundo bolo. La información obtenida se registró en una ficha de recolección de datos diseñada exclusivamente para este estudio. En esta ficha se detalló a que grupo fue asignado cada paciente, edad (en años), peso (en kilos), sexo, clasificación ASA, tipo de cirugía, presencia de tos, y si este evento se hizo presente, con que intensidad lo hizo. La intensidad de la tos se clasificó, según la escala utilizada por Firouzian et al.<sup>11</sup> en base al número de accesos en:

- LEVE: 1 o 2 accesos.
- MODERADO: 3 o 4 accesos.
- SEVERO: 5 o mas accesos.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se presenta el promedio acompañado del desvío estándar para describir las variables continuas y las frecuencias junto con los porcentajes para la descripción de las variables categóricas.

En la comparación de las variables continuas se utilizó el Test t de comparación de medias, previa verificación del supuesto de normalidad mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó el Test Chi-cuadrado de independencia y el Test de los scores medios, según correspondiera, para comparar las proporciones entre grupos. Se fijó un nivel de significación igual a 0,05. El procesamiento se realizó con R Core Team (2019).

---

## RESULTADOS

---

Luego de haber sido incluidos en el protocolo de investigación, todos los pacientes completaron el estudio.

Los datos demográficos (edad, peso, sexo y ASA) fueron similares en ambos grupos (Tabla 1).

La tos inducida por Fentanilo durante la inducción anestésica se hizo presente en 20 pacientes (29%). No hubo diferencias estadísticamente significativas para la frecuencia

de aparición y la intensidad de la tos inducida por fentanilo entre ambos grupos. (Tabla 2)

**Tabla 1** – Datos antropométricos de los pacientes según grupo.

	<b>Grupo PROP/FENT (n=35)</b>	<b>Grupo SF/FENT (n=35)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años) <sup>a</sup></b>	37,1 (15,3)	34,7 (9,0)	0,874
<b>Peso (k) <sup>a</sup></b>	69,7 (11,2)	69,3 (14,3)	0,827
<b>Sexo (femenino) <sup>b</sup></b>	15 (43%)	18 (51%)	0,473
<b>Estado ASA (I) <sup>b</sup></b>	14 (40%)	13 (37%)	0,806

Los datos se presentan como: <sup>a</sup> promedio (desvío estándar) – p: probabilidad asociada al Test t de comparación de promedios. <sup>b</sup> n<sup>o</sup> (%) – p: probabilidad asociada al Test de Chi-cuadrado de independencia.

**Tabla 2** – Presencia de tos, intensidad y número de accesos según grupo.

	<b>Grupo PROP/FENT (n=35)</b>	<b>Grupo SF/FENT (n=35)</b>	<b>p</b>
<b>Presencia de tos <sup>a</sup></b>	8 (23%)	12 (34%)	0,290
<b>Intensidad de la tos <sup>b</sup></b>			0,999
<b>Leve</b>	8	11	
<b>Moderada</b>	0	1	
<b>Número de accesos <sup>c</sup></b>			0,227
<b>1 acceso</b>	6	6	
<b>2 accesos</b>	2	5	
<b>3 accesos</b>	0	1	

Los datos se presentan como: <sup>a</sup> n<sup>o</sup> (%) – p: probabilidad asociada al Test de Chi-cuadrado de independencia. <sup>b</sup> n<sup>o</sup> (%) – p: probabilidad asociada al Test de Fisher. <sup>c</sup> n<sup>o</sup> (%) – p: probabilidad asociada al Test de los scores medios.

---

## DISCUSIÓN

---

En nuestro estudio observamos que la dosis sub-hipnótica de propofol (0,3 mg/kg) no redujo de manera significativa la tos inducida por fentanilo durante la inducción anestésica.

En un estudio realizado por Lin et al. la administración previa de propofol a 0,6 mg/kg tampoco mostró una reducción significativa de la tos inducida por fentanilo cuando este era utilizado en una dosis de 2,5 µg/kg.<sup>10</sup> Esto podría deberse a un tamaño muestral pequeño, tanto en nuestro estudio (n=75), como en el estudio realizado por Lin (n=60).

Sharma et al. observaron en su estudio sobre 150 pacientes, una reducción significativa de la tos inducida por fentanilo, de un 23% a un 6%, cuando 1 minuto antes de la administración de 1,5 µg/kg de fentanilo, al grupo control se le administraba 20 mg de propofol.<sup>11</sup> Sedighinejad et al. También demostraron en su estudio sobre 110 pacientes, que la dosis sub-hipnótica de 20 mg de propofol previo a la utilización de 4 µg/kg de fentanilo, reducía de manera significativa la tos de un 74,4% en el grupo placebo a un 25% en el grupo propofol.<sup>12</sup> Firouzian et al. demostraron que aún, una dosis mas baja de propofol (10 miligramos), era capaz de reducir de manera significativa la tos inducida por 2 µg/kg de fentanilo durante la inducción anestésica, de 40,8% en el grupo placebo a 9,2% en el grupo tratado profilácticamente con propofol.<sup>13</sup> Probablemente el propofol utilizado a dosis sub-hipnóticas si sea una herramienta útil para disminuir la incidencia de este efecto adverso, pero serán necesarios mas estudios y con grandes tamaños muestrales para poder confirmarlo.

En otro estudio realizado en Japón, Tang et al. encontraron que el pre-tratamiento con propofol a dosis de 1; 1,5 y 2 mg/kg previo a la administración de 2,5 µg/kg de fentanilo, reducía la tos provocada por éste de un 80% del grupo control a 40%, 6,7% y 3,3% respectivamente.<sup>9</sup> Por lo tanto, podemos presumir que el propofol previene este efecto de una manera dosis dependiente.

La incidencia de tos por fentanilo en nuestro estudio fue del 20%, coincidiendo con lo reportado en numerosas bibliografías (2,6 a 65%).<sup>3-4</sup> La razón de esta amplia variabilidad se debe a los diversos factores que influyen en su aparición como por ejemplo dosis, velocidad y vía de administración, entre otros. Resulta de interés destacar que uno de los factores que influye en esta distribución es la raza, observándose con mayor frecuencia en asiáticos en comparación con europeos. Schäpermeier and Hopf

encontraron que la incidencia de tos luego de la administración de 1,5 µg/kg de fentanilo en 2, 5 y 10 segundos fue de entre 3 y 6 % pacientes europeos<sup>14</sup>, mientras que Phua et al. demostraron que la misma dosis de fentanilo en pacientes asiáticos producía tos en el 28% de estos pacientes.<sup>15</sup>

No se han encontrado estudios que evalúen la incidencia de tos por fentanilo en Sudamérica, por lo que resultaría de interés utilizar los datos obtenidos en este trabajo para comparar a futuro si además de la raza, la región del mundo que habitan los pacientes y sus factores ambientales particulares, también influyen en la aparición de este efecto adverso.

---

## CONCLUSIÓN

---

No se demostró en este estudio, que la administración de propofol a dosis subhipnóticas (0,3 mg/kg) durante la inducción de la anestesia general, prevenga la tos inducida por fentanilo cuando este se utiliza a dosis habituales de 2 µg/kg.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- 1- Ko SH, Kim DC, Han YJ et al: Small-dose fentanyl: optimal time of injection for blunting the circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth Analg*; 1998, 86:658-61.
- 2- Adachi YU, Satomoto M, Higuchi H, et al: Fentanyl attenuates the hemodynamic response to endotracheal intubation more than the response to laryngoscopy. *Anesth Analg*; 2002, 95:233-7
- 3- Phua WT, Teh BT, Jong W, Lee TL, TweedWA. Tussive effect of a fentanyl bolus. *Can J Anaesth* 1991; 38: 330–4.
- 4- Oshima T, Kasuya Y, Okumura Y, Murakami T, Dohi S. Identification of independent risk factors for fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth* 2006; 53: 753–8
- 5- Tanaka M, Maruyama K: Mechanisms of capsaicin and citric acid induced cough reflexes in guinea pigs. *Journal of Pharmacological Sciences*; 2005, 99:77-82
- 6- Agarwal A, Azim A, Ambesh S, Bose N, Dhiraj S, Sahu D, Singh U. Salbutamol, beclomethasone or sodium chromoglycate suppress coughing induced by iv fentanyl. *Can J Anaesth* 2003; 50: 297–300
- 7- Phua WT, Teh BT, Jong W, Lee TL, TweedWA. Tussive effect of a fentanyl bolus. *Can J Anaesth* 1991; 38: 330–4
- 8- Shuying L, Ping L, Juan N, Dong L. Different interventions in preventing opioid-induced cough: a meta analysis. *Journal of Clinical Anesthesia* 2016; 34: 440-447
- 9- Tang Q, Qian Y, Zhang Q, et al: Effects of different priming doses of propofol on fentanyl-induced cough during anesthesia induction: A preliminary randomized controlled study. *Ups J Med Sci*; 2010, 115:121-4

10- Lin CS, Sun WZ, Chan WH, Lin CJ, Yeh HM, Mok MS. Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl induced cough. *Can J Anaesth* 2004;51:654-9

11- Sharma D, Malhotra MK, Singh VP. Effect of a priming dose of propofol immediately before induction on fentanyl-induced cough: A prospective clinical study. *Karnataka Anaesth J* 2016;2:62-5.

12- Sedighinejad A, Naderi Nabi B, Haghghi M, Imantalab V, Hadadi S, Erfani Sayar R, et al. Propofol is Effective to Depress Fentanyl-Induced Cough During Induction of Anesthesia. *Anesth Pain*. 2013;2(4):170-3.

13- Firouzian A, Emadi SA, Baradari AG, Mousavi R, Kiasari AZ. Can low dose of propofol effectively suppress fentanyl-induced cough during induction of anaesthesia? A double blind randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31(4):522–525.

14- Schäpermeier U, Hopf HB. Fentanyl-induced cough does not depend on injection speed: a randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; 52:1071–5.

15- Phua WT, Teh BT, Jong W, Lee TL, Tweed WA. Tussive effect of a fentanyl bolus. *Can J Anaesth*. 1991; 38:330–4.