



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

TRABAJO FINAL

“Efecto del uso preventivo de ketamina a bajas dosis para reducir la incidencia de tos inducida por fentanilo o remifentanilo.”

Di Monaco Bruno

2014

TUTOR Soto Carlos German

CO-TUTOR Elena Gustavo Adolfo Pedro

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor Carlos Germán Soto, por la guía y el esfuerzo volcados en este trabajo.

A mi co-tutor, Gustavo Adolfo Elena, por su incesante deseo de enseñar y la habilidad de compartir su gran pasión.

A la Licenciada Guillermina Harvey por su eficiencia y colaboración.

Al Servicio de Anestesiología del Hospital Escuela Eva Perón en su totalidad y con especial cariño a mis compañeros residentes por su invaluable ayuda a lo largo de este trabajo.

A todos los profesionales que integran la Carrera de Posgrado.

A la Facultad de Ciencias Médicas, a la Universidad Nacional de Rosario, a la Asociación y Fundación Rosarina de Anestesiología.

A mi familia por el constante apoyo, confianza y acompañamiento.

.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIÓN.....	21
ANEXO I.....	22
ANEXO II.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24

RESUMEN

Introducción: La utilización de opioides conlleva la posibilidad de aparición de efectos adversos reconocidos como es el desarrollo de tos tras su administración endovenosa. En la práctica clínica anestesiológica se observa cotidianamente este efecto tras la administración de muchos de los opioides utilizados habitualmente. En la literatura se encuentran varios ejemplos de casos en los que algo aparentemente tan trivial puede transformarse en un efecto adverso serio con graves consecuencias. El receptor N-metil-D-aspartato juega un papel crítico en la modulación del reflejo tusivo y la ketamina es un reconocido antagonista de los receptores NMDA a nivel del SNC que a su vez presenta un papel broncodilatador por su acción simpáticomimética.

Objetivo: Determinar si la administración de ketamina durante la inducción reduce la incidencia de tos producida por la administración de fentanilo o remifentanilo.

Material y Métodos: estudio clínico, prospectivo, aleatorizado, a doble ciego. El estudio consistió en 180 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 75 años, clasificación del estado físico según la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) I y II que fueron programados para cirugías que requerían anestesia general en el Hospital Escuela Eva Perón. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a 4 grupos de 45 pacientes cada uno, usando una tabla de números aleatorios generada por computadora. Los pacientes de los grupos I (solución fisiológica y remifentanilo), II (solución fisiológica y fentanilo), grupo III (ketamina y remifentanilo) y grupo IV (ketamina y fentanilo). Se evaluó la aparición o no de tos durante los 60 segundos posteriores a la administración del opioide y se la catalogó en su severidad acorde al número de accesos de tos, clasificándose en leve (1 o 2), moderada (3 a 5) o severa (>5). Finalmente se registró el tiempo entre la administración del opioide y el inicio de dicha tos.

Resultados: los grupos fueron comparables en relación a sus características basales. Se observó que el uso de Ketamina en comparación con la SF reduce en un 73% aproximadamente la chance de presentar tos, independientemente que se utilice como opioide el fentanilo o el remifentanilo. En todos los casos excepto uno la severidad de la tos fue leve y en relación al tiempo al inicio de la misma no se hallaron diferencias entre los distintos grupos.

Conclusión: la administración endovenosa, durante la inducción, de 0.15 mg.kg de ketamina 60 segundos antes del opioide, constituye un método rápido, práctico y seguro, que reduce la chance de tos secundaria a fentanilo o remifentanilo.

Palabras Claves: tos inducida por opioides, ketamina, fentanilo, remifentanilo

INTRODUCCIÓN

Los opioides son un conjunto de fármacos utilizados cotidianamente en la práctica anestesiológica por su gran potencial analgésico. Actúan a nivel celular por activación de receptores opiáceos que se encuentran distribuidos a lo largo de todo el sistema nervioso central (SNC), terminaciones nerviosas y algunos órganos. Estos receptores son de la familia de receptores acoplados a proteína G que al activarse producen diversas acciones como inhibición de la adenilato ciclasa y disminución de la adenosina monofosfato, cierre de los canales de calcio dependientes de voltaje y eflujo de potasio e hiperpolarización de la membrana celular.¹ Su acción analgésica se debe esencialmente a la reducción de la excitabilidad neuronal y por ende la transmisión de estímulos nociceptivos, pero debe pensarse en el contexto de circuitos cerebrales moduladores de la analgesia y la función de los diversos tipos de receptores en dichos circuitos.²

Comúnmente son utilizados como parte de la inducción anestésica por su capacidad de producir analgesia y abolir la respuesta hemodinámica secundaria al estímulo de la laringoscopia e intubación.³ Los opioides más usados para esta función son los agonistas puros sintéticos derivados de la anilina-piperidina como el fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo.⁴ En nuestro medio los dos fármacos habitualmente disponibles son el fentanilo y el remifentanilo.

El fentanilo es aproximadamente 100 veces más potente que la morfina. Es altamente liposoluble por lo que atraviesa rápidamente la barrera hemato-encefálica. En dosis endovenosas de 1-2 mcg.kg⁻¹ presenta un rápido inicio de acción con un tiempo a efecto pico de 4.2 minutos y una duración de acción de 20-30 min⁻¹. El volumen de distribución central es de 12.7 L y en equilibrio dinámico de 358 L. La vida media de distribución rápida es de 1 minuto, la vida media de distribución lenta de 19 min⁻¹ y la vida media de eliminación de 475 min⁻¹, con un aclaramiento de 4.83 L.min⁻¹. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 84%. Se metaboliza de forma rápida, principalmente en el hígado y el 70% de la droga se elimina en orina como metabolitos inactivos.^{4,5}

El remifentanilo es el 3-(4-metoxicarbonil-4-[(1-oxipropil)-fenilamino]-1-piperidina) ácido propanoico, metil-éster. Su peso molecular es de 412,9 Da y su coeficiente de partición octanol/agua es de 17,9 a un pH de 7,4. La fijación a proteínas plasmáticas es del 70 %. Es hidrolizado por colinesterasas no específicas presentes en numerosos tejidos y glóbulos rojos pero no es afectado por la colinesterasa plasmática. La difusión del remifentanilo al sistema nervioso central es rápida y su tiempo a efecto pico es de 1.8 minutos. El descenso hemático también es muy rápido con una distribución inicial cuya vida media contexto sensible es de 3-5 minutos, explicando el rápido cese de su efecto tras discontinuar su perfusión. Los parámetros farmacocinéticos del remifentanilo se caracterizan por tener un pequeño volumen de distribución del compartimento central 7.6 L (en equilibrio es de 21.8 L), y un aclaramiento total elevado (40-45 mL.kg⁻¹.min⁻¹). Debido a esto, su vida media de

eliminación es extremadamente corta (8–10 min⁻¹). Se utiliza habitualmente como infusión continua de 0.5–1 mcg.kg.min⁻¹ con una carga previa de 50-100 mcg.kg⁻¹ para alcanzar efectos óptimos en la intubación.^{6,7}

La utilización de opioides conlleva la posibilidad de aparición de efectos adversos reconocidos como sedación, mareo, náuseas, vómitos, constipación, dependencia física, tolerancia y depresión respiratoria. Sin embargo existe un efecto adverso que no es muy abordado en los textos clásicos de farmacología pero sí frecuentemente en la literatura médica especializada, que es el desarrollo de tos tras su administración endovenosa.⁸

Los opioides son agentes con efecto antitusivo, representado en la práctica clínica por el uso de la codeína como tratamiento para disminuir la tos.^{9,10} El mecanismo por el cual producen dicho efecto no es bien conocido. *Takahama y col*¹¹ lo adjudican principalmente a la inhibición de la transmisión glutaminérgica a nivel del núcleo del tracto solitario y la acción presináptica de los receptores μ . Sin embargo se han postulado roles antitusivos tanto para los receptores μ como para los kappa y delta.¹² A su vez, mientras algunos autores defienden que la importancia de la regulación radica a nivel central¹³ se ha encontrado evidencia de efectos a nivel periférico.¹⁴ Todos los autores coinciden en que son necesarios mayor cantidad de estudios para poder clarificar la farmacología y los mecanismos subyacentes del efecto antitusivo de los opioides. En ese mismo sentido, los mecanismos subyacentes a la aparición de tos tras la administración endovenosa de los mismo tampoco es bien conocido, aunque se han propuesto varias alternativas.

Por un lado se planteó que la inhibición central del *output* simpático y la consecuente predominancia vagal originaría broncoconstricción y tos.¹⁵⁻¹⁷ Sin embargo *Lui y col*¹⁸ cuestionaron dicha explicación al publicar que el uso de atropina (antimuscarínico vagolítico) no presentaba eficacia alguna en reducir la incidencia de tos pero si la terbutalina (agonista selectivo α_2), por lo que favorecieron la idea de que la broncoconstricción directa sería el mecanismo subyacente. Esta hipótesis es apoyada por los resultados presentados en otros estudios¹⁹, donde se reporta que el uso de agonistas β_2 (marcado efecto broncodilador) administrados previo al opioide redujeron significativamente la incidencia de tos. Sin embargo actualmente hay autores que cuestionan la relación directa entre la tos y la hiperreactividad y broncoconstricción de la vía aérea²⁰ La liberación de histamina por mastocitos pulmonares es otra alternativa estudiada que podría actuar ya sea directamente sobre receptores de la tos o indirectamente, induciendo broncoconstricción. Esta hipótesis estaría apoyada por el hecho de que la administración de cromoglicato, un reconocido agente inhibidor de la degranulación de los mastocitos, disminuye la incidencia de tos.¹⁹ Sin embargo parece improbable debido a que el fentanilo rara vez produce liberación histamínica.²¹ Uno de los mecanismo más aceptados consiste en la estimulación de un quimiorreflejo pulmonar mediado por receptores yuxtacapilares de fibras C (llamados receptores J).²² Una variante a esta hipótesis consiste en la estimulación de receptores opiáceos localizados a lo largo del árbol bronquial que produciría contracción del musculo liso y remodelación de la pared bronquial²³ Esta alteración sería en turno la responsable de la estimulación de receptores de adaptación rápida localizados en el árbol bronquial (receptores irritantes) que causarían la tos.

Finalmente también se ha propuesto la súbita aducción de las cuerdas vocales secundaria a la rigidez muscular producida por los opioides como una posible explicación.²⁴

Sin embargo, independientemente del mecanismo involucrado, en la práctica clínica anestesiológica se observa cotidianamente este efecto tras la administración de muchos de los opioides utilizados habitualmente. De acuerdo a la literatura, el fentanilo es el opioide más estudiado a este respecto y la incidencia de tos secundaria a su administración presenta variaciones entre 7% y 65%.^{25-30,33} Pero no es el único, todos sus derivados parecen producir el mismo efecto con diversos grados de frecuencia. Para el remifentanilo es alrededor del 27%-28%^{26,31-32}, sufentanilo del 15%^{26,33} y el alfentanilo 7%.³¹

La tos es un importante reflejo defensivo de la vía aérea que favorece la eliminación de secreciones de la misma y protege de la aspiración de cuerpos extraños. Se produce a través de la estimulación de un complejo arco reflejo que se inicia por la irritación de receptores de tos localizados en la traquea, carina, bifurcaciones bronquiales y faringe. Estos receptores responden tanto a estímulos mecánicos como químicos. Pueden identificarse 3 grandes grupos de neuronas aferentes de acuerdo a su sensibilidad fisicoquímica, adaptación a insuflación pulmonar sostenida, neuroquímica, origen, finalización, mielinización y velocidad de conducción.

- a) Receptores de adaptación rápida
- b) Receptores de adaptación lenta
- c) Fibras C

Los impulsos generados son transmitidos por neuronas sensitivas, derivadas del nervio vago, que alcanzan el sistema nervioso central. Específicamente un área central, que integra y coordina los impulsos nerviosos, localizada en la corteza cerebral y protuberancia conocida como el centro de la tos. Finalmente la vía eferente mediada por el nervio vago, motor-espinal y frénico estimula los músculos respiratorios, el diafragma, la laringe y músculos de la pared abdominal.³⁴

Los eventos mecánicos de la tos consisten en una primera fase inspiratoria a través de la cual se genera el volumen de aire necesario, seguido por una fase de compresión que genera la presión necesaria. Esta última se logra por la contracción de los músculos de la pared torácica, abdominal y diafragma combinado con el cierre de la glotis. Finalmente tras la apertura glótica se alcanza la tercera y última fase denominada espiratoria durante la cual se produce el flujo aéreo espiratorio elevado característico. Dependiendo del lugar y tipo de estímulo se produce un patrón específico de tos. Por ejemplo la estimulación mecánica de la laringe resulta en una respuesta espiratoria inmediata mientras que la estimulación más distal produce una respuesta inspiratoria más prominente.³⁵

Si bien, habitualmente la tos cumple un rol protector, existen oportunidades donde se torna excesiva, severa o simplemente indeseable resultando en un daño potencial para la mucosa de la vía aérea y el paciente. Durante la tos vigorosa las presiones intra-torácicas pueden alcanzar valores cercanos a los 300 mmHg y las velocidades espiratorias se acercan a los

800 km/h. Estas presiones son las responsables por muchas de las complicaciones de la tos incluyendo, cansancio, mareo, insomnio, dolor de cabeza, dolor musculoesquelético, ronquera, perspiración e incontinencia urinaria.³⁶ Durante la inducción anestésica, se hace claramente comprensible, lo indeseable de este fenómeno que puede conducir a elevación de la presión intracraneal, intraocular e intra-abdominal. Al mismo tiempo, la tos puede reducir el volumen pulmonar por debajo de la capacidad de cierre aumentando el shunt pulmonar y el riesgo de hipoxia.

Mientras algunos autores cuestionan si resulta verdaderamente necesario dedicar esfuerzo a resolver el inconveniente de la tos inducida por opioides aduciendo que es poco frecuente, benigna y transitoria³⁷⁻³⁸; en la literatura se encuentran varios ejemplos en los que algo aparentemente tan trivial puede transformarse en un efecto adverso serio con graves consecuencias. *Lim y col*³⁹ reportaron un caso de neumonía aspirativa como complicación secundaria a tos inducida por fentanilo (TIF). Por su parte, *Tweed y col*⁴⁰ reportaron un caso de tos explosiva por TIF con aparición de múltiples petequias conjuntivales y periorbitarias. Finalmente, *Ambesh y col*⁴¹ reportaron la aparición de tos espasmódica severa secundaria a fentanilo que produjo obstrucción aguda de la vía aérea e hipoxia severa por ingurgitación de la lengua e hipofaringe.

De esta forma se comprende cómo se trata de un efecto adverso que debe ser tenido en cuenta y evitado en algunos grupos de pacientes particulares. Estos últimos incluyen pacientes con presión intracraneal elevada (masa ocupante de espacio, aneurisma cerebral, tumores cerebrales, malformaciones arteriovenosas), glaucoma agudo, heridas oculares penetrantes, hiperreactividad de la vía aérea, pacientes jóvenes no fumadores con alto riesgo de FIC.⁴²

La necesidad de reducir la tos durante la inducción ha llevado a diversos investigadores a buscar variadas soluciones tanto farmacológicas como no farmacológicas. Dentro de las primeras se han postulado numerosas estrategias con diversos grados de éxito.

Se ha reportado que el uso de salbutamol, beclometasona, o cromoglicato 15 minutos previos al ingreso a quirófano se asocia a una disminución importante de la tos.¹⁹ Sin embargo este método resulta poco conveniente y de difícil aplicación en la práctica cotidiana.

El uso de lidocaína ha demostrado su capacidad para reducir la tos en numerosos estudios.⁴³⁻⁴⁴ En un meta-análisis reciente, *Sun y col*⁴⁵ reafirman la efectividad de la lidocaína y plantean que la mínima dosis requerida es de 0,5 mg.kg⁻¹. Sin embargo algunos autores⁴⁶ han cuestionado su conveniencia en base a su potencial arritmogénico y a que su efecto vasodilatador podría aumentar la depresión cardiovascular de los agentes hipnóticos.

A partir de la posible habilidad de los agonistas α_2 para revertir la rigidez muscular producida por opioides se consideró a estos fármacos como alternativa.⁴⁷⁻⁴⁸ Se ha postulado el tratamiento preventivo con clonidina⁴⁹ y dexmedetomidina⁵⁰, sin embargo ambos tratamientos se asocian a efectos adversos como hipotensión, somnolencia y depresión respiratoria.

El propofol posee un marcado efecto broncodilatador que ha demostrado prevenir la broncoconstricción inducida por fentanilo.⁵¹⁻⁵² A través de este efecto se lo ha intentado utilizar para reducir la incidencia de tos.⁵³ Sin embargo algunos estudios no han logrado demostrar diferencias significativas con su utilización²⁷, mientras que otros plantean que se requerirían dosis mayores a 1 mg.kg⁻¹ para lograr dicho efecto, con importantes implicancias cardiovasculares.⁵⁴

*Lin y col*²⁷ demostraron que una dosis de 5 mg de efedrina es efectiva para disminuir la incidencia de tos, mecanismo explicado por su efecto broncodilatador secundario a su actividad β -adrenérgica, revertiendo así la posible broncoconstricción causada por el fentanilo. Sin embargo esta dosis produce efectos estimulantes cardiovasculares que si bien pueden ser tolerados por pacientes sanos, son potencialmente peligrosos en caso de algunas patologías como enfermedad coronaria o hipertensión arterial.

La dexametasona (10 mg) administrada de forma endovenosa 5 minutos previo a la inyección de fentanilo también ha demostrado reducir la incidencia de tos.⁵⁵ Se ha utilizado por su rol como estabilizador de mastocitos mejorando la broncoconstricción mediada por taquininas. También se ha sugerido que los corticoesteroides aumentarían la cantidad de receptores β -adrenérgicos en el tejido pulmonar.⁵⁶

Las alternativas no farmacológicas se basan en la presunción de que las fluctuaciones de la concentración plasmática del opioide contribuirían al desarrollo de la tos. Se ha especulado que el pico plasmático del opioide en sangre sería el responsable del efecto por lo que se ha planteado que la administración previa (priming) de una dosis baja del mismo opioide a utilizar reduciría el pico plasmático alcanzado y por ende la aparición de tos. Pero nuevamente los estudios son contradictorios. Mientras *Hung y col*⁵⁷ publicaron que una dosis preventiva de 25 mcg de fentanilo administrada 1 minuto previo a la inyección de un bolo de 125-150 mcg disminuye significativamente la incidencia de tos, *Jung y col*⁵⁸ no pudieron reproducir dicho efecto.

Por último *Ambesh y col*⁵⁹ presentaron el uso de la maniobra de espiración forzada o “*huffing*” inmediatamente previa a la administración del opioide y demostraron que reduce significativamente la incidencia de tos. Sin embargo dicha técnica implica la explicación previa y colaboración del paciente, lo que no siempre se puede conseguir.

En un meta-análisis actual, *Kim y col*⁶⁰ concluyen que la lidocaína, el propofol, los agonistas α_2 , los agonistas β_2 y un priming de fentanilo son efectivos en la prevención de la tos inducida por fentanilo; mientras que la atropina y las benzodiazepinas no lo son. Sin embargo aunque los medicamentos descriptos anteriormente pueden reducir la incidencia de tos diversos efectos adversos pueden ocurrir durante su administración como arritmias, hipotensión e hipertensión. Debido a esto debería buscarse alguna alternativa que combine eficiencia en disminuir la incidencia de tos sin producción de efectos adversos a las dosis utilizadas; y que además, sea de fácil implementación en la práctica cotidiana.

Se ha planteado que el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) juega un papel crítico en la modulación del reflejo tusivo.⁶¹ A nivel central, estudios de transmisión sináptica en el

tracto solitario evocados por la activación de aferencias vagales revelaron un papel primario de los receptores de glutamato. También se observó que se requiere un impulso aferente sostenido y de alta frecuencia para reconfigurar el patrón respiratorio motor normal en un patrón de tos. Y para esta activación de alta frecuencia y por ende el inicio de la tos, se precisa el reclutamiento de receptores NMDA.¹³ A nivel periférico se ha demostrado la presencia de receptores NMDA en la vía aérea y su activación puede producir broncoconstricción.⁶⁵⁻⁶⁷

La ketamina es un reconocido antagonista de los receptores NMDA a nivel del SNC. Se une de forma no competitiva al receptor⁶² y también lo modifica por mecanismos alostéricos.⁶³ Sus efectos sobre el músculo liso de la vía aérea podrían atribuirse a su antagonismo sobre dichos receptores.⁶⁸ Sin embargo se han propuesto mecanismos independientes del receptor por los cuales la ketamina podría producir broncodilatación.^{63,69} Uno de ellos sería la inhibición del influjo de Ca²⁺ a nivel del músculo liso bronquial lo que llevaría a una reducción del tono broncomotor.⁷⁰ También se ha publicado que inhibiría la función del receptor colinérgico muscarínico postsináptico, el cual cumpliría un rol importante en el mantenimiento del tono de la vía aérea distal.⁷¹ Finalmente se ha planteado que la ketamina inhibiría la tos producida por fentanilo al preservar el balance simpático-parasimpático.²⁸ A dosis subanestésicas su eficacia analgésica se correlaciona bien con su acción inhibitoria de los receptores NMDA. Cuando se utiliza como adyuvante a la anestesia general la dosis subanestésica de ketamina reduce el dolor postoperatorio y los requerimientos de opioides en una variedad de escenarios clínicos⁶⁴ por lo que, su uso a bajas dosis es cada vez más frecuente en la práctica cotidiana.

Por todo lo antedicho se plantea el uso de ketamina a bajas dosis (como es utilizada en de plan analgésico preventivo) para la disminución de la incidencia de tos secundaria a fentanilo y remifentanilo.

HIPÓTESIS

La administración, durante la inducción, de 0,15 mg.kg de ketamina un minuto previo a la administración de remifentanilo o fentanilo reduce la incidencia de tos inducida por opioides.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la administración de ketamina durante la inducción reduce la incidencia de tos producida por la administración de fentanilo o remifentanilo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir la efectividad de 0,15 mg.kg de ketamina en reducir la incidencia de tos inducida por remifentanilo (TIR) en dosis de 1 mcg.kg.

Describir la efectividad de 0,15 mg.kg de ketamina en reducir la incidencia de tos inducida por fentanilo (TIF) en dosis de 2 mcg.kg.

Evaluar el efecto de la ketamina sobre la severidad de la tos.

Evaluar el efecto de la ketamina sobre el período de latencia hasta el inicio de la tos.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio clínico, prospectivo, aleatorizado, a doble ciego.

POBLACIÓN

El estudio se sometió a la aprobación del Comité de Ética del Hospital Escuela Eva Perón en la ciudad de Granadero Baigorria y a todos los pacientes les fue solicitado su consentimiento informado.

La población de estudio consistió en 180 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 75 años, clasificación del estado físico según la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) I y II que fueron programados para cirugías que requerían anestesia general en el Hospital Escuela Eva Perón.

Los criterios de exclusión fueron: índice de masa corporal $> 30 \text{ kg.m}^2$, antecedentes de insuficiencia renal o hepática, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección de tracto respiratorio en las últimas 4 semanas, uso de medicación como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, drogas psicoactivas, broncodilatadores o corticoides.

MÉTODOS ANESTÉSICOS

Todos los pacientes mantuvieron un ayuno de 8 horas previas al procedimiento y ninguno recibió premedicación. Al llegar a quirófano se realizó canalización venosa periférica con cánula de téflon 18 G y se administraron 7 ml.kg^{-1} de NaCl 0,9% y oxígeno por máscara facial a 4 litros por minuto. El monitoreo, acorde a las normas IRAM-FAAAAR, incluyó electrocardiograma (ECG), presión arterial no invasiva (PANI) y saturación de oxígeno (SaO₂). Todos los parámetros fueron registrados con monitor multiparamétrico Dragër® Fabius Plus SG.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a 4 grupos de 45 pacientes, usando una tabla de números aleatorios generada por computadora. Los pacientes de los grupos I y II actuaron como grupo control.

Previo a la inducción anestésica un médico preparó y administró a lo largo de 10 segundos, por vía endovenosa, una solución (presente en una jeringa de 5 ml) que contenía ketamina o solución fisiológica. 60 segundos después, el mismo operador administró a lo largo de 10

segundos, por vía endovenosa, una solución (presente en una jeringa de 10 ml) que contenía fentanilo o remifentanilo, según el grupo correspondiente.

Acorde al grupo en el que fueron incluidos los pacientes, se administró:

Grupo I (SF-RMF)

- 5 ml de solución fisiológica.
- Remifentanilo 1 mcg/kg diluido con solución fisiológica a 10 mcg/ml.

Grupo II (SF-F)

- 5 ml de solución fisiológica.
- Fentanilo 2 mcg/kg diluido con solución fisiológica a 20 mcg/ml.

Grupo III (K-RMF)

- 5 ml de una solución de ketamina 0,15 mg/kg diluida con solución fisiológica.
- Remifentanilo 1 mcg/kg diluido con solución fisiológica a 10 mcg/ml.

Grupo IV (K-F)

- 5 ml de una solución de ketamina 0,15 mg/kg diluida con solución fisiológica
- Fentanilo 2 mcg/kg diluido con solución fisiológica a 20 mcg/ml.

La preparación de las drogas y su administración fueron realizadas por un médico que conocía la aleatorización mientras que otro médico cegado al estudio fue el que realizó la evaluación de la presencia de tos, su severidad y el registro de los datos del paciente. La inducción anestésica fue comenzada inmediatamente tras cesar la tos o 60 segundos después de la administración del opioide.

VARIABLES REGISTRADAS

La variable primaria fue la aparición o no de tos durante los 60 segundos posteriores a la administración del opioide. A su vez, la presencia de tos fue evaluada en su severidad acorde al número de accesos de tos, clasificándose en leve (1 o 2), moderada (3 a 5) o

severa (>5). Finalmente se registró el tiempo entre la administración del opioide y el inicio de dicha tos.

Como variables secundarias se registraron previamente a la administración del opioide y un minuto después, la tensión arterial media (TAM), frecuencia cardíaca (FC) y oximetría de pulso (SaO₂).

Se documentaron las características de los pacientes tales como edad, sexo, peso, estatura; y se incluyeron ASA y antecedente de tabaquismo acorde a la definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud⁷².

Todas estas variables se registraron en la planilla de recolección de datos que figura como Anexo I.

Las causas de terminación del estudio fueron: presencia de tórax leñoso; hipersensibilidad a la droga con necesidad de asistencia ventilatoria; alergia no documentada al fármaco; apnea prolongada (mayor a 30 segundos); necesidad de administración de otras drogas no previstas en este estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se presenta el promedio acompañado del desvío estándar (DE) para las variables continuas. En el caso de las variables categóricas o bien en el caso de la SaO₂ para la cual se presentaron sólo 3 valores distintos, se presentan las frecuencias junto con los porcentajes.

Para la comparación de los valores promedios entre grupos se aplicó el Test t de comparación de medias o bien el análisis de la variancia dependiendo de la cantidad de grupos a comparar (2 o 4 respectivamente), luego de evaluar el cumplimiento del supuesto de normalidad mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov. Cuando no resultó factible la aplicación del análisis de la variancia se aplicó su versión no paramétrica (Test de Kruskal-Wallis) En los casos de variables categóricas se utilizó el Test χ^2 de Pearson o bien el Test de Friedman-Halton para comparar las proporciones entre grupos. En la comparación de la distribución de los valores de SaO₂ entre los grupos definidos según el uso o no de Ketamina se utilizó el Test de los scores medios.

Para modelar la probabilidad de que los pacientes bajo estudio presenten tos vs que no la presenten se utilizaron modelos de regresión logística. Los resultados del ajuste de dichos modelos se expresan mediante las razones de odds (RO) estimadas junto los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Los resultados con una probabilidad asociada menor que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

No se encontraron diferencias significativas en las características generales de los pacientes entre los cuatro grupos. (Tabla I)

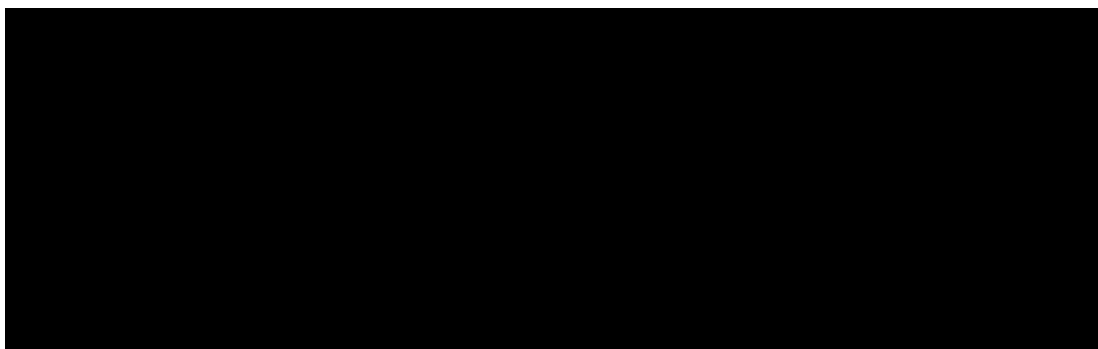


Tabla I - Características generales de los pacientes por grupos.

^a Se utilizó el análisis de la variancia para evaluar la igualdad de los promedios a través de los 4 grupos. ^b Se utilizó el Test χ^2 de Pearson para comparar las proporciones entre grupos. DE: Desvío estándar.

Como puede verse en la Tabla II, los pacientes de los grupos III y IV que recibieron una dosis preventiva de ketamina previa a la administración del opioide, presentaron aparentemente porcentajes similares de tos en relación a los pacientes de los grupos I y II que recibieron solución fisiológica. Sin embargo, cuando se analiza con mayor detalle, a partir del ajuste del modelo de regresión logística en el cual se modeló la probabilidad de presentar tos leve o moderada vs no presentar tos, se observó que el uso de Ketamina en comparación con la SF reduce en un 73% aproximadamente la chance de presentar tos, independientemente que se utilice como opioide el fentanilo o el remifentanilo. (Tabla III)

En relación a la severidad, se presentó un solo caso de tos moderada que correspondió a un paciente del grupo I mientras que el resto fueron todos leves. No se hallaron diferencias significativas en relación al tiempo al inicio de la tos entre los distintos grupos.



Tabla II – Presencia de tos y tiempo de inicio en cada uno de los grupos evaluados.

^a Se utilizó el Test de Friedman-Halton para comparar las proporciones entre grupos. ^b Se utilizó el Test de Kruskal-Wallis. DE: Desvío estándar. * Sólo se presentó un caso de tos moderada y fue en el Grupo I. ** Corresponde a un solo caso de tos, el tiempo de inicio fue a los 11 segundos.

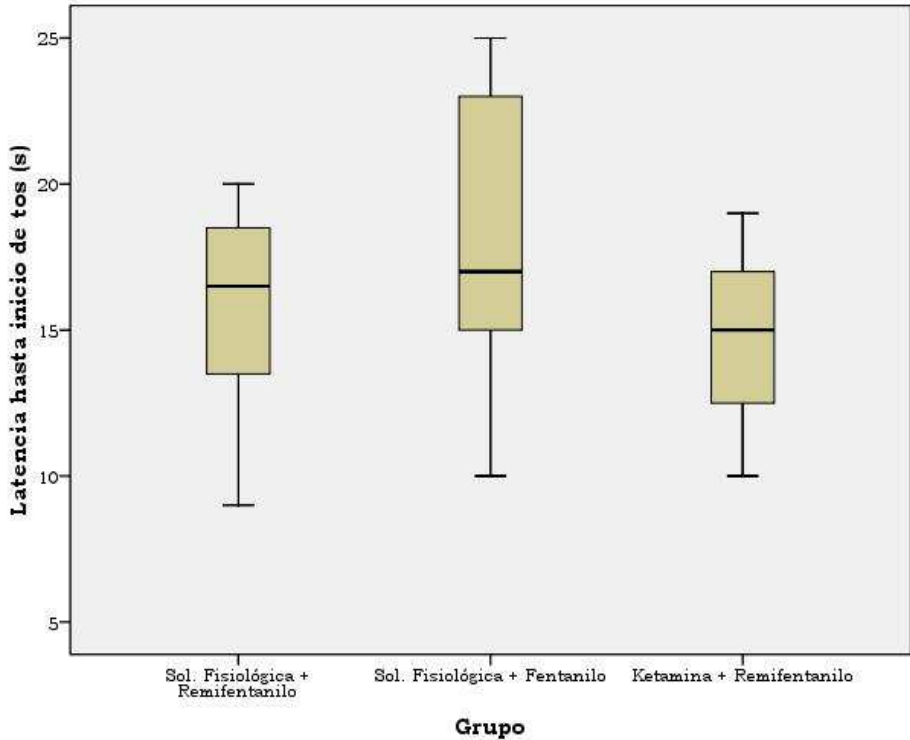


Figura I – Latencia hasta inicio tos en segundos (tiempo inicio), según grupo. No se presenta el Grupo IV debido a que se observó un solo caso de tos; tiempo de inicio: 11 segundos.

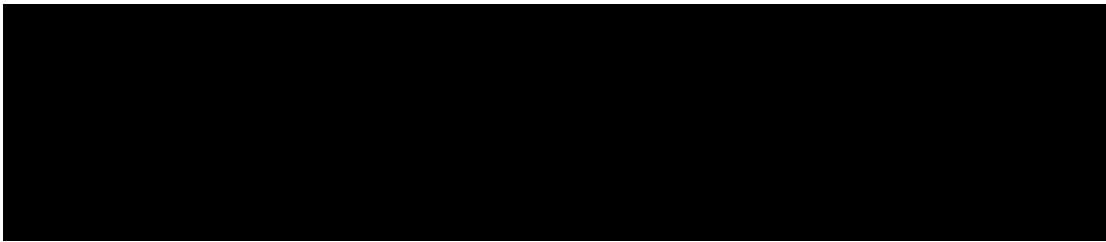


Tabla III – Razones de odds (RO) estimadas en forma puntual y por intervalo de confianza del 95% a partir del modelo logístico bivariado. Probabilidad modelada: presentar tos leve o moderada.

Como parte del análisis se evaluó la asociación entre las variables basales registradas y la presencia de tos (leve o moderada). Mediante el ajuste de modelos de regresión logística univariados resultaron significativas las variables edad y estado ASA. Los resultados correspondientes se muestran en la Tabla IV.

Se puede observar que al incrementarse la edad de los pacientes en un año, la chance de presentar tos leve o moderada (vs. no presentar tos) disminuye en un 5%; por otro lado los pacientes ASA I tienen mayor chance de presentar tos leve o moderada que los pacientes ASA II: la chance en el grupo con ASA I es 5 veces mayor que en el grupo ASA II.

Vale aclarar que estas variables sólo resultaron significativas en forma aislada; cuando son incluidas en un modelo en forma conjunta o bien cuando se las incorpora al modelo que intenta explicar la presencia de tos de acuerdo a la droga administrada éstas no presentan significación estadística ni modifican el efecto del grupo al que fue asignado el paciente.

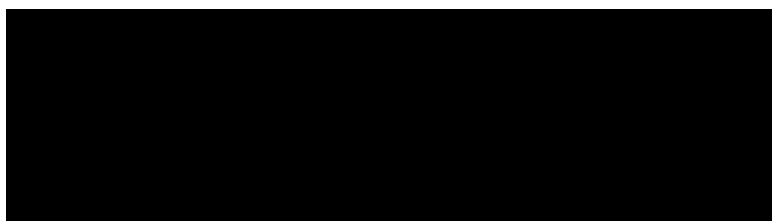


Tabla IV – Razones de odds (RO) estimadas en forma puntual y por intervalo de confianza del 95% a partir de modelos logísticos univariados. Para la variable edad la RO estimada corresponde a incrementos unitarios, en años. Probabilidad modelada: presentar tos leve o moderada.

Finalmente se muestran las modificaciones de la TAM, FC y SaO₂ con la administración de ketamina versus solución fisiológica. (Figura II y III, Tabla V)

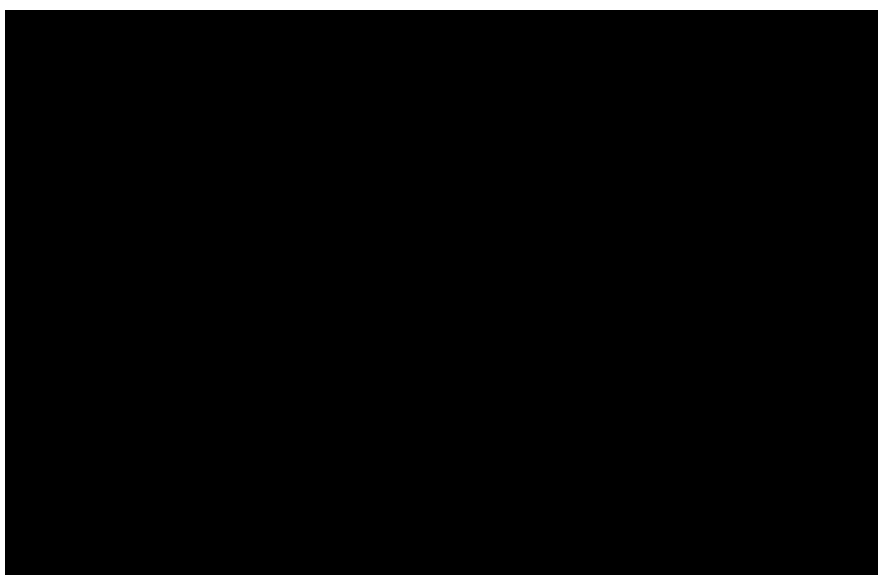


Tabla V – Distribución de los valores de Saturación ... (SaO₂) en el momento basal y post-opioide según grupo. Se utilizó el Test de los scores medios

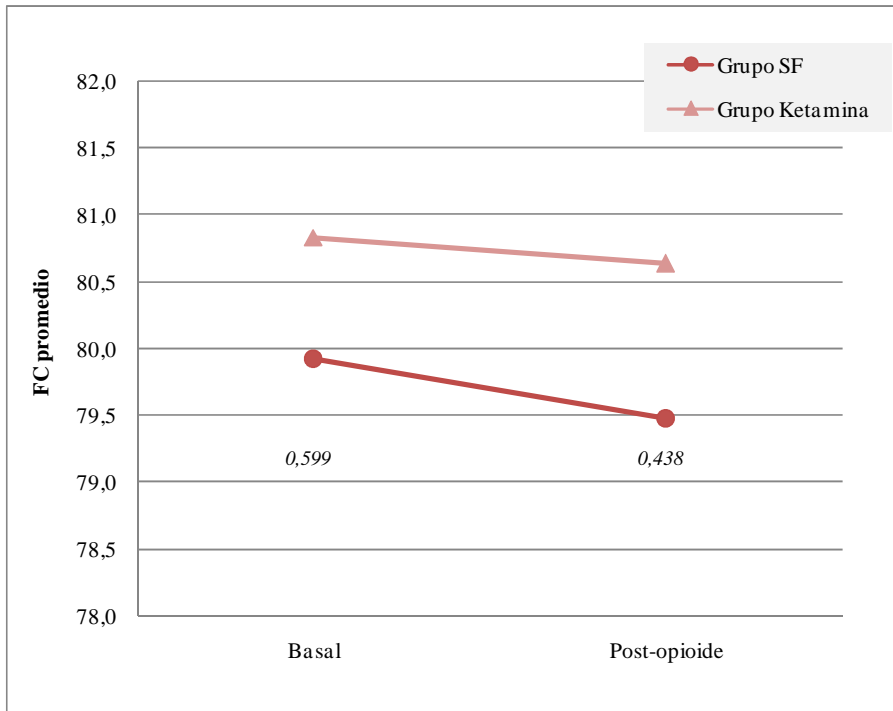


Figura II – Frecuencia cardíaca (FC) promedio en el momento basal y post-opioide, según grupo. p: probabilidad asociada al Test t de comparación de medias.

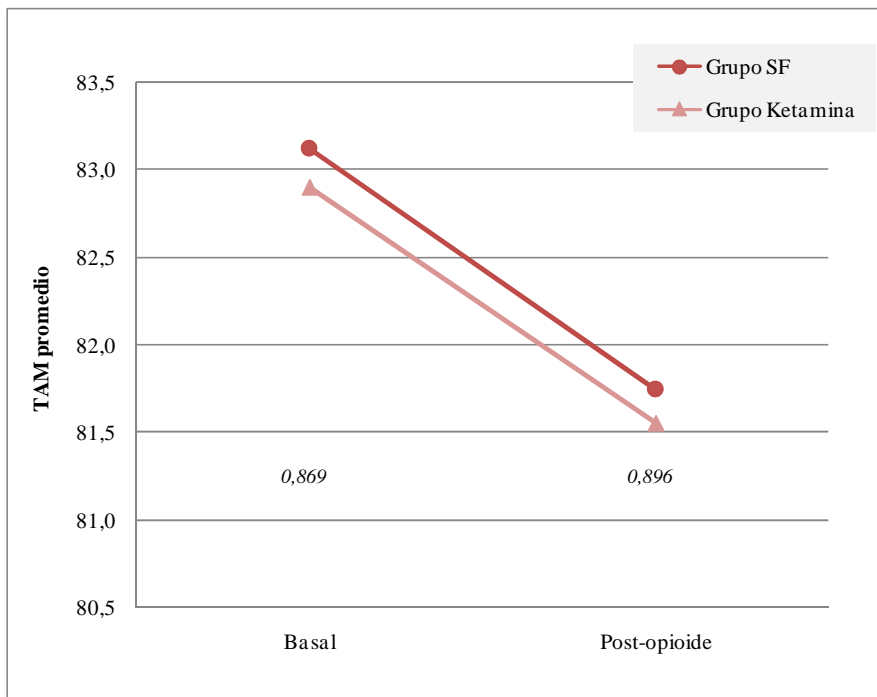


Figura III – Tensión arterial media (TAM) promedio en el momento basal y post-opioide, según grupo. p: probabilidad asociada al Test t de comparación de medias.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que la chance de presentar tos inducida por fentanilo (FIC) o remifentanilo (TIR), en pacientes entre 18 y 75 años de edad, se pudo reducir significativamente con la administración de ketamina a bajas dosis. Sin embargo su severidad y tiempo de inicio no se vieron afectados.

Los pacientes en los grupos I y II corresponden al grupo control en donde tras la administración de solución fisiológica se constató un incidencia de tos inducida por remifentanilo del 17% y por fentanilo del 11%. Específicamente en relación al remifentanilo, si bien el resultado es inferior a lo publicado en otros estudios, en la literatura la incidencia de TIR oscila entre un 12% y un 55%^{26,31-32,73}. Como se puede apreciar, el margen de amplitud es grande y esta gran variabilidad dificulta las comparaciones. Estas variaciones pueden adjudicarse a diferencias en la forma de administración, la velocidad de infusión y la dosis del opioide. Se ha demostrado que al modificar variables farmacocinéticas que reduzcan el pico de concentración plasmática del opioide, como el escalonamiento de la infusión⁷³ o la reducción en la tasa de flujo máximo de la bomba de infusión en un sistema de administración TCI⁷⁴ se logra reducir la incidencia de TIR. De hecho *Lim y col*⁷³ reportaron que simplemente disminuyendo las concentraciones a sitio efecto de 4 a 2 ng.ml redujeron la incidencia de TIR de un 34% a un 12%.

La incidencia de tos secundaria a fentanilo fue del 11% en el grupo placebo. Estos resultados son superiores a los descritos por *Böhrer y col*²² donde la administración de una dosis de 7 mcg.kg de fentanilo por una vena periférica produjo un 2,7% de tos e inferiores a los encontrados en estudios como los de *Phua y col*²⁵ que hallaron que un bolo de fentanilo 1.5 mcg.kg administrado por una vía periférica produjo un 28% de tos en un grupo de 50 pacientes o por *Agarwal y col*³³ que reportaron una incidencia similar tras administrar fentanilo en dosis de 2 mcg.kg a lo largo de 5 segundos. Estas diferencias podrían explicarse por el tiempo prolongado de administración y la dilución del fentanilo en este estudio ya que ambos factores han demostrado reducir el pico plasmático del opioide y por ende disminuir la incidencia de tos.^{30,75} Esto estaría en concordancia con lo presentado por *Lin y col*³⁰ que demostraron una disminución en la incidencia de FIC pasando del 18% al administrarlo en 2 segundo al 8% en 15 segundos. Por su parte, *Yu y col*⁷⁵ reportaron que aumentando la dilución de una misma dosis de fentanilo (3 mcg.kg⁻¹) en un grupo de 200 pacientes se redujo efectivamente la FIC de 32% (50 mcg.mL) a 12% (10 mcg.mL). Los autores adjudicaron dicha reducción a la disminución en la estimulación de los receptores irritantes por modificación de la osmolaridad y el pH de la solución.

Evidentemente, independientemente del opioide utilizado, la simple modificación de variables que a través de mecanismos farmacocinéticos disminuyan el pico plasmático del opioide son suficientes para alterar la incidencia de tos. Esta observación es de suma importancia, ya que para poder comparar estudios y alcanzar conclusiones válidas resulta

fundamental conocer y detallar el método de administración, el lugar, la dilución y dosis del opioide; y la velocidad de infusión y duración de la misma.

En los Grupos en los que se administró ketamina (III y IV) se produjo tos en un 7% y 2% de los pacientes respectivamente. En relación al remifentanilo nuestra conclusión coincide con los resultados de *Kim y col*³² que reportaron que la administración de 0.1 mg.kg⁻¹ de ketamina es efectiva en reducir la incidencia de tos por remifentanilo. En relación al fentanilo, *Guler y col*⁶⁸ reportaron abolición de la TIF en 100 pacientes a los cuales se les administro previamente ketamina (23% a 0%). Sin embargo en dicho estudio la dosis utilizada de ketamina fue superior a la del nuestro (0.5 mg.kg vs 0.15 mg.kg). De hecho nuestro estudio se asemeja a los resultados obtenidos por *Yeh y col*²⁸ que reportaron que una dosis de ketamina 0.15 mg.kg⁻¹ previa a la administración de 1,5 mcg.kg⁻¹ de fentanilo redujo la TIF a 7.2% en un grupo de 180 pacientes. Debe considerarse que las dosis más elevadas de ketamina se asocian con mayor frecuencia a alteraciones hemodinámicas por lo que se debe intentar encontrar la relación óptima para maximizar el efecto deseado y minimizar los efectos adversos. Con la dosis de ketamina utilizada en nuestro estudio no se encontraron alteraciones en la TAM, FC y SaO₂.

En relación a las variables basales, se encontró asociación entre la edad y la incidencia de tos, pero no así el sexo, peso y altura. Esto coincide con los resultados publicados por *Oshima y col*⁷⁶ que analizaron la información proveniente de una cohorte de 1,311 pacientes y concluyeron que la FIC esta independientemente asociada a la edad y el tabaquismo. Según los autores el hábito tabáquico presentaría un efecto protector contra la tos inducida por opioides mientras que las edades más jóvenes predispondrían a la misma, probablemente debido a un menor umbral fisiológico para el gatillado del reflejo tusígeno.

Estudios experimentales han demostrado que el remifentanilo, pero no así el fentanilo, producen activación de los receptores NMDA.⁷⁷⁻⁷⁸ Se podría suponer que la incidencia de TIR se vería disminuida en mayor grado por un antagonista NMDA. Sin embargo en este estudio no se encontraron diferencias significativas en la posibilidad de reducir la tos entre ambos opioides. Sin embargo esta información debe ser analizada con cautela debido a que no fue el objetivo primario de este trabajo.

Finalmente se debe destacar que los efectos de la ketamina para reducir la incidencia de tos son clínicamente evidentes pero la dosis y el tiempo previo de administración óptimos no están bien definidos. Se debe considerar que la ketamina puede actuar de diversas formas sobre el reflejo de la tos, tanto a través de los receptores NMDA como de forma independiente. Tanto a nivel periférico como a nivel central. Tanto como broncodilatador como modulador de la transmisión del impulso nervioso. Los mecanismos subyacentes no son muy bien comprendidos y deben ser estudiados en mayor profundidad de forma de poder arrojar luz a esta temática.

CONCLUSIÓN

La administración endovenosa, durante la inducción, de 0.15 mg.kg de ketamina 60 segundos antes del remifentanilo o fentanilo, reduce en un 73% la chance de tos secundaria al opioide. Sin embargo, no modifica la severidad de la tos ni la latencia hasta el inicio de la misma. Este hallazgo indicaría la utilidad del uso de ketamina en pacientes de 18 a 75 años de edad.

ANEXO I

PLANILLA DE RECOLECCIÓN
DATOS

DE

N°

GRUPO

EDAD

PESO

SEXO

M

F

ALTURA

ASA

I

II

FUMADOR

SI

NO

--	--

TOS	SI	NO

- LEVE (1-2)
- MODERADA (3-5)
- SEVERA (>5)

TIEMPO DE INICIO

BASAL POST-OPIOIDE

TAM

FC

SaO2

ANEXO II

CONSENTIMIENTO INFORMADO



Servicio de Anestesia Analgesia y Reanimación
Hospital Escuela Eva Perón



40 Aniversario

CONSENTIMIENTO ESCRITO INFORMADO

Lo invitamos a participar en una investigación relacionada con los efectos de drogas utilizadas habitualmente en anestesia general, denominada **“Efecto del uso preventivo de ketamina a bajas dosis para reducir la incidencia de tos inducida por fentanilo o remifentanilo.”**

En el mismo se formarán al azar cuatro grupos. Durante la inducción anestésica, se administrará a dos de los grupos ketamina mientras a los otros dos placebo consistente en solución fisiológica. Por un lado se evaluará el efecto sobre la administración de fentanilo y por el otro sobre la administración de remifentanilo. Todas las drogas mencionadas se utilizan cotidianamente en la anestesiología con probadas muestras de seguridad y son práctica rutinaria para el desarrollo de las cirugías en nuestra institución.

Las posibles complicaciones derivadas de la administración de dichas medicaciones incluyen tos, hipertensión, apnea, rigidez muscular. Sin embargo es fundamental recalcar que el equipo de anestesia está preparado para afrontar dichos efectos que independientemente al estudio en sí, pueden presentarse siempre por la administración de dichos fármacos.

Los posibles beneficios de este estudio incluirán no sólo la adquisición de conocimientos acerca de la influencia de esta medicación sobre la tos secundaria a opioides, sino que también brindará la posibilidad de beneficiar en un futuro, a pacientes que presenten riesgo aumentado de complicaciones perioperatorias por dicha tos.

Durante el presente estudio se ha de registrar la presencia o ausencia de tos tras la administración del opioide. También se evaluarán sus signos vitales como presión arterial y frecuencia cardíaca. En caso de observar alguna alteración se lo haremos conocer oportunamente.

Todos sus datos serán guardados en forma confidencial y su nombre no será revelado en ningún caso.

Usted no está obligado a participar en el estudio si así no lo desea y será intervenido de su afección utilizando otros métodos de anestesia. Puede retirarse en cualquier momento del estudio sin que ello afecte su derecho a seguir siendo tratado y controlado por otros profesionales del Servicio de Anestesiología del hospital. Desde ya le agradecemos de su tiempo participe o no en este estudio

Yo: _____ manifiesto que he sido informado de lo expresado más arriba y otorgo el consentimiento de participar voluntariamente en la investigación titulada **“Efecto del uso preventivo de ketamina a bajas dosis para reducir la incidencia de tos inducida por fentanilo o remifentanilo.”**

Firma y aclaración del paciente

Firma y aclaración de un Testigo.....

Firma del investigador principal

Granadero Baigorria,.....de 2014.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonald J, Lambert DG - Opioid receptors. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2005; 5 (1): 22-25.
2. Fields HL, Heinricher MM, Mason P - Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. Annu Rev Neurosci 1991; 14: 219-245.
3. Kovac AL - Controlling the hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation. Journal of Clinical Anesthesia 1996; 8(1): 63-79.

4. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists, Fifth Edition T.N. Calvey and N.E. Williams © 2008 Norman Calvey and Norton Williams. ISBN: 978-1-405-15727-8 Oxford Blackwell Publishing.
5. Stoelting RK. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 2nd ed., Philadelphia: JB Lippincott Company; 1991.
6. Evers AS, Maze M, Kharasch ED - Anesthetic Pharmacology. 2nd ed., New York: Cambridge University Press; 2011.
7. Calvey N, Williams N - Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists. 5th ed., Oxford: Blackwell Publishing; 2008.
8. Benjamin R, Trescot AM, Datta S, et al. - Opioid complications and side effects. Pain Physician 2008; 11(2): 105-20.
9. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. - American College of Chest Physicians (ACCP): Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129(1): 1–23.
10. Bolser DC, Davenport PW - Codeine and cough: an ineffective gold standard. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007; 7(1): 32–36.
11. Takahama K, Shirasaki T - Central and peripheral mechanisms of narcotic antitussives: codeine-sensitive and -resistant coughs. Cough 2007; 3-8.
12. Chau TT, Carter FE, Harris LS - Antitussive effect of the optical isomers of mu, kappa and sigma opiate agonists/antagonists in the cat. J Pharmacol Exp Ther 1983; 226: 108-113.
13. Canning BJ - Central Regulation of the Cough Reflex: Therapeutic Implications. Pulm Pharmacol Ther 2009; 22(2): 75–81.
14. Adcock JJ - Peripheral opioid receptors and the cough reflex. Respir Med 1991; 85: 43-46.
15. Daskalopoulos NT, Laubie M, Schmitt H - Localization of the central sympatho-inhibitory effect of a narcotic analgesic agent, fentanyl, in cats. Eur J Pharmacol 1975; 33: 91-7.
16. Inoue K, Samodelov LF, Arndt JO - Fentanyl activates a particular population of vagal efferents which are cardioinhibitory. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1980; 312: 57-61.
17. Renan JA, Stengert KB, Wymore ML, et al - Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. Anesth Analg 1978; 57: 31-6
18. Lui PW, Hsing CH, Chu YC - Terbutaline inhalation suppresses fentanyl-induced coughing. Can J Anaesth 1996; 43: 1216–9.

19. Agarwal A, Azim A, Ambesh S, et al. - Salbutamol, beclomethasone or sodium chromoglycate suppress coughing induced by iv fentanyl. *Can J Anaesth* 2003; 50: 297–300.
20. Tsou CH, Luk HN, Chiang SC, et al - Fentanyl-induced coughing and airway hyperresponsiveness. *Acta Anaesthesiol Sin* 2002; 40: 165–72.
21. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, et al. - Histamine release by four narcotics: a double-blind study in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 723–30
22. Böhler H, Fleischer F, Werning P - Tussive effect of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter. *Anaesthesia*. 1990;45:18–21
23. Yasuda I, Hirano T, Yusa T, et al. - Tracheal con striction by morphine and by fentanyl in man. *Anesthesiology* 1978; 49: 117–9.
24. Benthuysen JL, Smith NT, Sanford TJ, et al. - Physiology of alfentanil-induced rigidity. *Anesthesiology* 1986;64:440–446
25. Phua WT, Teh BT, Jong W, et al. - Tussive effect of a fentanyl bolus. *Can J Anaesth* 1991; 38: 330–4.
26. Jin-Chun S, Jian-Guo X, Zhi-Qiang Z, et al. - Effect of equivalent doses of fentanyl, sufentanil, and remifentanil on the incidence and severity of cough in patients undergoing abdominal surgery: A prospective, randomized, double-blind study. *Current Therapeutic Research* 2008; 69(6): 480-487.
27. Lin CS, Sun WZ, Chan WH, et al. - Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth* 2004; 51: 654–9.
28. Yeh CC, Wu CT, Huh BK, et al. - Premedication with intravenous low-dose ketamine suppresses fentanyl-induced cough. *J Clin Anesth* 2007; 19: 53–6.
29. Horng HC, Wong CS, Hsiao KN, et al. - Pre-medication with intravenous clonidine suppresses fentanyl-induced cough. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 862–5.
30. Lin JA, Yeh CC, Lee MS, et al. - Prolonged injection time and light smoking decrease the incidence of fentanyl-induced cough. *Anesth Analg* 2005; 101: 670–4.
31. Cho HB, Kwak HJ, Park SY, et al. - Comparison of the incidence and severity of cough after alfentanil and remifentanil injection. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 717–720.
32. Kim JY, Park KS, Kim JS, et al. - The effect of lidocaine on remifentanil-induced cough. *Anaesthesia* 2008; 63: 495–8.
33. Agarwal A, Gautam S, Nath SS, et al. - Comparison of the incidence and severity of cough induced by sufentanil and fentanyl: a prospective, randomised, double-blind study. *Anaesthesia* 2007; 62: 1230–2.

34. Polverino M, Polverino F, Fasolino M, et al. - Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012; 7: en: <http://www.mrmjournal.com/content/7/1/5>.
35. Brooks SM - Perspective on the human cough reflex. *Cough* 2011, 7:10.
36. Widdicombe JG - Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J* 1995; 8: 1193–1202.
37. Elcock DH - Fentanyl-induced cough. *Anaesthesia* 2010; 65: 536 – 537.
38. Han JI - Should the clinical study on opioid-induced cough continue?. *Korean J Anesthesiol* 2011; 60(6): 391–392.
39. Kyung JL, Soo KL, Hyo ML, et al. - Aspiration pneumonia caused by fentanyl-induced cough -a case report. *Korean J Anesthesiol* 2013; 65(3): 251-253.
40. Tweed WA, Dakin D - Explosive coughing after bolus fentanyl injection. *Anesth Analg* 2001; 92: 1442-3.
41. Ambesh S, Singh N, Srivastava K - Fentanyl Induced Coughing Caused Life-threatening Airway Obstruction in a patient with arteriovenous malformation of tongue and hypopharynx. *The Internet Journal of Anesthesiology* 2008; 20: 1.
42. Uvelin, A, Rakic G - Guidelines for prevention of fentanyl-induced cough. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53(9): 1228–1229.
43. Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al. - Intravenous lidocaine suppresses fentanyl induced coughing: a double-blind, prospective, randomized placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2004; 99: 1696 – 1698.
44. Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al. - Intravenous lidocaine 0.5 mg.kg⁻¹ effectively suppresses fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth* 2005; 52: 172 – 175.
45. Sun L, Guo R, Sun L - The impact of prophylactic intravenous lidocaine on opioid-induced cough: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth* 2013;
46. Schlimp CJ, Wiedermann FJ - Does fentanyl induced cough justify pre-treatment with iv lidocaine 2 mg.kg⁻¹. *Can J Anaesth* 2005; 52: 207.
47. Weinger MB, Chen DY, Lin T, et al. - A role for CNS alpha-2 adrenergic receptors in opioid induced muscle rigidity in the rat. *Brain Res* 1995; 669: 10–18.
48. Hung KC - The possible mechanism of clonidine to suppress fentanyl-induced coughing. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 1227–8.
49. Horng HC, Wong CS, Hsiao KN, et al. - Pre-medication with intravenous clonidine suppresses fentanyl-induced cough. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 862–865.

50. Liang HE, Jun-Mei XU, Ru-Ping D - Dexmedetomidine reduces the incidence of fentanyl-induced cough: A double-blind, randomized, and placebo-controlled study. *Ups J Med Sci* 2012; 117: 18–21.
51. Burburan SM, Xisto DG, Rocco PR - Anaesthetic management in asthma. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73: 357–65.
52. Cigarini I, Bonnet F, Lorino AM, et al. - Comparison of the effects of fentanyl on respiratory mechanics under propofol or thiopental anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 253–6.
53. Cheng EY, Mazzeo AJ, Bosnjak ZJ - Direct relaxant effects of intravenous anesthetics on airway smooth muscle. *Anesth Analg* 1996; 83: 162–8.
54. Qifeng T, Yanning Q, Qingwei Z, 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: 121–124.
55. Lin JA, Chen FC, Lee MS, et al. - Intravenous dexamethasone pretreatment reduces fentanyl-induced cough. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 649–55.
56. Yu MS, Kim JY, Kim HY - Intravenous dexamethasone pretreatment reduces remifentanyl induced cough. *Korean J Anesthesiol* 2011; 60: 403–407.
57. Hung KC, Chen CW, Lin VC, et al. - The effect of pre-emptive use of minimal dose fentanyl on fentanyl-induced coughing. *Anaesthesia* 2010; 65: 4 – 7.
58. Jung HJ, Kim JB, Im KS, et al. - Effects of a Priming Dose of Fentanyl during Anaesthesia on the Incidence and Severity of Fentanyl-induced Cough in Current, Former and Non-smokers. *J Int Med Res* 2011; 39: 2379 – 2384.
59. Ambesh SP, Singh N, Gupta D, et al. - A huffing manoeuvre, immediately before induction of anaesthesia, prevents fentanyl-induced coughing: a prospective, randomized, and controlled study. *Br J Anaesth* 2010; 104: 40–43.
60. Kim JE, Min SK, Chae YJ, et al. - Pharmacological and nonpharmacological prevention of fentanyl-induced cough: a meta-analysis. *J Anesth* 2014; 28(2): 257-266.
61. Kamei J, Tanihara H, Igarashi H, et al. - Effects of N-methyl- D-aspartate antagonists on the cough reflex. *Eur J Pharmacol* 1989; 168: 153-8.
62. Said SI, Berisha HI, Pakbaz H - N-Methyl-d-aspartate receptors outside the central nervous system: Activation causes acute lung injury that is mediated by nitric oxide synthesis and prevented by vasoactive intestinal peptide. *Neuroscience* 1995; 65:943–6.
63. Sato T, Hirota K, Matsuki A, et al. - The role of the N-methyl-d-aspartate receptor in the relaxant effect of ketamine on tracheal smooth muscle. *Anesth Analg*. 1998; 87: 1383–8.

64. Robertson BS, Satterfield BE, Said SI, et al. - N-Methyl-D-aspartate receptors are expressed by intrinsic neurons of rat larynx and esophagus. *Neurosci Lett* 1998; 244: 77–80.
65. Oye I, Paulsen O, Maurset A - Effects of ketamine on sensory perception: Evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 1209–13.
66. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF - Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997; 86: 903–17.
67. Guler G, Aksu R, Bicer C, et al. - Comparison of the Effects of Ketamine or Lidocaine on Fentanyl-Induced Cough in Patients Undergoing Surgery: A Prospective, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Current Therapeutic Research* 2010; 71(5): 289-297.
68. Gateau O, Bourgain JL, Gaudy JH, et al. - Effects of ketamine on isolated human bronchial preparations. *Br J Anaesth* 1989; 63: 692-695.
69. Abdalla SS, Laravusa RB, Will JA - Mechanisms of the inhibitory effect of ketamine on guinea pig isolated main pulmonary artery. *Anesth Analg.* 1994; 78: 17-22.
70. Durieux ME - Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg.* 1995; 81:57–62.
71. Himmelseher S, Durieux ME - Ketamine for Perioperative Pain Management. *Anesthesiology* 2005; 102: 211–20.
72. World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic: World Health Organization; 1998.
73. Lim JH, Ryu SJ, Lim YS - The incidence of cough induced by remifentanil during anesthetic induction was decreased by graded escalation of the remifentanil concentration. *Korean J Anesthesiol* 2010; 58(2): 117-121.
74. Min SK, Kim DH, Cho HB, et al. - Limited maximal flow rate of target-controlled remifentanil infusion and induced cough. *Anaesthesia* 2012; (67): 145–148.
75. Yu H, Yang X, Zhang X - The effect of dilution and prolonged injection time on fentanyl induced coughing. *Anaesthesia* 2007; 62:919-22.
76. Oshima T, Kasuya Y, Okumura Y, et al. - Identification of independent risk factors for fentanyl-induced cough. *Can J Anesth* 2006; 8(53): 753–758.
77. Guntz E, Dumont H, Roussel C, et al. - Effects of remifentanil on N-methyl-D-aspartate receptor: an electrophysiologic study in rat spinal cord. *Anesthesiology* 2005; 102: 1235-41.
78. Hahnenkamp K, Nollet J, Van Aken HK, et al. - Remifentanil directly activates human N-methyl- D-aspartate receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Anesthesiology* 2004; 100: 1531-7.

