



UNIVERSIDAD DE MURCIA

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA,
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

Utilidad de la Lidocaína Intravenosa para Reducir la Tos
tras la Extubación en Pacientes Fumadores Intervenidos
de Cirugía Electiva bajo Anestesia General

D. Javier Orozco Montes

2015



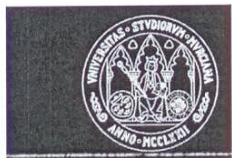
UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Utilidad de la lidocaína intravenosa para reducir la tos tras la extubación en pacientes fumadores intervenidos de cirugía electiva bajo anestesia general

D. Javier Orozco Montes

2015



D. Pascual Parrilla Paricio, Catedrático de Universidad del Área de Cirugía y **Director del Departamento*** Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "Utilidad de la lidocaína intravenosa para reducir la tos tras la extubación en pacientes fumadores intervenidos de cirugía electiva bajo anestesia general", realizada por D. JAVIER OROZCO MONTES, bajo la inmediata dirección y supervisión de D^a. María Elena Estellés Montesinos y D. Luciano Consuegra Sánchez, este Consejo de Departamento, en sesión celebrada en fecha 2 de septiembre de 2015, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 16 de septiembre de 2015

Doctorando: D. Javier Orozco Montes



D^a. Elena Estellés Montesinos, Doctora de Universidad del Área de Medicina en el Departamento de Cirugía, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Utilidad de la lidocaína intravenosa para reducir la tos tras la extubación en pacientes fumadores intervenidos de cirugía electiva bajo anestesia general", realizada por D. Javier Orozco Montes, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 15 de Septiembre de 2015



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Luciano Consuegra Sánchez, Doctor de Universidad del Área de Medicina en el Departamento de Medicina, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Utilidad de la lidocaína intravenosa para reducir la tos tras la extubación en pacientes fumadores intervenidos de cirugía electiva bajo anestesia general", realizada por D. Javier Orozco Montes, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 7 de septiembre de 2015

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to Luciano Consuegra Sánchez, the authorizing doctor.

Mod:T-20

**UTILIDAD DE LA LIDOCAÍNA INTRAVENOSA
PARA REDUCIR LA TOS TRAS LA EXTUBACIÓN
EN PACIENTES FUMADORES INTERVENIDOS DE
CIRUGÍA ELECTIVA BAJO ANESTESIA
GENERAL**

Directora de tesis

M^a Elena Estellés Montesinos

Director de tesis

Luciano Consuegra Sánchez

Javier Orozco Montes

A mi maravillosa familia.

AGRADECIMIENTOS

En la elaboración de esta tesis doctoral han colaborado muchas personas, a las a continuación les doy mi más profundo y sincero agradecimiento:

A la Dra. M^a Elena Estellés Montesinos, por animarme a realizar este trabajo de investigación y apoyarme para finalizarlo como directora de tesis, jefa de servicio y amiga.

A mi director de tesis, el Dr. Luciano Consuegra Sánchez, por su inestimable ayuda en el diseño y desarrollo de este estudio y por su paciencia y disponibilidad para guiarme en los momentos en los que estaba perdido.

Al Dr. José Antonio Álvarez Gómez, por ser mi maestro e inculcarme la vocación de investigador como jefe, y por los buenos consejos y la ayuda que todavía sigue brindándome como amigo.

Al Dr. Blas García Rojo, por su absoluta predisposición para ayudarme en todo lo relacionado con esta tesis.

A todos mis compañeros anestesiólogos del Hospital Santa Lucía, por su total e imprescindible cooperación para recoger y registrar los casos. Mi temor a olvidarme de alguno me impide nombrarlos a todos, pero me parecería injusto no destacar la esencial contribución que tuvo la Dra. M^a Encarnación Morales Vera en este trabajo.

A la Dra. Gloria Veiga Ruiz y a Ester López Lozano, Estefanía Villanueva Díaz y Javier García Cayuela por ser mucho más que compañeros de trabajo.

A toda la enfermería y a las secretarias del Servicio de Anestesia, a las que les originé un trabajo extra que siempre realizaron con especial interés y total dedicación.

A mis padres y hermano, por su incondicional amor, por estar siempre a mi lado cuando los necesito y por la ayuda que me siguen brindando todos los días.

Por último, a mi querida esposa Nuria, por todo su apoyo, paciencia, ánimo, cariño y, sobre todo, por haber formado esta maravillosa familia junto a nuestros preciosos hijos Javier y Miguel, las alegrías de mi vida.

ÍNDICE GENERAL

Abreviaturas	12
Índice de figuras	15
Índice de tablas.....	17
Resumen	19
1. Introducción.....	23
1.1. Extubación. Problemática actual.....	24
1.1.1. Complicaciones respiratorias tras la extubación	27
1.2. La tos	31
1.2.1. Reflejo tusígeno.....	31
1.2.2. La tos como complicación	36
1.2.2.1. Complicaciones asociadas a la tos tras la extubación	37
1.2.3. Factores del paciente que influyen en la tos	38
1.2.4. Factores de la cirugía que influyen en la tos	40
1.2.5. Factores de la anestesia que influyen en la tos	41
1.3. Tabaco y anestesia	44
1.3.1. Efecto del tabaco en la anestesia	46
1.3.1.1. Aparato respiratorio. Hiperreactividad de la vía aérea.....	46
1.3.1.2. Aparato cardiovascular	46
1.3.1.3. Aparato renal	47

1.3.1.4. Aparato gastrointestinal. Náuseas y vómitos postoperatorios.....	47
1.3.1.5. Hemostasia	47
1.3.1.6. Sistema inmunológico.....	48
1.3.1.7. Cicatrización de la herida quirúrgica.....	48
1.3.1.8. Efecto sobre los fármacos utilizados en anestesia	48
1.3.2. Relación del tabaco con la tos y otras complicaciones respiratorias.....	49
1.3.3. Manejo preoperatorio.....	50
1.3.4. Medidas perioperatorias. Mantenimiento anestésico	52
1.4. Lidocaína	55
1.4.1. Estructura química	55
1.4.2. Farmacocinética	56
1.4.2.1. Absorción.....	57
1.4.2.1.1. Perfil farmacológico	57
1.4.2.1.2. Dosis.....	57
1.4.2.1.3. Lugar de inyección	57
1.4.2.2. Distribución.....	58
1.4.2.3. Metabolismo.....	59
1.4.2.4. Excreción.....	60
1.4.3. Mecanismo de acción.....	60
1.4.3.1. Anestésico local	60
1.4.3.1.1. Bloqueo diferencial	62
1.4.3.1.2. Potencia anestésica.....	64
1.4.3.1.3. Comienzo de acción	65

1.4.3.1.4. Duración del efecto.....	66
1.4.3.1.5. Fármacos adyuvantes.....	67
1.4.3.2. Antiarrítmico.....	69
1.4.4. Toxicidad	69
1.4.4.1. Toxicidad sistémica	69
1.4.4.1.1. Neurotoxicidad	70
1.4.4.1.2. Cardiotoxicidad	71
1.4.4.2. Reacciones alérgicas	72
1.4.4.3. Toxicidad tisular local	72
1.4.4.4. Metahemoglobinemia	73
1.4.5. Dosificación. Niveles tóxicos.....	73
1.4.5.1. Factores dependientes del paciente.....	75
1.4.6. Utilidad de la lidocaína en las complicaciones respiratorias	77
1.4.6.1. La lidocaína y la tos tras la extubación	78
2. Hipótesis de trabajo y objetivos.....	81
2.1. Hipótesis de trabajo	82
2.2. Objetivos	84
2.2.1. Objetivo principal	84
2.2.2. Objetivos secundarios	84
3. Material y métodos.....	85
3.1. Sujetos del estudio	86
3.1.1. Criterios de inclusión y exclusión	86
3.1.1.1. Criterios de inclusión	86
3.1.1.2. Criterios de exclusión.....	86
3.2. Variables del estudio. Definiciones	89
3.2.1. Variables principales.....	89

3.2.2. Variables secundarias	89
3.3. Desarrollo del estudio. Técnica anestésica	92
3.4. Análisis estadístico	97
3.4.1. Cálculo del tamaño muestral.....	98
3.5. Implicaciones éticas	100
4. Resultados.....	101
4.1. Resultados de las variables demográficas y antropométricas	102
4.2. Resultados de los procedimientos quirúrgicos	104
4.3. Resultados del procedimiento anestésico	106
4.4. Resultados de las variables analíticas	107
4.4.1. Resultados de las variables principales	107
4.4.2. Resultados de las variables secundarias.....	112
5. Discusión.....	120
5.1. Variables principales	121
5.2. Variables secundarias.....	141
5.3. Limitaciones del estudio.....	148
6. Conclusiones	149
7. Anexos	151
8. Bibliografía	162

ABREVIATURAS

AAGP: alfa-1-glucoproteína ácida.

ASA: American Society of Anesthesiologists.

AV: aurículo-ventricular.

BNM: bloqueante neuromuscular.

Ca⁺⁺: calcio.

CAM: concentración alveolar mínima.

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

CO: monóxido de carbono.

DDT: diclorodifeniltricloroetano.

ECG: electrocardiograma.

EPA-SP: Estudio Posautorización de Seguimiento Prospectivo.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

EtCO₂: dióxido de carbono al final de la espiración.

FC: frecuencia cardíaca.

FGF: flujo de gas fresco.

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

GRV: grupo respiratorio ventral.

GX: glicina xilidada.

H: hora.

Hb: hemoglobina.

HGUSL: Hospital General Universitario Santa Lucía.

IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IC: intervalo de confianza.

IMC: índice de masa corporal.

IOT: intubación orotraqueal.

IV: intravenoso/a.

K⁺: potasio.

Kg: kilogramo.

µg: microgramo.

L: litro.

Lpm: latidos por minuto.

MEGX: monoetilglicina xilidina.

mEq: miliequivalente.

Min: minuto.

ml: mililitro.

mmHg: milímetros de mercurio.

Na⁺: sodio.

N₂O: óxido nitroso.

NTS: núcleo del tracto solitario.

O₂: oxígeno.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: odds ratio.

PA: presión arterial.

PaCO₂: presión parcial de CO₂ en sangre arterial.

PAD: presión arterial diastólica.

PANI: presión arterial no invasiva.

PAS: presión arterial sistólica.

PVC: cloruro de polivinilo.

RAL: receptor de adaptación lenta.

RAR: receptor de adaptación rápida.

SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

SatO₂: saturación arterial de oxígeno.

SNC: sistema nervioso central.

SSF: suero fisiológico.

TCI: infusión controlada por objetivo.

TRPA1: receptor potencial transitorio Ankyrin 1.

TRPV1: receptor de potencial transitorio Vanilloide 1.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de vía aérea difícil de la American Society of Anesthesiologists	26
Figura 2. Terminaciones nerviosas de la vía aérea en cerdos de guinea y humanos marcadas con inmunohistoquímica	34
Figura 3. Esquema del reflejo de la tos.....	36
Figura 4. Nicotiana Tabacum: planta del tabaco	44
Figura 5. Molécula de nicotina	45
Figura 6. Molécula de lidocaína	56
Figura 7. Absorción sistémica de los anestésicos locales según el lugar de inyección	58
Figura 8. Esquema de los estados del canal de sodio	61
Figura 9. Secuencia del bloqueo y recuperación de los distintos estímulos nerviosos	62
Figura 10. Esquema de la técnica anestésica y selección de grupos	96
Figura 11. Árbol de selección de los pacientes	102
Figura 12. Severidad de la tos.....	110
Figura 13. Presencia de tos y su severidad.....	111
Figura 14. Ausencia de tos o tos leve vs. tos moderada o severa.....	111
Figura 15. Calidad subjetiva de la extubación según el anesthesiólogo	114
Figura 16. Calidad subjetiva de la extubación según el observador ciego	114
Figura 17. Presencia de molestias o dolor faríngeo a la hora de la estancia en Reanimación.....	117
Figura 18. Presión arterial sistólica y diastólica en los momentos claves del perioperatorio	118

Figura 19. Frecuencia cardíaca y saturación arterial de oxígeno en los momentos claves del perioperatorio	119
---	-----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Receptores respiratorios, sus estímulos y el reflejo que desencadenan ..	32
Tabla 2. Estímulos de los receptores de las fibras C y los RARs	33
Tabla 3. Respuestas reflejas respiratorias según la aferencia estimulada.....	35
Tabla 4. Clasificación anatómica, fisiológica y funcional de los nervios periféricos	63
Tabla 5. Potencia de bloqueo de la conducción relativa in vitro y propiedades fisicoquímicas de los anestésicos locales.....	65
Tabla 6. Clasificación de los anestésicos locales por la duración de su efecto	66
Tabla 7. Duración del efecto de la lidocaína según el lugar de administración	67
Tabla 8. Pacientes fumadores con tos tras la extubación	99
Tabla 9. Características basales de la muestra: variables demográficas y antropométricas de los pacientes	103
Tabla 10. Tiempo anestésico, quirúrgico y desde la lidocaína o SSF hasta extubación	104
Tabla 11. Intervenciones quirúrgicas de los pacientes de nuestro estudio, clasificadas según las distintas especialidades	105
Tabla 12. Variables del procedimiento anestésico	106
Tabla 13. Regresión logística binaria no ajustada para la predicción de tos tras la extubación.....	108
Tabla 14. Análisis de resultados de las variables continuas con la tos tras la extubación.....	109
Tabla 15. Regresión logística binaria ajustada para la predicción de tos tras la extubación	109
Tabla 16. Tos durante el traslado del paciente a Reanimación y durante la primera hora de su estancia	112

Tabla 17. Otras complicaciones respiratorias tras la extubación	112
Tabla 18: Calidad subjetiva de la extubación de los grupos Referencia y Lidocaína	113
Tabla 19: Calidad subjetiva de la extubación de los pacientes con o sin tos	115
Tabla 20: Calidad subjetiva de la extubación de los pacientes sin tos o con tos leve y los que presentaron tos moderada o severa	115
Tabla 21. Variaciones hemodinámicas y de SatO ₂ entre las constantes previas a la administración de lidocaína/suero fisiológico y las inmediatas tras la extubación	116
Tabla 22. Variaciones hemodinámicas y de SatO ₂ entre las constantes previas a la administración de lidocaína/suero fisiológico y las primeras del ingreso en Reanimación	116
Tabla 23. Variaciones hemodinámicas y de SatO ₂ entre las constantes basales y las primeras del ingreso en Reanimación	117
Tabla 24: Incidencia de tos según la dosis administrada	125
Tabla 25: Incidencia de tos según el tiempo desde que se administró la lidocaína y su concentración plasmática	125

RESUMEN

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es comprobar si la lidocaína intravenosa a dosis de 1 mg/kg (ajustados según el peso ideal) disminuye la tos y la severidad de la misma tras la extubación. También se valoró su efecto sobre otras complicaciones respiratorias, su utilidad para atenuar los cambios hemodinámicos y de SatO₂ que ocurren tras la retirada del tubo endotraqueal, si mejora la calidad subjetiva de la extubación, si reduce las molestias faríngeas postoperatorias y su seguridad.

Material y métodos

Estudio observacional, de cohortes realizado desde mayo a septiembre de 2015 en el Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena. Se reclutaron de manera consecutiva a 106 pacientes fumadores (10 o más cigarros diarios), de 18 a 69 años de edad, ASA I-II, programados para cirugía electiva bajo anestesia general con intubación traqueal. Los criterios de exclusión fueron: alergia o contraindicación a la lidocaína, interrupción del hábito tabáquico, infecciones recientes de vías respiratorias, vía aérea difícil prevista, reflujo gastroesofágico, hipersalivación, dificultad para deglutir, epilepsia, cirugía previa o actual de la vía aérea, embarazo o lactancia y negativa a participar en el estudio. Al concluir la cirugía, antes de administrar el reversor del bloqueo neuromuscular, el anestesiólogo administró por vía intravenosa lidocaína 1 mg/kg según peso ideal (grupo lidocaína) o suero fisiológico (grupo referencia), siguiendo su práctica clínica habitual. Cuando el paciente cumplió los criterios clínicos de extubación, se retiró el tubo endotraqueal. Un observador ciego registró la presencia de tos y su severidad tras la extubación. También se registraron las complicaciones respiratorias, la calidad subjetiva de la extubación, las constantes vitales, la tos durante el traslado y en Reanimación, los posibles efectos secundarios de la lidocaína y las molestias faríngeas.

Resultados

La administración de lidocaína IV a dosis de 1 mg/kg se asoció a una menor probabilidad de tos tras la extubación en los pacientes fumadores (OR -odds ratio- = 0.33; IC 95% 0.13 - 0.87, $p = 0.024$). Además, disminuyó también la incidencia de tos moderada o severa (OR = 0,28; IC 95% 0,09 – 0,84, $p = 0,024$). Los pacientes del grupo lidocaína tuvieron menos tos durante el traslado a Reanimación ($p < 0,001$), una mejor calidad subjetiva de la extubación ($p = 0,003$) y una mejor SatO₂ al ingreso en Reanimación, sin presentar ninguna complicación secundaria a su administración. No se encontraron diferencias significativas en las variaciones de las constantes hemodinámicas en el perioperatorio, ni en las molestias faríngeas postoperatorias.

Conclusiones

La lidocaína intravenosa administrada antes de la extubación es útil para prevenir la tos tras la extubación y reducir su severidad en los pacientes fumadores.

PALABRAS CLAVE: [241102] Anestesiología. [321303] Anestesiología Quirúrgica.

ABSTRACT

Objectives

The aim of the present study was to assess whether intravenous lidocaine at a dose of 1 mg/kg (ideal weight-adjusted) decreases the risk of cough and its severity after extubation. We also evaluated the effect on respiratory complications, as well as a potential impact with regards to the attenuation of hemodynamic changes and SatO₂ that occur after removal of the endotracheal tube, the improvement of the subjective quality of extubation, the reduction of postoperative pharyngeal discomfort and its safety.

Material and methods

Observational, cohort study carried out from May to September 2015 at Hospital General Universitario Santa Lucia in Cartagena. We consecutively recruited 106 patients who were active smokers (≥ 10 cigarettes/day), aged 18 to 69 years, ASA I-II, scheduled for elective surgery under general anesthesia with tracheal intubation. Exclusion criteria were: allergy or contraindication to lidocaine, interruption of smoking, recent infections of respiratory tract, anticipated difficult airway, gastroesophageal reflux, hypersalivation, difficult swallowing, epilepsy, current or previous airway surgery, pregnancy or breastfeeding, and refusal to participate in the study. At the end of the surgery, prior to the administration of neuromuscular blockade reversor, the anesthesiologist administered intravenous lidocaine 1 mg/kg by weight ideal (lidocaine group) or saline (reference group). A blind observer recorded the presence of cough and its severity after extubation. Respiratory complications, the subjective quality of extubation, vital signs, cough during transportation and resuscitation, and pharyngeal discomfort were also recorded.

Results

The administration of IV lidocaine was associated with a lower probability of cough after extubation in active smokers (OR -odds ratio- = 0.33; 95% CI 0.13-0.87,

$p = 0.024$). In addition, lidocaine was associated with a reduction of the incidence of moderate to severe cough (OR= 0,28, 95% CI 0,09 – 0,84, $p = 0.024$). Patients in the lidocaine group had less cough during the transfer to resuscitation ($p < 0.001$), improved subjective quality of extubation ($p = 0.003$) and better SatO₂ income in resuscitation, without presenting any complication due to its administration. No significant differences are found in the perioperative hemodynamic variations nor in postoperative pharyngeal discomfort.

Conclusions

Intravenous lidocaine administered prior to extubation has proven to be useful with regards to the appearance and severity of cough after extubation.

KEYWORDS: [241102] Anaesthesiology. [321303] Surgical anaesthesia.

1

INTRODUCCIÓN

1.1. EXTUBACIÓN: PROBLEMÁTICA ACTUAL.

El manejo de la vía aérea es una parte fundamental de la práctica de la anestesiología. A pesar del desarrollo y el aumento de la popularidad de las técnicas neuroaxiales y regionales en las últimas décadas, la anestesia general sigue siendo el procedimiento de elección en la mayoría de las cirugías mayores.

En la anestesia general se deprimen y, casi siempre, se anulan los reflejos de la vía aérea y la función respiratoria, impidiendo que el paciente pueda ventilar por sí mismo. Por lo tanto, el paciente anestesiado necesita asistencia ventilatoria externa, la inmensa mayoría de las veces mediante ventilación mecánica controlada.

La intubación endotraqueal permite conectar al paciente con un ventilador mecánico y sellar y proteger la vía aérea. Aunque existen dispositivos supraglóticos de fácil inserción que proporcionan un buen sellado de la vía aérea y una adecuada ventilación, la intubación endotraqueal proporciona aún más seguridad, y por eso es el gold-estándar para aislar y proteger la vía aérea.

En la formación del anestesiólogo es fundamental el adiestramiento en el manejo de la vía aérea. Para un correcto control de las vías respiratorias se necesita una serie de conocimientos anatómicos, farmacológicos y ventilatorios, un abanico de habilidades (como la ventilación manual con mascarilla facial, la intubación y el manejo de los dispositivos supraglóticos) y, por último, tener sentido común y ser precavido.

A pesar de ser uno de los pilares principales de la práctica clínica de todo anestesiólogo, el manejo de la vía aérea es todavía una de las principales causas de morbilidad y mortalidad secundarias a la anestesia. La dificultad en la intubación se asocia a multitud de complicaciones, entre las que se encuentran la hipoxemia, la broncoaspiración, la bradicardia extrema y la parada cardíaca¹.

Las distintas sociedades científicas de anestesiología han dedicado muchos esfuerzos para mejorar la seguridad en la intubación, diseñando para ello mejores protocolos y algoritmos de vía aérea² (figura 1) e investigando predictores o escalas que

permitan anticipar una vía aérea difícil. Las mejoras tecnológicas y los diversos experimentos en este campo han permitido que se comercialicen multitud de dispositivos de intubación orotraqueal (IOT) y supraglóticos de rescate. Además, la irrupción del fármaco sugammadex³ ha revolucionado la práctica de la anestesia y la seguridad en el manejo de la vía aérea, ya que permite revertir el bloqueo neuromuscular de forma rápida y segura sea cual sea la profundidad de éste, posibilitando así que el paciente recupere la función respiratoria en situaciones en las que no se puede intubar ni ventilar.

Gracias a estos avances y mejoras, en los últimos años ha mejorado notablemente la seguridad de la intubación traqueal. Sin embargo, todavía hay una incidencia elevada de complicaciones en el otro momento crítico del manejo de la vía aérea: la extubación.

La extubación es la retirada del tubo endotraqueal, y se realiza cuando el paciente ha recuperado íntegramente la función respiratoria. Durante la educación anestésica se pasa de una situación controlada (paciente inconsciente bajo ventilación mecánica) a una situación incontrolada (paciente consciente que necesita ventilar espontáneamente). En pocos minutos se producen cambios fisiológicos muy importantes y rápidos en unas condiciones mucho menos favorables que en la intubación. A esto se le añade que todavía existe bastante controversia sobre cuál es el momento óptimo para extubar al paciente, realizándose habitualmente según las preferencias y experiencia del anestesiólogo. A pesar de que existen protocolos de extubación⁴, la evidencia que sustenta las recomendaciones es muy limitada, basándose sobre todo en opiniones de expertos. Éstos son algunos de los motivos que influyen en la alta frecuencia de complicaciones respiratorias durante la extubación⁵⁻⁷.

Las complicaciones respiratorias más frecuentes tras la extubación son la tos, el laringoespasma, la obstrucción de la vía aérea, la desaturación arterial, la apnea y, en pacientes con estómago lleno, la regurgitación y la broncoaspiración. La mayoría de estas complicaciones son autolimitadas y se resuelven rápidamente con el tratamiento adecuado, pero en ocasiones pueden producir secuelas tan importantes como la encefalopatía anóxica e incluso la muerte.

DIFFICULT AIRWAY ALGORITHM

1. Assess the likelihood and clinical impact of basic management problems:
 - Difficulty with patient cooperation or consent
 - Difficult mask ventilation
 - Difficult supraglottic airway placement
 - Difficult laryngoscopy
 - Difficult intubation
 - Difficult surgical airway access
2. Actively pursue opportunities to deliver supplemental oxygen throughout the process of difficult airway management.
3. Consider the relative merits and feasibility of basic management choices:
 - Awake intubation vs. intubation after induction of general anesthesia
 - Non-invasive technique vs. invasive techniques for the initial approach to intubation
 - Video-assisted laryngoscopy as an initial approach to intubation
 - Preservation vs. ablation of spontaneous ventilation
4. Develop primary and alternative strategies:

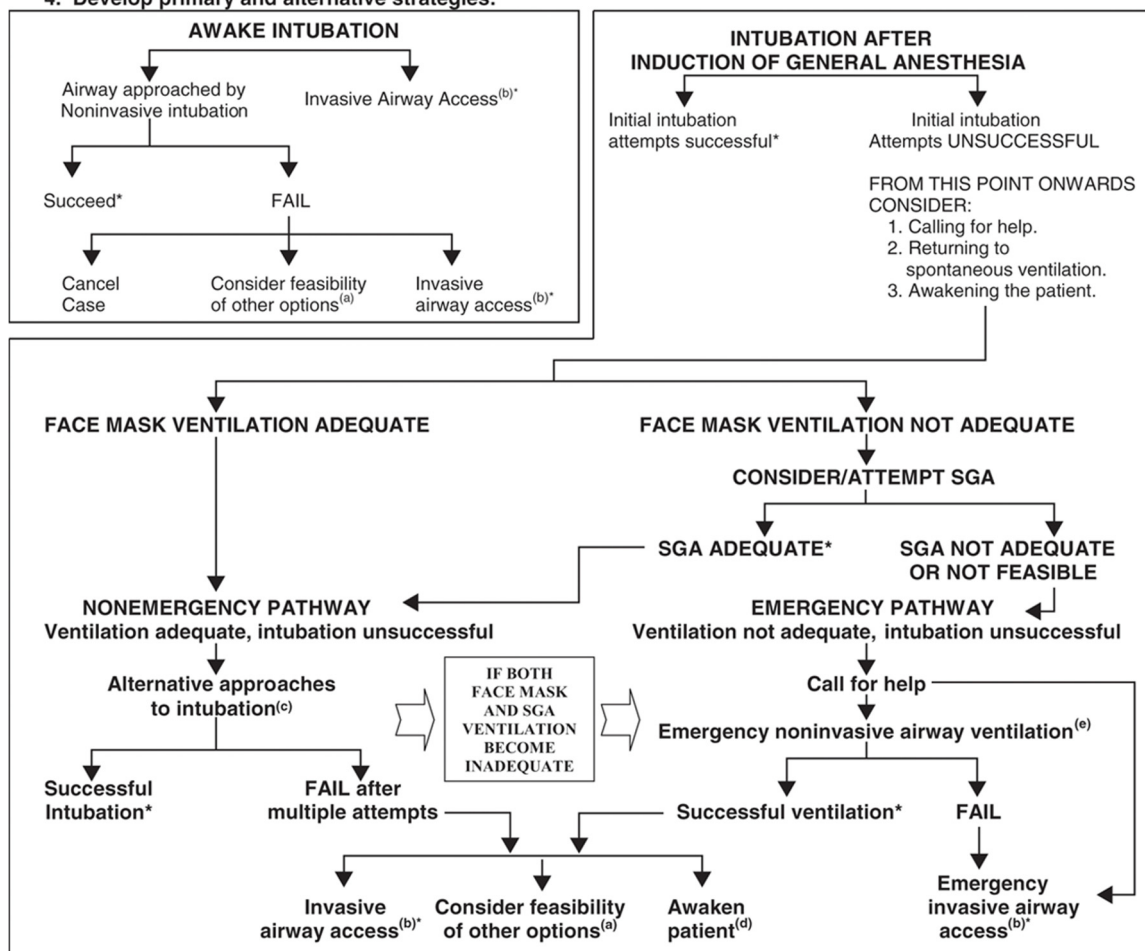


Figura 1. Algoritmo de vía aérea difícil de la American Society of Anesthesiologists (ASA)².

Los reflejos de la vía aérea son la causa de algunas de estas complicaciones⁴. Estos reflejos tienen una finalidad protectora; sin embargo, en el momento de la extubación pueden estar exacerbados, abolidos o con una función anómala. En concreto, la tos tiene una mayor incidencia cuando los reflejos están exacerbados.

La extubación se debe realizar cuando se han recuperado íntegramente los reflejos de la vía aérea. Sin embargo, se confunde en ocasiones la recuperación de dichos reflejos con el buen funcionamiento de los mismos. Unos reflejos exacerbados pueden ocasionar unas complicaciones tan o más graves que unos reflejos atenuados⁴.

El objetivo del anestesiólogo o cualquier otro especialista que maneje la vía aérea es que, además de la intubación, la extubación también se realice sin incidencias. Para ello es imprescindible poseer una serie de conocimientos que nos permita identificar y tratar las complicaciones respiratorias que pueden suceder en ese momento crítico, pero aún más importante es aplicar medidas profilácticas para prevenirlas. El objetivo final es aumentar la seguridad de la extubación y, en consecuencia, del procedimiento quirúrgico en general.

1.1.1. Complicaciones respiratorias tras la extubación.

Existen diversas complicaciones respiratorias, que en muchas ocasiones coexisten entre ellas o son secundarias unas a otras. A continuación se resumen las más importantes:

- a) Laringoespasmo: es el cierre prolongado de la glotis, y se produce por la persistencia del reflejo glótico sin que exista un estímulo que lo justifique. La incidencia del laringoespasmo en la población general es de 8,7/1000, siendo muy superior en edades pediátricas y neonatales⁸ (28,2/1000). La fisiopatología del laringoespasmo es desconocida, y todavía no se sabe si es debido solamente al cierre de las cuerdas vocales verdaderas o además se acompaña del cierre de las cuerdas vocales falsas^{9,10}. Sí se conoce que los estímulos laríngeos son los que desencadenan más frecuentemente el laringoespasmo, y muy probablemente comparte las mismas vías aferentes laríngeas que desencadenan el reflejo tusígeno (apartado 1.2.1.). La irritación de las cuerdas vocales por la presencia del tubo endotraqueal, la dificultad en la intubación, la extubación en planos superficiales de anestesia y la presencia de secreciones y sangre en la faringe son las principales causas de

laringoespasmo durante la inducción anestésica y extubación^{11,12}. Clínicamente se distinguen el laringoespasmo parcial o incompleto, que permite el paso dificultoso de aire y se acompaña de estridor laríngeo, y el laringoespasmo completo, en el que se impide totalmente la ventilación y se suele acompañar de intentos infructuosos de inspiración forzada, siendo una situación crítica que puede ocasionar desaturación severa, arritmias y edema pulmonar si no se resuelve, aunque raramente es causa de fallecimiento.

- b) Broncoespasmo: consiste en la obstrucción de la luz bronquial causada por la inflamación de las paredes bronquiales y/o la contracción de la musculatura lisa bronquial. La incidencia global¹³ durante la anestesia es de 1,7/1000, aunque cuando se intuba al paciente aumenta a 9,1/1000. La incidencia también está aumentada en la población pediátrica y cuando el paciente tiene patología pulmonar previa, infección respiratoria, riesgo anestésico ASA III o superior y/o patología cardíaca. Aunque el broncoespasmo puede aparecer en cualquier momento de la cirugía, durante la extubación es muy frecuente por la propia manipulación de la vía aérea y porque disminuye la acción de algunos fármacos (como los agentes inhalatorios) con propiedades broncodilatadoras, desapareciendo su efecto protector. La clínica consiste en disnea, taquipnea, tiraje respiratorio, hipercapnia y prolongación del tiempo espiratorio. Se diagnostica por la clínica y la auscultación pulmonar. Existen distintos grados de broncoespasmo, siendo el severo una emergencia vital, ya que puede resultar imposible ventilar al paciente y, por lo tanto, se acompaña de una elevada morbimortalidad.
- c) Obstrucción de la vía aérea superior: se produce por la relajación de la musculatura de la vía aérea, normalmente por efectuar la extubación mientras el paciente presenta sedación profunda y/o bloqueo neuromuscular residual. Es una causa muy frecuente de apnea y desaturación tras la extubación.
- d) Hipoventilación: es la disminución del aire inspirado por minuto, y aunque se conserva la ventilación espontánea, ésta es insuficiente para mantener un aporte adecuado de oxígeno (O₂), produciéndose hipoxemia e hipercapnia. Normalmente ocurre por un el efecto residual de los hipnóticos y los opioides.
- e) Apnea: es la suspensión transitoria de la respiración, siendo normalmente consecuencia de otras complicaciones (bloqueo residual, obstrucción de la vía

aérea superior, laringoespasmo completo, etc...). Si la apnea persiste en el tiempo se define como parada respiratoria. Si no se resuelve se produce hipoxemia severa, isquemia de los distintos órganos y tejidos, arritmias, parada cardíaca y, finalmente, el fallecimiento del paciente.

- f) Edema de glotis: produce una obstrucción mecánica de la vía aérea que, si es severa, impide la ventilación, siendo una situación crítica tras la extubación. La principal causa del edema de glotis es la alergia, aunque la manipulación de la vía aérea durante la intubación puede también producirlo, sobre todo si ha sido dificultosa o se han realizado varios intentos.
- g) Neumonitis química: es la consecuencia de la broncoaspiración de contenido gástrico y normalmente sucede durante la intubación o la extubación, ya que en esos momentos críticos los reflejos protectores de la vía aérea están alterados o abolidos. La incidencia de broncoaspiración es aproximadamente de 1/3000 y la mortalidad global muy baja (1 de cada 70000). Es muy infrecuente en pacientes sanos adultos que se someten a cirugía electiva, aumentando la incidencia en la cirugía urgente, en el estómago lleno y en las situaciones clínicas que favorecen el reflujo gástrico (embarazo, niños, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), etc...). Cursa con disnea y taquicardia y, aunque frecuentemente se resuelve sin secuelas, en ocasiones se complica por el desarrollo de una neumonía secundaria o del síndrome de distress respiratorio del adulto, empeorando el pronóstico^{14,15}.
- h) Edema pulmonar por presión negativa: es la causa más frecuente de edema pulmonar no cardiogénico en el postoperatorio. Se produce por inspiración forzada mientras la glotis está obstruida, normalmente por un laringoespasmo o por la obstrucción de la vía aérea superior. Cursa clínicamente con disnea mantenida tras la resolución del cuadro obstructivo y casi siempre se resuelve espontáneamente sin secuelas^{16,17}.
- i) Cambios hemodinámicos: suelen consistir en hipertensión y taquicardia, causados sobre todo por el estímulo del tubo endotraqueal, el dolor quirúrgico, la eliminación de los fármacos sedantes (la mayoría producen hipotensión y bradicardia) y la excitación que suele acompañar a la educación anestésica.

Además de éstas, existen otras complicaciones respiratorias como el neumotórax, la laceración o rotura traqueal, el embolismo pulmonar, las atelectasias o la neumonía, que pueden ocasionar una elevada morbilidad si no se identifican y tratan correctamente.

En general, todas las complicaciones respiratorias conllevan una elevada morbilidad si son severas y/o se mantienen en el tiempo. En consecuencia, es importante conocer aquellos factores que pueden tener influencia en dichas complicaciones, lo que permitirá identificar a los pacientes con un riesgo aumentado y tomar medidas preventivas para reducir la incidencia y severidad de las mismas.

Sin embargo, existe una complicación a la que habitualmente se le otorga poca importancia a pesar de su elevada frecuencia⁵ y a las consecuencias que tiene para el paciente: **la tos**.

1.2. LA TOS.

1.2.1. Reflejo tusígeno.

La tos es un reflejo protector de la vía aérea y los pulmones frente a sustancias tóxicas e irritativas, que evita la entrada de materiales sólidos y líquidos en el tracto respiratorio y permite expulsar el moco hacia el exterior. La tos tiene tres fases: inspiratoria, compresiva y espiratoria¹⁸. La primera fase consiste en la inspiración de una cantidad variable de aire, produciéndose el estiramiento de los músculos espiratorios. Le sigue la fase compresiva, que consiste en un cierre muy corto (0,2 segundos) de la glotis para mantener el volumen intrapulmonar, hasta que la contracción isométrica de los músculos espiratorios contra la glotis cerrada provoca una presión intratorácica mayor a 300 milímetros de mercurio (mmHg). La última fase o espiratoria comienza con la apertura de la glotis, liberando en un tiempo breve (30-50 milisegundos) el flujo espiratorio supramáximo (12 L/s), que es seguido por un flujo espiratorio más lento (200-500 milisegundos)¹⁹. En esta fase ocurre la compresión dinámica de la vía aérea y provoca la expulsión de aire a alta velocidad, que permite arrastrar los cuerpos extraños, los tóxicos y el moco. La tos en salvas es otro tipo de tos en la que no hay fase inspiratoria, y se produce normalmente como mecanismo de defensa ante la presencia de un cuerpo extraño a nivel laríngeo. Por lo tanto, la cantidad de expulsión de aire durante la tos es muy variable.

Existen dos tipos fisiológicos de tos: la tos laríngea y la tos traqueobronquial. La tos laríngea o verdadera se desencadena cuando la laringe es estimulada mecánicamente por material extraño, siendo su función proteger la vía aérea de la aspiración. Este tipo de tos es involuntaria, la inspiración puede no precederla y no es posible suprimirla ni iniciarla de manera voluntaria. La tos traqueobronquial se produce por el estímulo de los quimiorreceptores y receptores mecánicos de la vía aérea inferior. Ésta se puede provocar de manera voluntaria y, en la mayoría de las situaciones, también suprimir. Su función primaria es limpiar y mantener la función del aparato mucociliar cuando existen grandes cantidades de material extraño, moco, edema o pus¹⁸.

El epitelio de la vía aérea, que se extiende desde la nariz hasta los bronquiolos y alveolos pulmonares, presenta receptores aferentes que responden a una gran variedad de estímulos, tóxicos e irritantes inhalados, como se resume de una manera simplificada en la tabla 1²⁰. Además de la tos, la activación de estos receptores desencadena otros reflejos complejos como la apnea, el jadeo o el estornudo.

Tabla 1. Receptores respiratorios, sus estímulos y el reflejo que desencadenan²⁰⁻²⁵.

Sitio	Receptor	Estímulo	Respuesta
Nariz	Tacto Fríó/flujo Presión Fibra C	Mecánico Fríó Mecánico Irritantes	Apnea Estornudo
Nasofaringe	Tacto Fibra C?	Mecánico Irritantes?	Jadeo Inhalación
Laringe	Presión Fríó/flujo Movimiento RAR*/Irritantes Fibra C	Mecánico Fríó Movimiento inspiratorio Tacto/Irritantes Irritantes	Tos Apnea Espiración
Tráquea y bronquios	RAL RAR* Fibra C Cuerpo neuroepitelial	Inflado pulmonar Tacto/Irritantes Irritantes Hipoxia	Tos Apnea Hiperpnea
Alvéolos	Fibra C	Irritantes	Apnea

* En esta tabla Widdicombe²⁰ considera a los receptores de la tos como RARs. RAR: receptor de adaptación rápida. RAL: receptor de adaptación lenta.

Los receptores que desencadenan la tos se encuentran en laringe, tráquea y bronquios^{26,27}. Aunque un estímulo adecuado en cualquiera de estas zonas puede producir la tos, existen áreas concretas con mayor capacidad reflexógena. La laringe y la porción alrededor de la carina son zonas especialmente sensibles, siendo los bronquios mucho menos importantes en la producción del reflejo tusígeno. Incluso pequeños estímulos mecánicos en la laringe provocan episodios violentos de tos, mientras que en los bronquios secundarios la tos refleja es leve e incluso puede no desencadenarse²⁸. Esto parece ser motivado por la distribución desigual de las terminaciones nerviosas y de los distintos receptores por la vía aérea^{26,27}, y podría explicar los dos tipos diferentes de tos

enunciados anteriormente. Este hecho justifica que las enfermedades a nivel del alveolo como la sarcoidosis, el edema y la fibrosis no se caractericen por la tos, a diferencia de aquellas que afectan a la laringe, tráquea y bronquios principales.

Tabla 2. Estímulos de los receptores de las fibras C y los RARs²².

	Fibras C Pulmonares	Fibras C Bronquiales	RARs
Mecánicos	Cuerpos extraños Inflado pulmonar (escasa respuesta)	Cuerpos extraños (escasa respuesta)	Cuerpos extraños Inflado pulmonar Desinflado pulmonar Polvo Moco
Químicos	Gases irritantes Humo del tabaco Capsaicina Anestésicos volátiles	Gases irritantes	Gases irritantes Humo del tabaco Capsaicina Anestésicos volátiles
Mediadores	Acetilcolina Histamina Serotonina Prostaglandinas Bradiquinina Sustancia P	Histamina Serotonina Prostaglandinas Bradiquinina	Acetilcolina Histamina Serotonina Prostaglandinas Bradiquinina Sustancia P
Enfermedades	Edema pulmonar Congestión pulmonar Microembolismo Neumonía	Congestión pulmonar	Edema pulmonar Anafilaxia Microembolismo Broncoconstricción Atelectasias

Modificación de la tabla de Widdicombe²². * En esta tabla Widdicombe²⁰ considera a los receptores de la tos como RARs. RARs: receptores de adaptación rápida.

Las responsables del reflejo tusígeno son las aferencias vagales²⁹. En estudios con animales se han identificado varios receptores involucrados en dichas aferencias; sin embargo, existe poca evidencia en estudios con humanos. Las fibras C son las aferencias vagales más importantes en la producción de la tos, aunque también están involucrados los receptores de la tos (figura 2). Los receptores de adaptación rápida (RARs) y de adaptación lenta (RALs) pulmonares han perdido el papel que se les atribuía en el reflejo tusígeno (tabla 2), aunque están involucrados en otros patrones respiratorios (tabla 3).

La mayoría de los nervios aferentes que inervan la vía aérea y los pulmones son fibras C no mielinizadas. Estas fibras son activadas fundamentalmente por estímulos químicos como las bradiquininas³⁰, y por los activadores del receptor de potencial

transitorio vanilloide tipo 1 (TRPV1) y del receptor potencial transitorio Ankyrin 1 (TRPA1)³¹, que responden a la capsaicina, los protones, las prostaglandinas y el ozono, entre otros. El TPRV1 es un canal iónico que se activa por la capsaicina y otros cofactores endógenos, produciendo un aumento en la permeabilidad celular a los iones de sodio (Na^+) y calcio (Ca^{++}), lo que desencadena el reflejo tusígeno³². Este receptor parece estar involucrado en la tos crónica y explicaría su refractariedad a los tratamientos antitusígenos habituales³³.

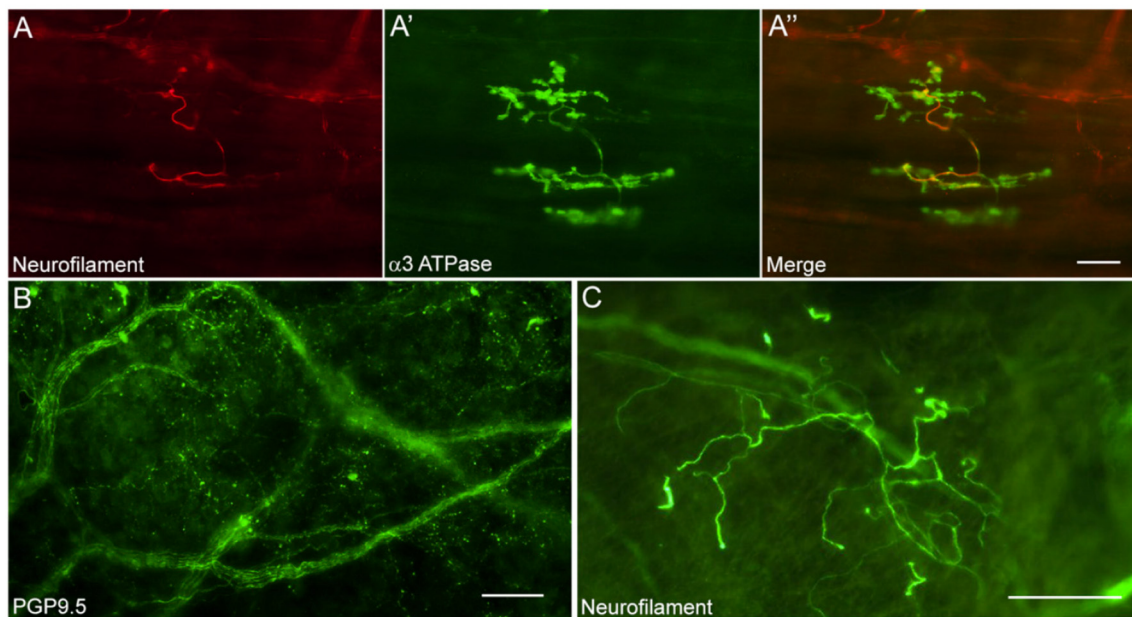


Figura 2. Terminaciones nerviosas de la vía aérea en cerdos de guinea y humanos marcadas con inmunohistoquímica³¹. A: receptor de la tos en cerdos; B y C: neurofilamentos localizados en la vía aérea de humanos similares al receptor de la tos en cerdos.

Las fibras C también son activadas de forma selectiva por la prostaglandina E, la nicotina, la adenosina, la serotonina y otros irritantes presentes en el humo del tabaco. Sin embargo, son relativamente insensibles a los estímulos mecánicos y a la insuflación pulmonar, y se clasifican en bronquiales y pulmonares según el sitio de terminación, respondiendo a estímulos y provocando respuestas diferentes (tablas 2 y 3). Tradicionalmente se creía que el estímulo de las fibras C inhibía el reflejo tusígeno y producía apnea, broncoconstricción y producción de moco, mecanismo que impide que los irritantes alcancen la vía aérea inferior y los pulmones. Esto sucede para algunos subtipos de fibras C, pero actualmente se conoce que la mayoría de los subtipos de estas fibras desencadenan la tos. El estímulo de las fibras C también provoca la liberación de

taquicininas, especialmente de la sustancia P^{34,35}, que a su vez podría estimular otros receptores.

Los receptores de la tos son vías neuronales vagales mielinizadas de conducción más rápida que las fibras C, pero menor a la de los RARs. Se localizan exclusivamente en el epitelio de la vía aérea extrapulmonar, especialmente en la laringe y carina, aunque también se encuentran en tráquea y bronquios principales³¹. Los estímulos a los que responden son mecánicos, siendo extremadamente sensibles a las partículas. Excepto a los protones (pH bajo), no responden a los estímulos químicos. El estímulo de este receptor desencadena una tos muy difícil de inhibir voluntariamente.

Los RARs, a diferencia de los RALs, pueden tener influencia sobre la duración y la magnitud de la tos³¹. Ambos receptores probablemente también modulen la sensibilidad al estímulo tusígeno, pero no tienen un papel destacado en el desencadenamiento del reflejo tusígeno.

Tabla 3. Respuestas reflejas respiratorias según la aferencia estimulada²².

Fibras C Pulmonares	Fibras C Bronquiales	RARs
Tos	Tos	¿¿Tos??
Apnea	Apnea	Inspiración profunda
Taquipnea	Taquipnea	Taquipnea
Broncoconstricción	Broncoconstricción	Broncoconstricción
Secreción mucosa	Secreción mucosa	Secreción mucosa
Laringoespasma		Laringoespasma
Vasodilatación		Vasodilatación
Inhibición de la tos		

Modificación de la tabla de Widdicombe²². RAR: receptores de adaptación rápida.

Esta compleja red de vías neurológicas aferentes, conducidas por el nervio vago y sus ramas, terminan en el bulbo raquídeo, en concreto en el núcleo del tracto solitario³⁴ (NTS) (figura 3). A pesar de que las aferencias vagales de la vía aérea inferior son las más importantes, hay que tener presente que el reflejo de la tos se puede desencadenar por otras aferencias extrapulmonares, entre las que se encuentran la oreja (reflejo de Arnold) y la mucosa nasal, faríngea y esofágica³¹.

Aunque no se conoce exactamente cuál es el centro de la tos, sí se sabe que el NTS está muy implicado y que la corteza cerebral puede provocarlo y, en determinadas

circunstancias, también inhibirlo. El NTS, aparte de enviar aferencias a la corteza cerebral, se comunica con el grupo respiratorio ventral (GRV), área difusa del bulbo raquídeo formada por el núcleo retroambiguo, el núcleo paraambiguo, el complejo de Bötzing y el complejo de pre-Bötzing, cuya función es generar y modular el ritmo respiratorio³⁶. El GRV integra las aferencias del NTS y corticales, dando como resultado el reflejo tusígeno, y enviando eferencias al núcleo dorsal del vago y bulboespinales a las motoneuronas cervicales³⁷.

Las vías eferentes de este reflejo son el nervio vago, el nervio frénico y los nervios espinales (especialmente los cervicales), produciendo la contracción secuencial y coordinada de la musculatura laríngea, los músculos intercostales externos, el diafragma y la musculatura abdominal, provocando la tos¹⁸ (figura 3).

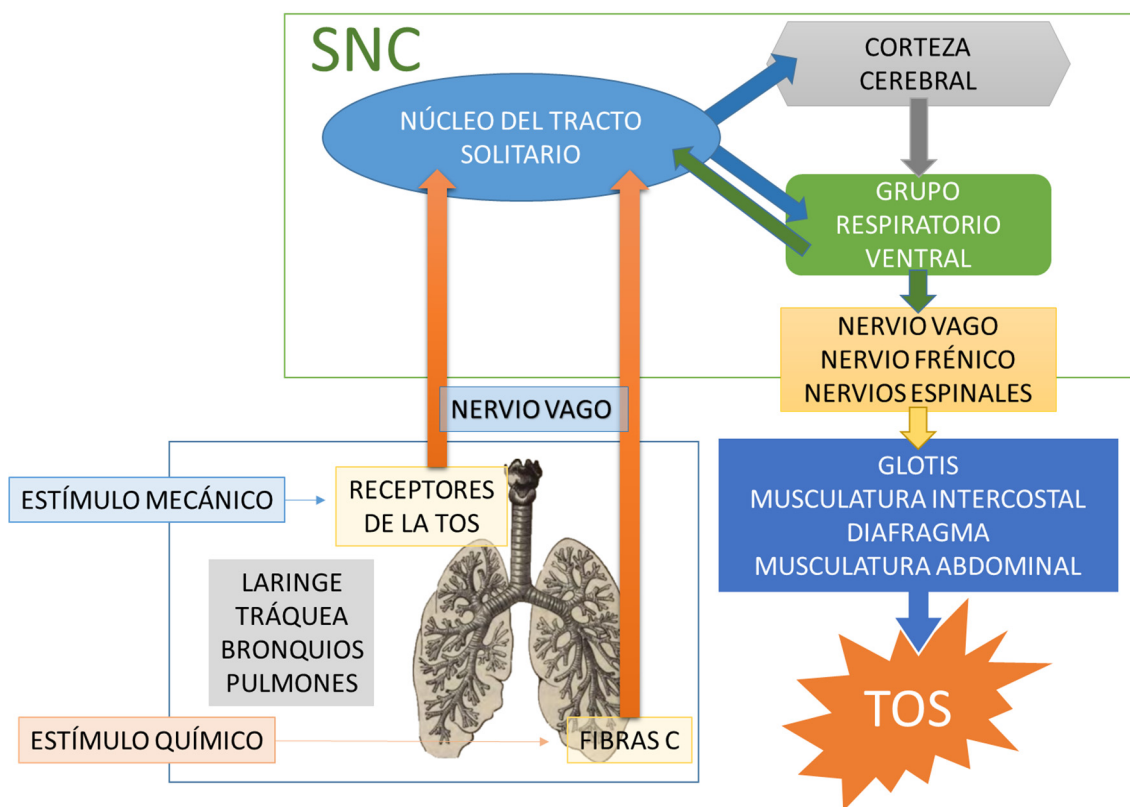


Figura 3. Esquema del reflejo de la tos. SNC: sistema nervioso central.

1.2.2. La tos como complicación.

La tos tras la extubación es la complicación respiratoria más frecuente⁵. Las causas que producen la tos en ese momento crítico de la anestesia general son diversas.

Las maniobras de la intubación traqueal, la presencia del tubo endotraqueal en la vía aérea y el inflado del balón de neumotaponamiento pueden irritar e inflamar la mucosa de toda esa zona. La presencia de secreciones o el aspirado con sonda poco cuidadoso puede estimular el reflejo tusígeno. También existen fármacos usados en la anestesia que aumentan la incidencia de tos, sobre todo los que liberan histamina. Además, en el momento de la extubación los reflejos de la vía aérea pueden estar alterados por el uso de hipnóticos y bloqueantes neuromusculares (BNMs). Por todo esto, la tos tras la extubación tenga una incidencia comprendida entre el 6,6% y el 30% según varios estudios en la población general^{5,38,39}.

La tos es un reflejo con una función defensiva de la vía aérea y, en otras circunstancias, no se considera una complicación. Sin embargo, si ocurre inmediatamente tras la extubación puede aumentar la morbilidad del paciente y desencadenar otras complicaciones.

La intensidad y duración de esta complicación, el tipo de intervención quirúrgica y las condiciones del paciente van a determinar la morbilidad producida por la tos.

1.2.2.1. Complicaciones asociadas a la tos tras la extubación.

La tos mantenida tras la extubación puede provocar la desaturación arterial del paciente, ya que le dificulta la realización de inspiraciones efectivas. Esto puede suceder aunque la tos no sea intensa, puesto que depende en mayor medida de su duración. En algunas ocasiones, la desaturación puede requerir medidas de soporte, e incluso en ocasiones se necesita sedar de nuevo al paciente para poder asistir la ventilación. Además, la tos provoca inflamación de la vía aérea, pudiendo ocasionar edema de glotis.

Las alteraciones hemodinámicas de la tos son muy importantes y pueden tener consecuencias graves para el paciente. La tos se asocia a un incremento de la frecuencia cardíaca (FC), lo que aumenta los requerimientos de O₂, pudiendo desencadenar taquiarritmias en pacientes susceptibles. Sin embargo, es el aumento brusco de la presión arterial (PA) secundario a los movimientos de Valsalva lo que va a ocasionar las complicaciones más importantes, provocando una hemorragia que puede comprometer los resultados de la cirugía, especialmente en otorrinolaringología, oftalmología, cirugía vascular o cardíaca. En ocasiones puede ser causa de una hemorragia importante e

incoercible tras la extubación, lo que en ocasiones requiere volver a intervenir quirúrgicamente al paciente para poder controlar el sangrado.

La tos también produce un aumento de la presión intracraneal, y unido al riesgo potencial de hemorragia subaracnoidea, hace que sea especialmente peligrosa en los pacientes sometidos a neurocirugía.

Además, los movimientos de Valsalva aumentan la presión intraabdominal, pudiendo provocar regurgitación o incluso el vómito, lo que conlleva un riesgo alto de broncoaspiración. Además, si la cirugía ha sido abdominal, puede producir dehiscencia de suturas, sobre todo de la pared abdominal, pero también de víscera hueca.

Por último, la tos puede provocar agitación en pacientes que todavía no han recuperado todas sus funciones neurológicas, aumentando el riesgo de caídas de la mesa quirúrgica y la pérdida de las vías venosas periféricas y centrales. También puede dificultar o imposibilitar la medición de las constantes vitales en un momento en el que es imprescindible contar con una información precisa del estado del paciente.

1.2.3. Factores del paciente que influyen en la tos.

Toda aquella causa o condición clínica que favorezca la tos teóricamente puede aumentar su incidencia tras la extubación. El problema es que, aunque muchos estudios correlacionan determinadas condiciones del paciente con la aparición de complicaciones respiratorias postoperatorias, muy pocos lo hacen con la tos en concreto, ya que la mayoría abarca a todas las complicaciones globalmente, e incluso en algunos trabajos no se incluye la tos porque no es considerada una complicación. A continuación se describen todas las condiciones y patologías que podrían influir en la tos tras la extubación y/o en otras complicaciones respiratorias postoperatorias:

- a) *Edad*: a partir de los 50 años el riesgo de complicaciones respiratorias postoperatorias aumenta progresivamente, siendo más de 5 veces superior (ajustado a las comorbilidades de la edad) en los pacientes mayores de los 80 años si lo comparamos con los menores de 50⁴⁰. Sin embargo, puede que no aumente la incidencia de la tos, puesto que no se ha observado un incremento en la sensibilidad del reflejo tusígeno en pacientes ancianos⁴¹, siempre que éstos no tengan patología asociada.

- b) *Sexo*: parece que las mujeres tienen una sensibilidad superior al reflejo tusígeno, pero clínicamente no se han encontrado diferencias entre sexos⁴¹.
- c) *Índice de masa corporal (IMC)*: existen discrepancias sobre si los pacientes obesos tienen más riesgo de tener complicaciones respiratorias postoperatorias⁴²⁻⁴⁴. Aunque es probable que la obesidad se asocie a atelectasias postoperatorias y desaturación, no parece que tenga ninguna influencia sobre la tos^{40,41}.
- d) *Clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA)*: los pacientes ASA III o superior tienen un riesgo casi 5 veces superior de complicaciones respiratorias⁴⁰. Sin embargo, no existen estudios que correlacionen claramente el nivel de ASA con la tos, a menos que se deba a una patología que aumente la incidencia de la misma, como por ejemplo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- e) *Asma*: aunque existen estudios que afirman que los pacientes asmáticos tienen un riesgo aumentado de complicaciones respiratorias, cuando el asma está bien controlado no existen diferencias con respecto a los no asmáticos⁴⁰. Existe un tipo particular de asma, la variante asociada a tos cuya clínica predominante cursa con crisis de tos^{45,46}. En este caso el riesgo de tos tras la extubación estaría aumentado.
- f) *EPOC*: esta patología es uno de los principales factores de riesgo de complicaciones respiratorias postoperatorias y para la aparición de tos^{40,47}. A pesar del abandono del hábito tabáquico, estos pacientes tienen aumentado el riesgo de tos tras la extubación.
- g) *ERGE*: es otra de las principales causas de tos crónica en la población general. Estos pacientes tienen irritada la mucosa laríngea por el reflujo crónico y las microaspiraciones bronquiales frecuentes, lo que favorece la aparición de tos por el estímulo de los receptores de la vía aérea⁴⁸⁻⁵⁰. Además, tienen un riesgo aumentado de regurgitación y broncoaspiración durante la extubación, debido a la incompetencia del esfínter esofágico inferior.
- h) *Infección del aparato respiratorio*: la laringitis, la traqueítis, la bronquitis y la neumonía cursan con tos, que muchas veces se mantiene durante semanas tras la resolución del cuadro infeccioso. Además, estas patologías se asocian a

otras complicaciones respiratorias graves durante el perioperatorio. Sin embargo, existen pocos datos sobre las infecciones de vías respiratorias altas, sobre todo en adultos. En niños, aunque no parece aumentar la mortalidad ni la incidencia de complicaciones graves, si se asocia a desaturación⁵¹. Al igual que en las patologías de vías respiratorias bajas, puede presentar tos residual hasta un mes después de la resolución de la infección, existiendo un riesgo aumentado de otras complicaciones respiratorias durante ese periodo.

- i) *Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS)*: esta patología se asocia a complicaciones respiratorias importantes postoperatorias⁴⁰ y a tos crónica^{52,53}. Sin embargo, en la actualidad no existe ninguna evidencia que asocie el SAHS con la tos tras la extubación.
- j) *Insuficiencia cardíaca*: la incidencia de complicaciones respiratorias en pacientes con insuficiencia cardíaca es incluso superior a la de los pacientes con enfermedad pulmonar⁴⁰. Con respecto a la tos, no hay evidencia de que la insuficiencia cardíaca aumente su incidencia en el postoperatorio, a menos que se asocie a edema agudo de pulmón.
- k) *Tabaco*: el tabaco es una de las principales causas de complicaciones respiratorias perioperatorias y, en concreto, de la tos (apartado 1.3.).
- l) *Otros factores*: la presencia de hipertensión pulmonar o algunas situaciones metabólicas que cursan con hipoalbuminemia e hiperuricemia también aumentan el riesgo de complicaciones respiratorias, pero no de la tos. El goteo nasal posterior^{48,54}, las bronquiectasias⁵⁵, el cáncer pulmonar⁵⁶ o el tratamiento crónico con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina⁵⁷ (IECAs) son factores asociados con la tos crónica en adultos, y consecuentemente pueden aumentar la incidencia de tos en el despertar anestésico.

1.2.4. Factores de la cirugía que influyen en la tos.

Los dos principales factores quirúrgicos que influyen en las complicaciones respiratorias postoperatorias son el tipo de intervención quirúrgica y su duración:

- a) *Intervención quirúrgica*: el lugar de la incisión quirúrgica es el factor independiente que más se asocia a complicaciones respiratorias mayores. La

incidencia de las mismas es inversamente proporcional a la distancia de la incisión quirúrgica con el diafragma. Por lo tanto, las intervenciones con mayores complicaciones respiratorias son las torácicas y las abdominales altas^{40,43,58}. La relación del tipo de intervención quirúrgica con la tos post-extubación no está bien establecida, pero cualquier cirugía que irrite las estructuras implicadas en el reflejo tusígeno podría aumentar su incidencia. Las cirugías realizadas en el cuello (tiroidectomía, paratiroidectomía, endarterectomía carotídea...) y, especialmente, las que afectan a las cuerdas vocales podrían aumentar el riesgo de tos postoperatoria.

- b) *Duración de la cirugía:* los procesos con una duración superior a 2-3 horas se asocian a un mayor riesgo de complicaciones respiratorias^{44,59,60}. Sin embargo, no existe en la actualidad evidencia que apoye esta relación con la tos post-extubación.

1.2.5. Factores de la anestesia que influyen en la tos.

Existen varios factores anestésicos con influencia sobre la tos tras la extubación y otras complicaciones respiratorias. Éstos son los más importantes:

- a) *Tipo de anestesia:* la anestesia general es la que tiene una mayor incidencia de complicaciones respiratorias⁶⁰⁻⁶², aunque existe algún estudio contradictorio⁶³. Con respecto a la tos, tanto la anestesia neuroaxial como la mayoría de los bloqueos nerviosos periféricos (exceptuando los que se realizan en cuello) no tienen efecto conocido sobre el reflejo tusígeno. En todo caso, la absorción sistémica de anestésico local podría reducir el riesgo de tos (apartado 1.4.).
- b) *Bloqueo neuromuscular residual:* los BNMs son utilizados habitualmente en la anestesia general, y pueden ser la causa de importantes complicaciones respiratorias si no se revierte completamente su efecto antes de efectuar la extubación. La insuficiente recuperación de la función neuromuscular tras la extubación se denomina bloqueo residual. Esta situación clínica tiene una elevada incidencia, que oscila entre el 5 y el 50%, y una importante morbilidad respiratoria^{64,65}. Las complicaciones respiratorias críticas más frecuentes por bloqueo residual son la desaturación, la obstrucción de la vía aérea y la necesidad de reintubación, y además está aumentado el riesgo

de broncoaspiración y neumonía⁶⁶. Los BNMs de larga duración como el pancuronio aumentan el riesgo de complicaciones, mientras que una adecuada monitorización neuromuscular y la reversión con un fármaco específico reduce la incidencia^{67,68}. En el bloqueo residual los reflejos están reducidos o atenuados, por lo que no aumenta la incidencia de tos tras la extubación.

- c) *Intubación endotraqueal*: la dificultad en el manejo de la vía aérea durante la intubación es un factor de riesgo importante de muchas complicaciones (desaturación severa, edema de glotis, hemorragia, lesión de la vía aérea, broncoespasmo e incluso parada cardíaca). Sin embargo, su efecto sobre la tos postoperatoria no está claramente establecido⁵, aunque una intubación dificultosa o la realización de varios intentos podría irritar la mucosa laríngea y así favorecer la tos.
- d) *Hipnótico*: el mantenimiento anestésico realizado con agentes inhalatorios aumenta la incidencia de tos comparado con el mantenimiento IV con propofol^{39,69}. Dentro de la anestesia balanceada, el desflurano parece producir más tos tras la extubación que el sevoflurano^{70,71}, aunque otros estudios no encuentran diferencias significativas entre ambos⁷².
- e) *Opioides*: los derivados opiáceos son fármacos con demostrado efecto antitusígeno, ya sea suprimiendo el centro medular de la tos y/o modulando las aferencias torácicas^{73,74}. El fentanilo disminuye la incidencia de tos tras la extubación si se administra pocos minutos antes de proceder a la retirada de tubo endotraqueal, no observándose este efecto antitusígeno si se administra 30 minutos antes^{75,76}. A consecuencia de su corta vida media, su acción sobre la tos disminuye rápidamente a medida que pasa el tiempo desde su administración, mientras que otros opioides como el tramadol siguen manteniendo el efecto profiláctico sobre la misma⁷⁷. El alfentanilo y la perfusión de sufentanilo durante la cirugía también han demostrado una disminución de la tos durante la extubación^{78,79}. El remifentanilo es el opioide más estudiado en la prevención de la tos durante la extubación. Una concentración en el sitio del efecto del remifentanilo comprendida entre 1,5-2 µg/ml en el momento de la retirada del tubo endotraqueal permite reducir la incidencia y severidad de la tos y atenuar los cambios hemodinámicos, sin que aparezcan efectos secundarios graves como la rigidez torácica y la apnea⁸⁰⁻⁸⁴.

Sin embargo, a pesar de que las perfusiones o el aumento lento y progresivo de las concentraciones plasmáticas de los opioides reducen la incidencia de tos, los aumentos rápidos de la concentración plasmática por un bolo son una causa desencadenante de tos^{85,86}. Aunque existen varias teorías^{85,87-89}, el mecanismo subyacente no se conoce en la actualidad. De todos los opioides utilizados habitualmente durante la anestesia general, el remifentanilo es el que tiene una mayor incidencia de tos tras su administración, seguido del fentanilo y el sufentanilo^{90,91}. Por lo tanto, aunque las perfusiones de opioides mantenidas hasta la extubación reducen la tos tras la retirada del tubo endotraqueal, existe bibliografía contradictoria^{76,90,91} que cuestiona la idoneidad de administrar bolos de opioides justo antes de la extubación con objeto de reducir la tos tras la misma.

1.3. TABACO Y ANESTESIA.

La *Nicotiana Tabacum* (figura 4) es una planta herbácea perenne de la familia de las solanáceas originaria de la zona tropical y subtropical de América, aunque en la actualidad se cultiva en todo el mundo. La hoja de la *Nicotiana Tabacum* es rica en alcaloides con propiedades farmacológicas, siendo el principal de ellos la nicotina (figura 5). La hoja de esta planta procesada es el principal compuesto del tabaco comercial.



Figura 4. *Nicotiana Tabacum*: planta del tabaco.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tabaco provoca seis millones de fallecimientos al año⁹². Un tercio de la población de los países desarrollados es fumadora, a pesar de que esta prevalencia parece estar disminuyendo en los últimos

años gracias a las medidas preventivas y los programas informativos realizados por los respectivos gobiernos.

El humo del tabaco tiene más de 4000 sustancias, algunas de ellas con actividad citotóxica, antigénica, mutagénica y/o carcinogénica⁹³. Del 80 al 90% del humo del tabaco es gaseoso, siendo el resto sustancias particuladas. El componente gaseoso más dañino es el monóxido de carbono (CO), mientras que el principal tóxico particulado es la nicotina. Asimismo, el tabaco tiene otras sustancias perjudiciales como el ácido cianhídrico, el acetaldehído, la acetona, el amoníaco, el metanol, el alquitrán, el benzopireno, el diclorodifeniltricloroetano (DDT), el cloruro de polivinilo (PVC) y diversos metales pesados.

La fisiología de las personas con hábito tabáquico está alterada en mayor o menor medida por culpa de estos tóxicos. Además, el consumo de tabaco se asocia a un riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares (ateroesclerosis, ángor, infarto agudo de miocardio o ictus), pulmonares (hiperreactividad bronquial, asma y EPOC tipo bronquitis crónica o enfisema), distintos tipos de cáncer (pulmón, labios, lengua, laringe, esófago, páncreas, riñón, vejiga, etc.), hipercolesterolemia, reflujo gastroesofágico, diabetes y muchas otras patologías⁹⁴⁻⁹⁹.

Entre los pacientes quirúrgicos, al igual que ocurre en la población general, existe una elevada prevalencia de tabaquismo. Los fumadores que son intervenidos quirúrgicamente tienen peor pronóstico y mayor morbilidad y mortalidad que los no fumadores¹⁰⁰.

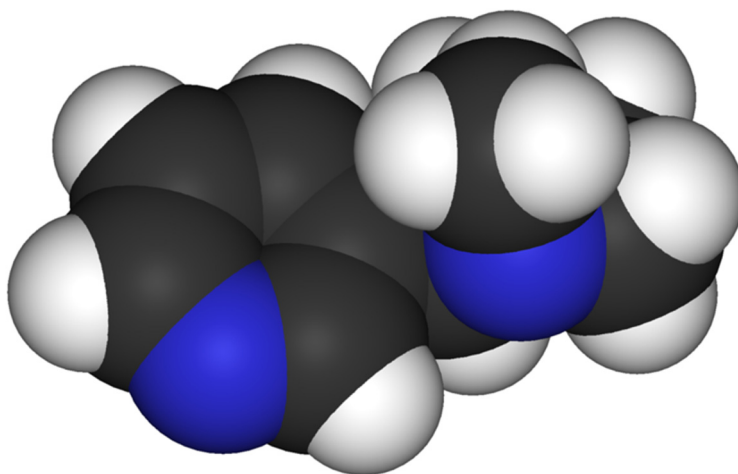


Figura 5: Molécula de nicotina.

1.3.1. Efecto del tabaco en la anestesia.

El paciente fumador tiene unas consideraciones anestésicas específicas. La exposición al humo del tabaco produce alteraciones en los distintos sistemas y modifica la respuesta del organismo a algunos fármacos habituales en la práctica anestésica¹⁰¹.

1.3.1.1. Aparato respiratorio. Hiperreactividad de la vía aérea.

El humo del tabaco es un potente irritante de la vía aérea: aumenta la secreción mucosa y su viscosidad, e inactiva y destruye los cilios bronquiales. Como resultado, el aclaramiento traqueobronquial está disminuido en las personas que fuman¹⁰². También disminuye la saturación arterial de oxígeno (SatO₂), su transporte y la extracción del mismo por los tejidos (apartado 1.3.1.2.). Además, el consumo crónico de tabaco se asocia a patologías como la EPOC tipo bronquitis crónica, siendo cinco veces más frecuente que en pacientes no fumadores¹⁰³, y tipo enfisema, debido a la disminución de la elasticidad pulmonar derivada del incremento de enzimas proteolíticas. La pérdida de surfactante pulmonar produce enfermedad de las vías respiratorias de bajo calibre, aumentando los volúmenes de cierre incluso en pacientes fumadores asintomáticos. La exposición al humo del tabaco produce y empeora el asma, favorece la aparición de infecciones respiratorias y aumenta su duración y severidad. El tabaco causa inflamación de la vía aérea y disminución de su calibre por la hipersecreción mucosa, dificultad para eliminar dichas secreciones mucosas, hipertrofia de la musculatura lisa y pérdida de la función alveolar^{104,105}, lo que provoca hiperreactividad de la vía aérea. En esta patología los reflejos de la vía aérea están alterados o exacerbados¹⁰⁶⁻¹⁰⁹, aunque algunos estudios apuntan a que el tabaco puede atenuar la respuesta de algunos reflejos ante determinados estímulos^{110,111}. A pesar de la existencia de estudios contradictorios, en el paciente quirúrgico existe una amplia evidencia de que la hiperreactividad y la exacerbación de los reflejos de la vía aérea aumentan notablemente la incidencia de complicaciones respiratorias críticas perioperatorias (apartado 1.3.2.).

1.3.1.2. Aparato cardiovascular.

La nicotina del tabaco favorece la secreción de adrenalina endógena, inhibe los receptores carotídeos y aórticos y aumenta el tono simpático¹⁰¹. El resultado es un aumento de la PA, de la FC y de las resistencias vasculares (incluidas las arterias

coronarias). El aumento de la contractibilidad y la excitabilidad miocárdica conlleva un aumento del consumo de O₂. A esto se le suma que los fumadores tienen un menor aporte de O₂, lo que condiciona una menor tolerancia a la hipoxemia en estos pacientes¹¹². Además, la nicotina incrementa el daño celular miocárdico en caso de isquemia¹¹³.

El CO tiene una afinidad muy elevada por la hemoglobina (Hb) (200 veces superior a la del O₂), y su unión da como resultado la carboxihemoglobina. En los fumadores la cantidad de carboxihemoglobina sanguínea está comprendida entre el 5 y el 15%, mientras que en los no fumadores no supera el 2%¹¹⁴. El CO disminuye la cantidad de Hb disponible para transportar O₂ y dificulta su extracción por los tejidos, lo que produce una hipoxia tisular crónica que el organismo intenta compensar produciendo más eritrocitos. Además, el CO favorece la aparición de arritmias ventriculares intraoperatorias en pacientes susceptibles¹⁰¹.

1.3.1.3. Aparato renal.

La arterioesclerosis sistémica puede reducir la perfusión renal, lo que a largo plazo es causa de nefropatía. Además, el consumo de tabaco aumenta la secreción de hormona antidiurética, desencadenando en ocasiones alteraciones electrolíticas como la hiponatremia dilucional¹¹⁵.

1.3.1.4. Aparato gastrointestinal. Náuseas y vómitos postoperatorios.

El tabaco produce incompetencia del esfínter esofágico inferior y favorece, por tanto, el reflujo gastroesofágico. Sin embargo, este efecto tiene una duración muy limitada (empieza a los cuatro minutos y se normaliza a los ocho)¹¹⁶, por lo que no tiene ninguna relevancia clínica.

El hábito tabáquico reduce la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios^{117,118}, probablemente por el efecto antiemético de algunos de sus componentes.

1.3.1.5. Hemostasia.

El tabaco, aparte de causar eritrocitosis secundaria a la hipoxemia crónica que

provoca, también produce leucocitosis y trombocitosis¹¹³, lo que aumenta la viscosidad sanguínea.

El consumo de tabaco está relacionado con un aumento de la incidencia de enfermedad tromboembólica, incrementando el riesgo de eventos coronarios y la mortalidad perioperatoria¹⁰¹.

1.3.1.6. Sistema inmunológico.

El tabaco altera la respuesta inmune del organismo, siendo los fumadores más susceptibles a tener infecciones, sobre todo pulmonares¹¹⁹. Además, las infecciones son más graves en estos pacientes¹²⁰.

1.3.1.7. Cicatrización de la herida quirúrgica.

La cicatrización de la herida quirúrgica se ve afectada cuantitativa y cualitativamente por el consumo de tabaco^{121,122}. Se prolonga el tiempo de cicatrización y la calidad de la misma, y se duplica el riesgo de complicaciones por el aumento de la incidencia de infecciones. La incidencia de dehiscencia de las anastomosis quirúrgicas está también aumentada^{100,123}.

1.3.1.8. Efecto sobre los fármacos utilizados en anestesia.

Los pacientes fumadores son generalmente metabolizadores rápidos, ya que el tabaco induce el sistema enzimático microsomal hepático¹²⁴. Muchos fármacos con metabolismo hepático se ven afectados en mayor o menor medida, necesitándose dosis más elevadas para conseguir el mismo efecto. Además, la respuesta del organismo a algunos fármacos puede estar atenuada, como ocurre con las benzodiazepinas, siendo los pacientes fumadores resistentes a su acción. Sin embargo, no tiene efecto sobre otros medicamentos como los corticoesteroides y la lidocaína¹²⁴.

Se ha estudiado ampliamente el efecto del tabaco sobre los BNMs. No solo induce el metabolismo de los bloqueantes aminoesteroides, como el rocuronio¹²⁵ o el vecuronio¹²⁶, sino que además la nicotina estimula los receptores nicotínicos¹²⁷, requiriéndose teóricamente más cantidad de BNM para alcanzar un mismo nivel de

bloqueo. En la práctica, aunque este efecto es muy variable y no afecta por igual a todos los BNMs, los pacientes fumadores van a requerir generalmente más dosis de BNM para mantener la relajación neuromuscular que los pacientes no fumadores.

El tabaco también aumenta el metabolismo de algunos opioides como el fentanilo¹²⁸. Además, la nicotina suele disminuir la respuesta al dolor, pero la interrupción del hábito tabáquico, incluso durante pocas horas, incrementa la percepción dolorosa con respecto a los no fumadores¹²⁹. Por lo tanto, los pacientes quirúrgicos fumadores tienen habitualmente una menor tolerancia al dolor¹²⁴, así que para un mismo estímulo doloroso necesitarán una dosis más elevada de cualquier tipo de analgésico que un no fumador.

1.3.2. Relación del tabaco con la tos y otras complicaciones respiratorias.

La tos es un mecanismo de defensa contra los agentes irritantes y/o tóxicos inhalados. A pesar de que son de sobra conocidos los efectos irritantes del humo del tabaco, el mecanismo por el que irrita la mucosa y desencadena la tos no se conoce totalmente. El humo del tabaco y la nicotina activan las fibras C vagales y los receptores de la tos pulmonares desencadenando el reflejo de la tos¹³⁰. La nicotina también tiene acción directa sobre los receptores nicotínicos presentes en las neuronas ganglionares y las células de la musculatura lisa bronquial, favoreciendo la broncoconstricción y, consiguientemente, la tos¹³¹. Además, la irritación de la vía aérea superior estimula aferencias mediadas por fibras nerviosas Aδ en la tráquea y laringe que también desencadenan el reflejo tusígeno, pero se ignora si el humo del tabaco tiene efecto a ese nivel¹³¹. Aunque no se conoce la relevancia de cada uno de estos factores, la acción tusígena aguda del tabaco está completamente demostrada¹³².

Sin embargo, como ya se mencionó en el apartado 1.3.1.1., existen estudios contradictorios cuando el humo del tabaco se inhala de manera crónica. Varias investigaciones en animales asocian el consumo crónico de tabaco con un aumento de la sensibilidad a los estímulos tusígenos, mediados por un aumento de la síntesis de la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)^{107,133,134}. En humanos, sin embargo, existen trabajos con resultados desiguales. Mientras hay algunos estudios^{106,108,109,135} con resultados similares a los realizados en los animales, otros^{110,111} afirman lo opuesto: que en fumadores sanos se produce una disminución de la sensibilidad a los estímulos que desencadenan la tos. Probablemente esta discrepancia se deba a que

la inflamación y disfunción de la vía aérea es muy variable¹³⁰, e incluso puede no relacionarse con la duración y la intensidad del hábito tabáquico. Sin embargo, cuando se trata de un paciente fumador anestesiado, la evidencia existente demuestra la hipersensibilidad de la vía aérea a determinados estímulos.

Los pacientes fumadores que se someten a cirugía tienen un riesgo de dos a seis veces superior que los no fumadores a tener complicaciones respiratorias postoperatorias¹³⁶⁻¹³⁹. A pesar de todos los avances quirúrgicos y anestésicos, la incidencia de complicaciones en estos pacientes no ha disminuido con el paso de los años¹²⁷. Existen otros factores que aumentan la incidencia de complicaciones respiratorias postoperatorias (apartado 1.2.) como una edad superior a los 50 años, tener antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, SAHS o ERGE, la insuficiencia cardíaca, una espirometría con valores alterados, la obesidad, ser intervenido de cirugía torácica o pulmonar y una duración de la cirugía superior a tres horas^{136,137,140-142}. Con todo, el tabaco continúa siendo el mayor responsable, en términos cuantitativos, de las complicaciones respiratorias postoperatorias.

La tos es la complicación respiratoria más frecuente en los pacientes fumadores¹³⁹. El riesgo de laringoespasmo y broncoespasmo durante la cirugía también está aumentado en los adultos con hábito tabáquico e incluso en los pacientes pediátricos expuestos al humo del tabaco (fumadores pasivos)¹⁴³. Tanto los fumadores activos como los pasivos tienen un riesgo aumentado de eventos respiratorios adversos en la inducción anestésica, y estos se asocian a desaturación arterial¹⁴⁴. El hábito tabáquico también aumenta el riesgo de reintubación emergente tras la cirugía¹⁴⁵.

Por lo tanto, debido al riesgo aumentado de complicaciones respiratorias perioperatorias en esta población, se deben tomar medidas preventivas para reducir su incidencia y severidad.

1.3.3. Manejo preoperatorio.

En la evaluación preanestésica siempre debe quedar reflejado si el paciente es fumador y su consumo habitual de tabaco; si es exfumador, es importante conocer el tiempo desde que abandonó el tabaco. Se debe efectuar una anamnesis sobre posibles patologías relacionadas con el hábito tabáquico y realizar una exploración concienzuda del sistema respiratorio. En ocasiones, se tendrá que solicitar pruebas complementarias o

la valoración por un neumólogo. Aunque la evaluación de las condiciones del paciente es importante, la única medida efectiva que se puede tomar en la consulta preanestésica es proponer al paciente un programa de intervención para que deje de fumar¹⁴⁶. La evaluación preanestésica es un excelente momento para solicitar al paciente fumador que abandone el hábito tabáquico por dos motivos: la disminución de las complicaciones perioperatorias y las ventajas que tiene dejar de fumar para la salud a medio-largo plazo.

Con respecto al punto que nos atañe, la abstinencia al humo del tabaco va a modificar las condiciones del paciente de cara a la intervención quirúrgica. Incluso no fumar desde la noche anterior conlleva algunas ventajas importantes y disminuye el riesgo anestésico, siendo esa mejoría mayor cuanto más tiempo haya pasado desde que fumó por última vez. Sin embargo, aunque incluso pocas horas tienen un efecto teóricamente beneficioso en el paciente quirúrgico, existen algunos autores que afirman que la detención brusca del hábito tabáquico por un tiempo menor de seis u ocho semanas podría aumentar la incidencia de complicaciones respiratorias perioperatorias, sobre todo en los pacientes asmáticos^{136,147}.

De cara a la cirugía, el abandono del hábito tabáquico tiene muchos efectos beneficiosos que dependen del tiempo que se deje de fumar:

- La nicotina tiene una vida media de 30-60 minutos¹⁴⁸, y con una abstinencia de tan solo tres a cuatro horas se reduce la demanda cardíaca de O₂, mejorando la tolerancia del paciente a la hipoxemia.
- La vida media de la carboxihemoglobina suele estar comprendida entre las cuatro y las seis horas (más en varones). Es variable porque depende de la ventilación pulmonar¹⁴⁹, disminuyendo si se realiza ejercicio y aumentando durante las horas de sueño, pudiendo permanecer hasta doce horas. La detención del hábito tabáquico más de medio día antes de la cirugía disminuye notablemente la cantidad de carboxihemoglobina en sangre, mejorando el transporte de O₂ y la oxigenación tisular, reduciendo así el riesgo de arritmias.
- La hiperreactividad de la vía aérea superior comienza a mejorar a partir de las 48 horas de dejar de fumar¹⁵⁰, pero los reflejos de la vía aérea no se normalizan con respecto a los no fumadores hasta los diez días del abandono del hábito tabáquico.
- Dejar de fumar por tres semanas mejora la cicatrización de los tejidos, probablemente debido a la recuperación de la cantidad de colágeno y de la

capacidad inmune del organismo¹²². Como consecuencia, se reduciría el riesgo de infección de la herida quirúrgica¹²¹, mejorando así la morbilidad perioperatoria.

- La función pulmonar mejora aproximadamente a las ocho semanas de dejar de fumar^{151,152}, disminuyendo el riesgo de las complicaciones respiratorias perioperatorias¹⁵³. Un abandono del hábito tabáquico de hasta cuatro semanas no es suficiente para obtener este beneficio¹⁵⁴.

En definitiva, cuanto mayor sea el tiempo previo a la cirugía de cese del hábito tabáquico, más se reducirá la morbilidad perioperatoria. Aunque se desconoce el tiempo óptimo que el paciente debe dejar de fumar, un programa de intervención para el abandono del tabaco establecido al menos cuatro semanas antes de una intervención quirúrgica disminuye el riesgo de complicaciones postoperatorias, sobre todo las cardiovasculares, respiratorias y las relativas a la herida quirúrgica¹⁴⁶.

El principal problema es la escasa adhesión al tratamiento, sobre todo si no se proporciona un programa antitabaco. Pedir al paciente que “deje de fumar”, sin ninguna medida de apoyo adicional, tiene un éxito bajo¹⁴⁶. Desafortunadamente, y a pesar de que una de las funciones de la evaluación preoperatoria es optimizar al paciente recomendando el cese del hábito tabáquico, sigue existiendo un alto número de pacientes fumadores que no lo abandonan antes de la cirugía o lo hacen por un periodo de tiempo insuficiente para que aparezcan la mayoría de los beneficios.

1.3.4. Medidas perioperatorias. Mantenimiento anestésico.

Ante un paciente quirúrgico que no ha abandonado el hábito tabáquico, las medidas que el anestesiólogo puede tomar en el perioperatorio tienen un impacto muy limitado para prevenir las complicaciones. Aunque se suelen utilizar habitualmente en estos pacientes, muchas de ellas no han demostrado su efectividad.

La primera medida es evitar la anestesia general; siempre que se pueda realizar la intervención con anestesia local, neuroaxial o regional periférica¹⁰¹. En el caso de que no exista alternativa, se debe ser más estricto con las infecciones respiratorias activas, retrasando la cirugía hasta la resolución del cuadro siempre que ésta pueda ser demorada.

En la premedicación, es conveniente utilizar un parasimpaticolítico como la atropina o el glicopirrolato para disminuir las secreciones. También es útil administrar un

ansiolítico como el midazolam para reducir la ansiedad causada por no poder fumar, que se suma a la preocupación habitual ante una intervención quirúrgica.

La preoxigenación, sobre todo con O₂ al 100%, reduce la vida media de la carboxihemoglobina y el CO sanguíneo. Aunque la preoxigenación se realiza sistemáticamente en todos los pacientes, en aquellos que son fumadores se debe dedicar aún más tiempo para optimizar las condiciones del paciente.

La monitorización de los pacientes fumadores es la estándar (presión arterial no invasiva (PANI), electrocardiograma (ECG), SatO₂ y el dióxido de carbono al final de la espiración (EtCO₂)) más la que se requiera por la intervención quirúrgica y la patología del paciente. Se debe tener presente que los fumadores tienen más riesgo de episodios isquémicos cardíacos y arritmias, por lo que es conveniente monitorizar dos derivaciones (preferiblemente II y V5). Al ser muy variable la respuesta a los BNMs, la monitorización de la función neuromuscular para su control resulta muy útil. En intervenciones largas que requieran gasometrías, se deben hacer con más frecuencia, puesto que la diferencia entre la presión parcial de CO₂ en sangre arterial (PaCO₂) y la EtCO₂ es mayor que en los pacientes no fumadores¹⁰¹. La mayoría de los pulsioxímetros no pueden diferenciar la oxihemoglobina de la metahemoglobina y carboxihemoglobina, por lo tanto, en los pacientes fumadores la medición de la SatO₂ mediante pulsioximetría va a estar sobreestimada en la mayoría de las ocasiones. Existen pulsioxímetros que permiten calcular con mayor exactitud la SatO₂ en fumadores, ya que también miden la carboxihemoglobina, por lo que en caso de que se dispongan se deben utilizar.

Es preferible que la inducción anestésica sea intravenosa (IV), siendo el fármaco de elección el propofol. Hay que tener presente que estos pacientes tienen una menor reserva de O₂ y se suelen desaturar en menos tiempo que los no fumadores. Los BNMs pueden tardar más tiempo en alcanzar el bloqueo máximo por la resistencia que tienen los fumadores a su efecto. De este modo, en las situaciones que requieran una intubación rápida se deberá aumentar la dosis de BNM. Estos pacientes tienen una mayor reactividad de la vía aérea, por lo que no se debe manipular ésta si no hay una profundidad anestésica y un bloqueo neuromuscular adecuados¹⁰¹.

El mantenimiento anestésico puede ser intravenoso e inhalatorio, pero si se opta por este último, se deben evitar aquellos agentes halogenados que sean especialmente irritantes. El sevoflurano tiene un efecto broncodilatador que podría resultar beneficioso para los pacientes fumadores; sin embargo, el desflurano es broncoconstrictor, y aunque

no está contraindicado en estos pacientes, es preferible optar por otros agentes halogenados o por una anestesia intravenosa¹⁵⁵.

Con respecto a la ventilación, los pacientes fumadores pueden necesitar un mayor volumen minuto de gas fresco para mantener la misma PaCO₂ que los no fumadores. Según el grado de afectación, puede tener aumentadas las resistencias pulmonares y, sobre todo, las de la vía aérea. Estos pacientes pueden tener un componente obstructivo, dificultándose la fase espiratoria de la ventilación y, por lo tanto, es conveniente programar un tiempo espiratorio más alargado para que no se ocasione PEEP intrínseca.

La extubación es, junto con la intubación, el momento en el que van a suceder la mayoría de las complicaciones respiratorias. Hay que evitar realizarla en un plano superficial de la anestesia, siendo conveniente esperar hasta que el paciente esté despierto y responda a órdenes. Sin embargo, la tolerancia del tubo endotraqueal es muy limitada tras una anestesia general, teniendo que extubar a menudo al paciente antes de que recupere todas las funciones y aumentando la, ya de por sí elevada, incidencia de complicaciones respiratorias (apartado 1.3.2.).

Tras la extubación, es recomendable trasladar al paciente a la unidad de Reanimación con oxigenoterapia y mantenerla durante un tiempo. Es fundamental una analgesia suficiente, ya que estos pacientes tienen aumentados los requerimientos analgésicos por un mayor metabolismo de los fármacos (apartado 1.3.1.8.), una disminución del umbral del dolor y la ansiedad por dejar de fumar. Se deben utilizar técnicas de analgesia regional siempre que sea posible, sobre todo si la intervención ha sido abdominal o torácica, ya que reduce el riesgo de complicaciones respiratorias. En ocasiones, puede ser útil que el paciente realice fisioterapia respiratoria precoz tras la cirugía. Por último, se debe intentar una movilización temprana una vez el paciente ingrese en planta.

En conclusión, aunque estas medidas están recomendadas en todos los pacientes fumadores, la realidad es que sólo algunas de ellas han demostrado reducir la incidencia de complicaciones. Las nebulizaciones con corticoides y las inhalaciones con salbutamol profilácticas no se recomiendan de manera sistemática. Sin embargo, existe un fármaco que sí podría tener utilidad para reducir la incidencia de complicaciones respiratorias en la población fumadora: **la lidocaína**.

1.4. LIDOCAÍNA.

El químico sueco Lofgren sintetizó en 1943 el primer anestésico local tipo amida: la xilocaína o lidocaína¹⁵⁶. Poco después, su compañero Lundqvist la probó por primera vez en humanos, inyectándosela él mismo. En 1949 se comercializó, extendiéndose su uso rápidamente por poseer unas propiedades farmacológicas mejores que las de los otros anestésicos locales utilizados en esa época. A su rápida difusión ayudó también que Southworth describiera en 1950 sus propiedades como antiarrítmico¹⁵⁷. De este modo, los anesthesiólogos de mediados del siglo pasado encontraron en la lidocaína un anestésico local rápido y seguro, y un antiarrítmico efectivo en el tratamiento de las arritmias intra- y postoperatorias, incluso durante la cirugía cardíaca.

En la actualidad, más de 70 años después de que la primera molécula de lidocaína fuese sintetizada, su uso sigue vigente a pesar de la aparición de otros anestésicos locales y antiarrítmicos más modernos. Su rápido comienzo de acción, la brevedad de su efecto, su seguridad y su bajo precio son factores que hacen que hoy en día este fármaco siga siendo fundamental en la práctica clínica de cualquier anesthesiólogo, ya sea usándolo por vía tópica en la cirugía de cataratas o en las unidades de dolor, infiltrándolo localmente para cirugía menor o en planos profundos para realizar bloqueos nerviosos periféricos, o administrándolo por vía IV para tratar una arritmia intraoperatoria o para efectuar una anestesia regional endovenosa.

1.4.1. Estructura química.

Todos los anestésicos locales son bases débiles que poseen una estructura química similar con 3 partes diferenciadas:

- un núcleo aromático que le confiere las propiedades lipofílicas a la molécula.
- un enlace intermedio consistente en una cadena hidrocarbonada, que puede ser un éster (-CO-) o una amida (-NHC-). Este enlace es el punto más importante de la estructura y determina la clasificación de los anestésicos locales en dos

grandes familias: los aminoésteres y las aminoamidas.

- una amina terciaria terminal, que le proporciona las propiedades hidrofílicas a la molécula.

Pequeñas variaciones en dicha estructura confieren distintas propiedades a cada molécula, siendo la amina responsable de la solubilidad del anestésico y la cadena hidrocarbonada de su toxicidad. Además, el tipo de enlace condiciona su vía metabólica.

La lidocaína pertenece a la familia de las aminoamidas, entre las que se encuentran la mepivacaína, la ropivacaína o la bupivacaína. La molécula de la lidocaína es el 2-dietilamino-N-2,6-dimetilfenilacetamida (figura 6).

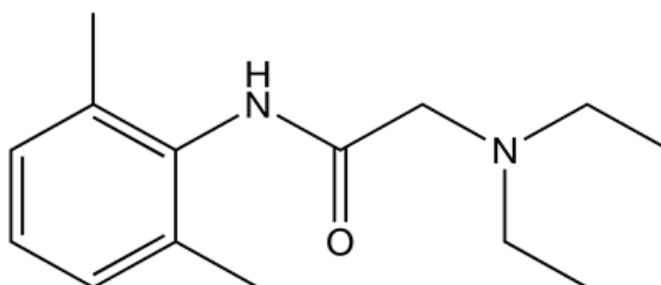


Figura 6. Molécula de lidocaína.

1.4.2. Farmacocinética.

El conocimiento de la farmacocinética de los anestésicos locales es muy importante porque, a diferencia de casi todos los fármacos, en la mayoría de las ocasiones nuestro objetivo será que las concentraciones plasmáticas sean las menores posibles, ya que tienen relación directa con las reacciones de toxicidad. La excepción es precisamente la lidocaína, debido a que es el único anestésico local que se utiliza habitualmente por vía IV en la práctica clínica. Este fármaco también puede presentar reacciones de toxicidad sistémica cuando alcanza concentraciones plasmáticas por encima de las terapéuticas, por lo que es importante conocer que factores van a modificar su distribución, metabolismo y excreción, ya que cuando se administra por vía IV se sortea el primer proceso de la farmacocinética: la absorción.

1.4.2.1. Absorción.

A diferencia de la mayoría de los fármacos, la absorción sistémica es un efecto indeseable a evitar en casi todos los anestésicos locales. Esto es debido a que normalmente se busca el efecto en el lugar de la inyección y, sobre todo, a que se intenta evitar la toxicidad neurológica y cardíaca. A mayor absorción sistémica, menor efecto a nivel local y mayor probabilidad de efectos tóxicos sistémicos. Por este motivo, es muy importante conocer los factores que condicionan y modifican la absorción: el perfil farmacológico del anestésico, la dosis administrada, el lugar de inyección y el uso coadyuvante de un vasoconstrictor.

1.4.2.1.1. Perfil farmacológico.

Los anestésicos locales tienen propiedades farmacológicas intrínsecas que condicionan su absorción sistémica. A mayor afinidad por los tejidos, menor velocidad de absorción sistémica. Además, la absorción también depende de la capacidad intrínseca que tienen algunos anestésicos locales como la lidocaína para causar vasodilatación local, lo que favorecería su absorción. Este efecto tiene una relevancia clínica limitada en la mayoría de los anestésicos locales con excepción de la ropivacaína que, a diferencia del resto, tiene capacidad vasoconstrictora. Estas propiedades farmacológicas condicionan que la lidocaína tenga una absorción sistémica más rápida que la mayoría de los anestésicos locales.

1.4.2.1.2. Dosis.

La concentración plasmática pico es directamente proporcional a la dosis total de anestésico local administrada.

1.4.2.1.3. Lugar de inyección.

La vascularización del lugar de administración es un factor importante que condiciona la absorción sistémica de la lidocaína y demás anestésicos locales (figura 7). Dependiendo de si la zona donde se infiltra el anestésico local está más o menos vascularizada, la misma dosis puede llegar a alcanzar concentraciones plasmáticas tóxicas o ser completamente inocua.



Figura 7. Absorción sistémica de los anestésicos locales según el lugar de inyección.

Además de la vía IV, el lugar con mayor absorción sistémica es la tráquea, mientras que la inyección subcutánea es la que teóricamente alcanza menores niveles plasmáticos debido a su pobre vascularización. Este hecho permite realizar infiltraciones subcutáneas con mucha seguridad, ya que es teóricamente difícil que se alcancen picos de concentraciones plasmáticas tóxicos. La vía de administración epidural y subaracnoidea tienen una absorción sistémica intermedia por la gran vascularización existente en esas zonas. La piel intacta es una barrera casi infranqueable para los anestésicos locales, pero existen formulaciones como la crema EMLA y métodos como la electroforesis que permiten la entrada por esta vía.

1.4.2.2. Distribución.

La distribución sistémica de los anestésicos locales sigue un modelo bicompartimental. Existe una primera fase en la que la concentración plasmática del anestésico local disminuye rápidamente, y es debida a su entrada y acumulación en los tejidos y órganos mejor vascularizados (cerebro, pulmones, hígado, riñones y corazón). En concreto, los pulmones parecen ser los principales responsables de este rápido descenso de la concentración plasmática en la mayoría de los anestésicos. En la segunda

fase los niveles plasmáticos de anestésico local se reducen lentamente, dependiendo en este caso de las particularidades propias de cada anestésico en cuanto a distribución, biotransformación y excreción. Los anestésicos más lipofílicos (o hidrófobos) disminuirán antes su concentración plasmática, y aquellos con mayor unión a proteínas mantendrá dichas concentraciones durante más tiempo.

La administración IV de la lidocaína ha sido ampliamente estudiada en humanos, ya que para poder utilizarlo como agente antiarrítmico se necesitaba conocer con precisión su dosis terapéutica y tóxica. Los cambios plasmáticos de la lidocaína tras la administración de un bolo o una infusión continua siguen el modelo bifásico y biexponencial de los anestésicos locales. En una primera fase hay una caída muy rápida de las concentraciones plasmáticas, con un tiempo de semivida comprendido entre los 8 y 17 minutos, según los estudios de Rowland¹⁵⁸ y Thomson¹⁵⁹. Este rápido descenso se debe al paso de la lidocaína desde el compartimento central al periférico y al primer paso hepático, que extrae el 70% de la lidocaína en los pacientes sin hepatopatía¹⁶⁰. Después, hay una caída lenta de las concentraciones a consecuencia de la reentrada de lidocaína al plasma desde los órganos y tejidos (sobre todo del músculo esquelético, el mayor reservorio de anestésico local), siendo el tiempo de semivida en esta fase de 87 a 108 minutos, que coincide con el tiempo de semivida global de la lidocaína por la preponderancia de esta fase sobre la primera.

Los valores farmacocinéticos de la lidocaína son un volumen de distribución de 1,30 L/kg, un aclaramiento de 0,85 L/kg/h y un tiempo de semivida de 1,6 horas¹⁶¹.

1.4.2.3. Metabolismo.

El metabolismo de los anestésicos locales es distinto dependiendo si son aminoésteres o aminoamidas. Los ésteres (procaína, tetracaína, clorprocaína...) se metabolizan mediante hidrólisis por la colinesterasa plasmática (pseudocolinesterasa o butirilcolinesterasa). Esta hidrólisis es rápida y da como resultado metabolitos hidrosolubles que se excretan por la orina. Existen algunas excepciones como la cocaína, que es parcialmente metabolizada en el hígado por N-metilización.

La lidocaína y el resto de anestésicos tipo amidas se metabolizan principalmente en el hígado¹⁶². El sistema microsomal hepático, en concreto el citocromo P-450 con las isoenzimas CYP1A2 y CYP3A4, es el encargado de metabolizar la lidocaína¹⁶³. Primero

se produce una desalquilación de la molécula obteniendo como resultado la monoetilglicina xilidina (MEGX). La MEGX se metaboliza produciendo 2,6-xilidina y glicina xilidada (GX). Finalmente, la 2,6-xilidina se metaboliza por el CYP2A6 a 4-hidroxi-2,6-xilidina, que es el principal metabolito en orina y es excretado conjugado.

Tanto la MEGX como la GX son metabolitos farmacológicamente activos, pero con una potencia menor a la lidocaína. La MEGX tiene una actividad convulsiva equivalente a la lidocaína, y una vida media algo superior (2,5 horas). La GX carece de actividad convulsiva¹⁶⁴.

1.4.2.4. Excreción.

Tanto los anestésicos locales ésteres como los tipo amida se excretan por la orina, la inmensa mayoría en forma de metabolitos y sólo una pequeña parte como molécula sin metabolizar. En el caso de la lidocaína, aproximadamente el 90% se elimina en forma de metabolitos y el 10% sin metabolizar, dependiendo esta fracción del pH urinario¹⁶⁵. Una orina ácida eliminará más lidocaína sin metabolizar. En ratas se ha demostrado que hay una fracción que se elimina por la bilis, aunque ésta es reabsorbida en el tracto intestinal, por lo que esta vía no tendría ninguna importancia clínica en humanos.

1.4.3. Mecanismo de acción.

1.4.3.1. Anestésico local.

Los anestésicos locales de la familia amida producen un bloqueo reversible de los canales rápidos de Na⁺ dependientes de voltaje¹⁶⁶. Los efectos anestésicos de la lidocaína y de los otros anestésicos locales son consecuencia de su acción sobre los receptores neuronales.

En concreto, la lidocaína se fija al segmento S6 de cada uno de los 4 dominios de la subunidad alfa de los canales rápidos de Na⁺ dependientes de voltaje¹⁶⁷, teniendo afinidad por los estados inactivado lento y, sobre todo, rápido (figura 8).

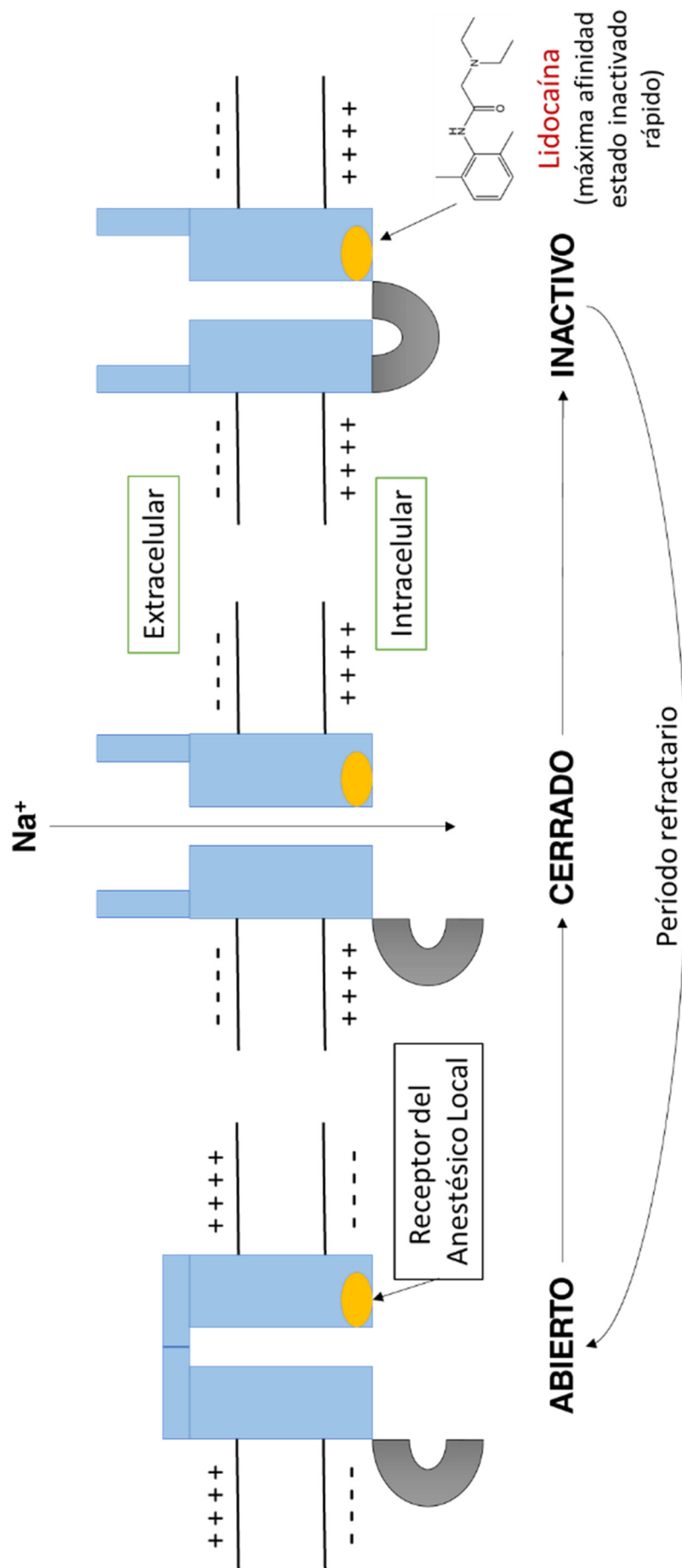


Figura 8. Esquema de los estados del canal de sodio. Na⁺: sodio.

Si se alcanza el suficiente grado de bloqueo se impedirá la entrada de Na^+ a la célula, la membrana será incapaz de despolarizarse y, por lo tanto, no transmitirá el potencial de acción. Esta pérdida de conducción nerviosa no ocurre de manera simultánea para todos los tipos de estímulos, sino de manera secuencial (figura 9).

La acción anestésica comienza bloqueando las neuronas simpáticas postganglionares, provocando una vasodilatación periférica y un aumento de la temperatura cutánea de la zona inervada, y termina con una parálisis motora. Aunque el bloqueo anestésico se establece de manera secuencial, muchas veces el efecto es tan rápido que parece simultáneo. El recobro de las funciones se hace de manera inversa al bloqueo, siendo la función motora la que primero comienza a recuperarse. Esta circunstancia es beneficiosa en la práctica de la anestesia, ya que la sensibilidad al dolor es prácticamente lo primero que se pierde y lo último que se recupera.

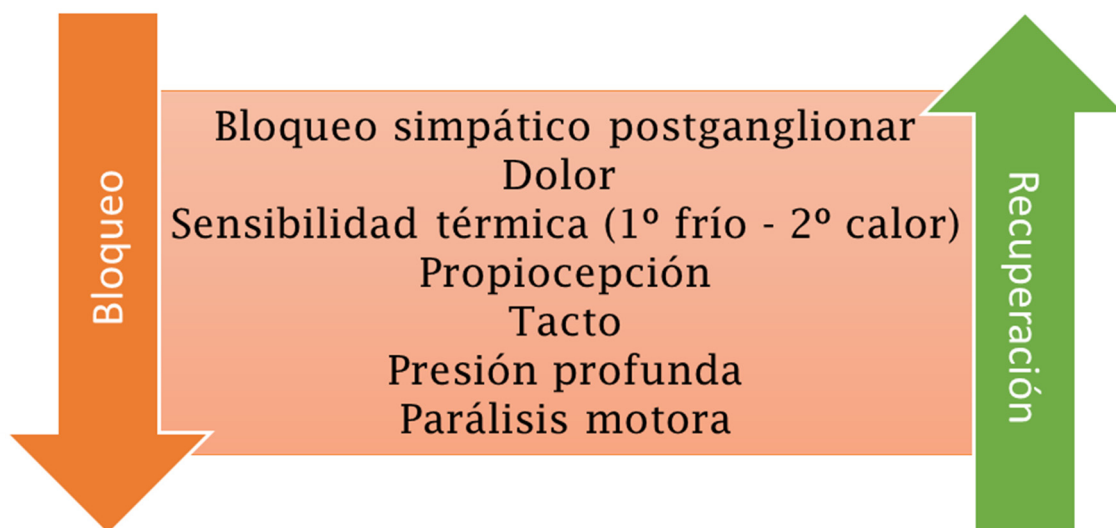


Figura 9. Secuencia del bloqueo y recuperación de los distintos estímulos nerviosos.

1.4.3.1.1. Bloqueo diferencial.

Tradicionalmente se ha justificado el bloqueo diferencial escudándose en las propiedades de las distintas fibras nerviosas, existiendo la creencia de que cuanto más gruesa fuese la fibra más resistente sería a la acción de los anestésicos locales. Sin embargo, recientes estudios indican que las fibras C (finas y amielínicas) son más resistentes a los anestésicos locales que las fibras más gruesas encargadas de la

sensibilidad y la función motora¹⁶⁸. Además, está comprobado que se necesita menos dosis de anestésico local para bloquear una fibra recubierta de mielina, ya que sólo necesita actuar sobre los canales de Na⁺ de los nódulos de Ranvier, y no sobre los de todo el axón (como sucede en las neuronas amielínicas). Por lo tanto, la susceptibilidad a los anestésicos locales de las distintas fibras nerviosas es distinta a la que se creía (tabla 4)^{169,170}.

Tabla 4. Clasificación anatómica, fisiológica y funcional de los nervios periféricos^{169,170}.

Tipo de fibra	Subtipo	Mielina	Diámetro (µg) y velocidad de conducción (ms)	Localización	Función	Susceptibilidad al bloqueo con un anestésico local
A	α	+	6-22 [30-120]	Eferencias musculares	Motora	++
	β	+	6-22 [30-120]	Aferencias cutáneas y articulares	Tacto, propiocepción	++
	γ	+	3-6 [15-35]	Eferencias husos musculares	Tono muscular	++++
	δ	+	1-4 [5-25]	Nervios sensitivos aferentes	Dolor, frío, tacto	+++
B		+	< 3 [3-15]	Simpáticos preganglionares	Diversas funciones autonómicas	++
C	sC	-	0,3-1,3 [0,7-1,3]	Simpáticos postganglionares	Diversas funciones autonómicas	++
	dC	-	0,4-1,2 [0,1-2,0]	Nervios sensitivos aferentes	Dolor, calor, tacto, diversas funciones autonómicas	+

Tabla modificada de Bonica¹⁶⁹ por Berde¹⁷⁰. µg: microgramo. ms: milisegundo.

Estas características influyen en la inhibición fásica o bloqueo diferencial, pero no son el único factor. Las fibras nerviosas sensitivas se localizan en la capa más externa del nervio periférico mientras que las motoras se encuentran en su interior. Por este

motivo, los anestésicos locales actuarán primero y con más intensidad sobre las fibras sensitivas y, aunque algunas de éstas sean más resistentes a su acción que las fibras motoras, clínicamente el bloqueo motor será más tardío que el sensitivo¹⁷⁰. También influye la afinidad relativa de los anestésicos locales sobre los canales de Na⁺ y potasio (K⁺), la longitud del nervio expuesta al fármaco, su difusión o el bloqueo preferencial de receptores asociados a las sensaciones nociceptivas (como la ropivacaína con los canales de Na⁺ resistentes a la tetrodotoxina)¹⁷¹. En definitiva, son tantos los factores que influyen en el bloqueo diferencial que hacen imposible establecer postulados acerca de la dosis y el anestésico idóneos para realizar los diferentes bloqueos, dificultando además la protocolización de tratamientos para los distintos síndromes dolorosos crónicos.

1.4.3.1.2. Potencia anestésica.

La potencia se define como la cantidad de fármaco necesaria para producir un efecto de una intensidad determinada, que en el caso de los anestésicos locales será la anestesia. A mayor potencia, menor cantidad de anestésico será necesaria para conseguir un mismo efecto. El principal factor que determina la potencia de los anestésicos locales es su liposolubilidad (o hidrofobicidad). Los anestésicos más liposolubles penetran más rápido y en mayor cantidad en la membrana del nervio, uniéndose a los canales de Na⁺, que son hidrofóbicos¹⁷⁰. Aparte de la liposolubilidad, existen otros factores que también afectan a la potencia del anestésico local:

- El *pH del lugar de la inyección*: los medios ácidos disminuyen o anulan el efecto anestésico. De ahí los pobres resultados de las infiltraciones realizadas en zonas con un pH bajo, como son las infectadas.
- El *tipo de fibra nerviosa*: como ya se ha explicado en el apartado anterior, existen fibras más susceptibles al bloqueo nervioso que otras.
- La *frecuencia de la estimulación nerviosa*: los anestésicos locales tienen un mayor efecto sobre fibras estimuladas.
- Las *propiedades intrínsecas vasoconstrictoras o vasodilatadoras*: cuyo efecto es despreciable excepto en la ropivacaína (vasoconstrictor).
- La *concentración plasmática de K⁺ y Ca⁺⁺*: la hipercalcemia y la hipopotasemia antagonizan el bloqueo.

La lidocaína es un anestésico local de potencia intermedia. La bupivacaína es un anestésico local con una potencia alta y casi diez veces más hidrófobo que la lidocaína. Esta diferencia en la liposolubilidad se traduce en que la bupivacaína es 4 veces más potente que la lidocaína (tabla 5)^{170,172}. Estas relaciones ayudan a establecer dosis equipotentes entre los distintos anestésicos locales.

Tabla 5. Potencia de bloqueo de la conducción relativa in vitro y propiedades fisicoquímicas de los anestésicos locales^{170,172}.

Fármaco	Potencia de bloqueo de la conducción relativa	pK _a	Hidrofobia
De baja potencia			
Procaína	1	8,9	100
De potencia intermedia			
Mepivacaína	1,5	7,7	130
Prilocaína	1,8	8,0	129
Cloroprocaina	3	9,1	810
Lidocaína	2	7,8	366
De alta potencia			
Tetracaína	8	8,4	5822
Bupivacaína	8	8,1	3420
Etidocaína	8	7,9	7320

1.4.3.1.3. Comienzo de acción.

Aunque el comienzo de acción de un anestésico local sobre un nervio aislado (in vitro) depende únicamente de las propiedades intrínsecas de dicho anestésico, cuando se utiliza in vivo depende también de otros factores¹⁷⁰:

- La *dosis*: a mayor dosis de anestésico local mayor velocidad de comienzo de acción.

- La *concentración*: no solo importa la cantidad total de anestésico local que se administra, sino la concentración del mismo. Soluciones anestésicas más concentradas tendrán un comienzo de acción más rápido.

- La *pK_a*: cuando ésta se aproxima al pH fisiológico, existirá una mayor cantidad de moléculas de anestésico no ionizadas, aumentando así la velocidad de comienzo de acción. De este modo, al igual que sucede con la potencia anestésica, cuando se infiltra anestésico local en un medio ácido (por ejemplo en una zona infectada o necrótica) se reduce la velocidad del bloqueo.

La lidocaína es un anestésico con un rápido comienzo de acción gracias a sus propiedades intrínsecas y a su baja pK_a (tabla 5). De todos los anestésicos locales que se utilizan en la práctica clínica habitual es el que posee un comienzo más rápido, lo que favorece que siga utilizándose hoy en día en multitud de situaciones (cirugía menor, bloqueos nerviosos periféricos, anestesia tópica oftálmica, etc...). El tiempo de comienzo de acción de lidocaína depende del lugar de administración: intravascularmente empieza a los 45-90 seg¹⁷³, en el espacio epidural a los 5-15 min y cuando se realiza un bloqueo nervioso mayor a los 10-20 min¹⁷⁰.

1.4.3.1.4. Duración del efecto.

La duración del efecto depende fundamentalmente de las características de cada anestésico local, lo que permite clasificarlos en anestésicos de corta, intermedia y larga duración (tabla 6)¹⁷⁰.

Tabla 6. Clasificación de los anestésicos locales por la duración de su efecto¹⁷⁰.

Corta	Intermedia	Larga
Procaína	Lidocaína	Bupivacaína
Clorprocaína	Mepivacaína	Levobupivacaína
	Prilocaina	Ropivacaína
		Tetracaína

La vascularización de la zona en la que se infiltra el anestésico local influye de manera muy importante en la duración del efecto. A mayor vascularización, menor duración del efecto, ya que el anestésico se absorbe con mayor velocidad. Por lo tanto, la duración de la lidocaína varía dependiendo del lugar donde se administre (tabla 7)¹⁷⁰. Como ya se ha explicado con anterioridad, los anestésicos tienen propiedades intrínsecas que le permiten alterar la vascularización de la zona adyacente al lugar de la administración. A dosis muy bajas tienden a ser vasoconstrictores, pero a dosis clínicas la mayoría son vasodilatadores (a excepción de la ropivacaína). Este efecto es complejo y depende de la concentración del anestésico y del tipo de vascularización, pero la relevancia clínica es limitada. Aun así, la lidocaína es el anestésico local que produce mayor vasodilatación, y aunque su relevancia clínica es limitada, esta propiedad podría justificar parcialmente la escasa duración de su efecto.

Como se tratará en profundidad en la discusión (apartado 5), el efecto clínico de la lidocaína cuando se administra por vía IV disminuye notablemente a partir de los siete minutos, y desaparece por completo entre los 10-15 min.

Tabla 7. Duración del efecto de la lidocaína según el lugar de administración¹⁷⁰.

Lugar de administración	Duración del efecto (minutos)
Infiltración subcutánea o intradérmica	30-60
Bloqueos nerviosos mayores	120-240 (depende mucho de la vascularización lugar del bloqueo)
Anestesia raquídea	30-90
Anestesia epidural	60-120

1.4.3.1.5. Fármacos adyuvantes.

Existen varios fármacos que se utilizan habitualmente en la práctica clínica para modificar las propiedades de los anestésicos locales, sobre todo incrementando la velocidad de comienzo de acción, aumentando la duración e intensidad del efecto anestésico y reduciendo la toxicidad sistémica. Los fármacos con propiedades vasoconstrictoras, el bicarbonato sódico y la asociación con otro anestésico local poseen la capacidad de modificar las propiedades intrínsecas de estos fármacos.

- a) *Vasoconstrictores*: la adición de un vasoconstrictor a un anestésico local disminuye la cantidad que se absorbe vascularmente y enlentece ese proceso gracias a su acción local, permitiendo que en el lugar de infiltración haya más cantidad de fármaco y durante más tiempo, lo que alarga la duración del efecto y aumenta la potencia anestésica, reduciendo además la toxicidad sistémica¹⁷⁰. Aunque se ha experimentado con todo tipo de vasoconstrictores, el más utilizado como adyuvante de los anestésicos locales es la adrenalina al 1:200.000 (5 µg/ml), ya que proporciona un grado de vasoconstricción óptimo¹⁷⁴. El efecto de la adrenalina varía dependiendo del anestésico local con el que se combina y el sitio de inyección: prolonga más la duración de los anestésicos de duración corta-media y en los bloqueos periféricos sea cual sea el lugar de administración, siendo su efecto sobre los anestésicos de larga duración, sobre todo si se infiltra en el espacio epidural¹⁷⁵.
- b) *Bicarbonato sódico*: al alcalinizar el medio o la solución del anestésico local, se aumentará la proporción de moléculas no ionizadas. Teóricamente esto produciría una mayor tasa de difusión a través de la vaina y membrana nerviosas y, por lo tanto, una mayor rapidez de inicio de efecto. Sin embargo, aunque in vitro es fácilmente demostrable, existe controversia sobre su utilidad clínica^{176,177}. En el caso de que se añada bicarbonato sódico a la solución, la dosis recomendada es 1 mEq/10 mL para lidocaína y mepivacaína, y 0,1 mEq/10 ml para bupivacaína.
- c) *Combinaciones de anestésicos locales*: la mezcla de dos anestésicos locales con características distintas se utiliza habitualmente para conseguir un efecto rápido asociado a una duración prolongada, puesto que no existe en la actualidad ningún anestésico que tenga dicho perfil. De esta forma, se suele combinar la lidocaína (inicio de acción rápido pero duración corta-media) con otros anestésicos con mayor duración pero un tiempo de inicio de acción lento, como la bupivacaína o la levobupivacaína. La toxicidad de los anestésicos locales no es independiente, por lo que no se debe utilizar dosis máximas cuando se combinan dos o más anestésicos¹⁷⁸.

1.4.3.2. Antiarrítmico.

La lidocaína es también un fármaco antiarrítmico clase Ib que se ha utilizado tradicionalmente en la práctica anestésica para tratar las arritmias rápidas durante el perioperatorio. La lidocaína inhibe la entrada de Na^+ a través de los canales rápidos de la membrana celular del miocardio, aumentando el período de recuperación tras la repolarización. Este fármaco acorta el periodo refractario y la duración del potencial de acción del sistema His-Purkinje¹⁷⁹. Además, con dosis superiores es capaz incluso de inhibir el automatismo del nodo sinusal. La lidocaína es capaz de suprimir las despolarizaciones ventriculares espontáneas por inhibición de los mecanismos de reentrada, y parece actuar preferentemente sobre el tejido isquémico.

Esta acción de la lidocaína sobre las fibras musculares cardíacas hace que aumente la probabilidad de desarrollar un bloqueo aurículo-ventricular (AV) completo en pacientes susceptibles (aquellos con grados severos de cualquier tipo bloqueo). Su acción también produce bradicardia sinusal, por lo que se debe utilizar con precaución en pacientes con frecuencias cardíacas bajas. Sin embargo, la lidocaína puede aumentar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular.

1.4.4. Toxicidad.

Los anestésicos locales son fármacos potencialmente tóxicos si alcanzan niveles plasmáticos elevados. Sin embargo, si se administran en la localización anatómica correcta y con dosis adecuadas y ajustadas a las características de cada paciente, las reacciones de toxicidad se reducen al mínimo, lo que en definitiva hace que estos fármacos sean muy seguros en la práctica clínica. Además de la toxicidad sistémica, existen otras complicaciones secundarias al uso de estos fármacos, como son las reacciones alérgicas, la toxicidad tisular local y la metahemoglobinemia.

1.4.4.1. Toxicidad sistémica.

Los anestésicos locales producen reacciones tóxicas sistémicas principalmente en el sistema cardiovascular y en el sistema nervioso central (SNC). A pesar de que las propiedades intrínsecas de cada anestésico local condicionan el sistema que se ve afectado en primer lugar, por lo general el SNC es más susceptible que el sistema cardiovascular

a la acción de los anestésicos locales. Este hecho es de vital importancia, ya que la clínica neurológica aparecerá en la mayoría de los casos antes que la cardiovascular (que puede ser potencialmente letal), permitiendo interrumpir la infiltración de anestésico y tomar medidas preventivas antes de que cause un shock cardiovascular. Con la lidocaína y la mayoría de los anestésicos locales, los niveles plasmáticos para producir neurotoxicidad son inferiores a los necesarios para provocar reacciones cardiotóxicas; sin embargo, con la bupivacaína puede no suceder así, siendo las dosis neurotóxicas y cardiotóxicas muy similares¹⁸⁰.

1.4.4.1.1. Neurotoxicidad.

Los síntomas iniciales de neurotoxicidad por anestésicos locales son el vértigo y la sensación de mareo, seguidos de alteraciones visuales y auditivas (sobre todo dificultad para enfocar y acúfenos), desorientación y somnolencia¹⁷⁰. Los signos de toxicidad del SNC suelen ser estremecimientos, espasmos musculares y temblores que suelen afectar a la musculatura facial y a la distal de las extremidades. Por último, si se alcanzan concentraciones plasmáticas muy elevadas se pueden desencadenar convulsiones tónico-clónicas seguidas frecuentemente de una depresión generalizada del SNC, pudiendo incluso a provocar una parada respiratoria.

La lidocaína y otros anestésicos locales bloquean primero las vías inhibitorias del SNC, lo que hace que prevalezca la acción de las neuronas facilitadoras¹⁸¹, aunque al final se bloquean ambos tipos de neuronas. Este hecho explica que las convulsiones suelen preceder a la depresión generalizada del SNC. Sin embargo, en ocasiones, la depresión del SNC no va precedida de una fase excitatoria, sobre todo si se le ha administrado previamente fármacos depresores del SNC, como son las benzodiacepinas y la mayoría de los hipnóticos utilizados en la anestesia general.

La potencia anestésica se correlaciona directamente con la toxicidad del SNC¹⁸², pero además existen situaciones clínicas frecuentes en el perioperatorio que pueden favorecer la aparición de clínica neurológica. La neurotoxicidad aumenta especialmente en situaciones de acidosis e hipercapnia, ya que aumenta el flujo sanguíneo cerebral, el atrapamiento intracelular de las moléculas de anestésico local y las concentraciones plasmáticas del mismo debido a la disminución de su unión a proteínas¹⁸³. Las convulsiones producen hipoventilación y acidosis mixta, empeorando así aún más la

toxicidad neurológica, lo que conlleva que el paciente entre en un círculo potencialmente letal que sólo se resolverá tomando medidas de soporte ventilatorio y corrigiendo la hipercapnia y la acidosis.

1.4.4.1.2. Cardiotoxicidad.

Como se describió en el apartado 1.4.3.2., los anestésicos locales también tienen acción directa sobre los canales rápido de Na^+ de las membranas cardíacas, disminuyendo la tasa de despolarización de las fibras de Purkinje y del músculo ventricular¹⁷⁹. La consecuencia es una reducción de la duración del potencial de acción y del período refractario efectivo. Además, estos fármacos pueden deprimir la contractilidad miocárdica al alterar la entrada y salida de Ca^{++} del retículo sarcoplasmático¹⁸⁴. A todo esto hay que sumarle su capacidad para bloquear las vías eferentes simpáticas y parasimpáticas y a su acción directa sobre el sistema vascular periférico, produciendo vasodilatación en la mayoría de los casos.

La toxicidad cardíaca es el efecto secundario más grave de los anestésicos locales, porque si alcanzan concentraciones plasmáticas lo suficientemente elevadas pueden desencadenar una parada cardíaca refractaria. Este grado de cardiotoxicidad varía mucho entre los distintos anestésicos locales. La lidocaína es poco cardiotóxica en comparación con los demás anestésicos locales e incluso posee propiedades antiarrítmicas a dosis terapéuticas. En el otro extremo está la bupivacaína, que tiene potencial arritmogénico incluso con concentraciones plasmáticas bajas, pudiendo desencadenar taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y, finalmente, parada cardíaca de muy difícil tratamiento, lo que condiciona una elevada morbilidad¹⁸⁵.

En definitiva, los anestésicos locales prolongan los tiempos de conducción de diversas partes del corazón, lo que se traduce clínicamente en bradicardia sinusal. Con dosis superiores el efecto dependerá mucho de las propiedades intrínsecas de cada anestésico local, siendo mucho más seguros la lidocaína, la levobupivacaína y la ropivacaína que la bupivacaína o la etidocaína.

1.4.4.2. Reacciones alérgicas.

Las reacciones alérgicas a los anestésicos locales son muy poco frecuentes, sobre todo en los pertenecientes a la familia de las aminoamidas. Muchas veces los síntomas locales y sistémicos que experimentan los pacientes son erróneamente catalogados como reacciones alérgicas¹⁸⁶, incluyendo a los la familia de los ésteres (derivados del ácido para-aminobenzoico, que posee una alta capacidad alérgena)¹⁷⁰.

La alergia verdadera a la lidocaína es extremadamente rara y, en muchas ocasiones, se debe a los conservantes que contienen las soluciones (metilparabeno, metabisulfato o látex)^{187,188}. Aunque en la literatura existen algunos casos de shock tras el uso de lidocaína, los síntomas descritos suelen coincidir con la clínica de un episodio vasovagal¹⁸⁹⁻¹⁹¹ o de toxicidad por absorción sistémica de lidocaína, no de una reacción anafiláctica. En la actualidad no existen apenas casos confirmados de anafilaxia secundaria a la lidocaína^{192,193}. Las dermatitis alérgicas de contacto secundarias a la lidocaína parecen ser un poco más frecuentes¹⁹⁴.

1.4.4.3. Toxicidad tisular local.

Todos los anestésicos locales producen reacciones tóxicas directas en los nervios si alcanzan concentraciones intraneurales lo suficientemente elevadas¹⁷⁰. Es muy difícil producir una lesión nerviosa con las concentraciones clínicas recomendadas. Sin embargo, los nervios lesionados o patológicos (como ocurre en las enfermedades desmielinizantes) se pueden dañar irreversiblemente con una concentración anestésica no tóxica¹⁹⁵.

La lidocaína produce síntomas de toxicidad nerviosa con más frecuencia que otros anestésicos locales¹⁹⁶, y su uso por vía intratecal a concentraciones elevadas (5%) se ha asociado a síntomas radiculares transitorios y al síndrome de la cola de caballo¹⁹⁷. Incluso concentraciones de lidocaína al 1-2% se ha asociado a síntomas neurológicos transitorios cuando se utiliza en la anestesia intradural. Estos hallazgos desaconsejan el uso de la lidocaína en este tipo de anestesia.

Aunque la toxicidad tisular local es fundamentalmente nerviosa, los anestésicos locales también provocan cambios en el músculo esquelético. En este caso son los anestésicos más potentes y duraderos los que producen mayor lesión en el músculo. Estas lesiones se resuelven espontáneamente en dos semanas¹⁷⁰.

1.4.4.4. Metahemoglobinemia.

La metahemoglobinemia es la consecuencia de la oxidación del ion ferroso a ion férrico en el interior de la molécula de Hb, lo que altera su capacidad para transportar el O₂. La prilocaína es el anestésico local que más se ha asociado a esta patología¹⁹⁸, ya que su metabolismo hepático da lugar a O-toluidina, que oxida la Hb produciendo metahemoglobina. La lidocaína también es capaz de oxidar la Hb, aunque el mecanismo subyacente se desconoce. Para que se produzca metahemoglobinemia se necesitan grandes cantidades de lidocaína o una condición patológica previa que favorezca la misma. La mayoría de los casos de metahemoglobinemia secundaria a lidocaína son por el uso de dosis excesivas de crema EMLA¹⁹⁹⁻²⁰².

El primer síntoma de la metahemoglobinemia es una cianosis brusca, y si sigue formándose más metahemoglobina aparece disnea, taquicardia, confusión, irritabilidad y convulsiones. Si los niveles de metahemoglobina superan el 70% se produce la parada cardiorrespiratoria, seguida del coma y el fallecimiento del paciente²⁰³.

El tratamiento consiste en oxigenoterapia cuando los síntomas son leves y azul de metileno IV si el paciente presenta una clínica más importante. En cualquier caso hay que identificar y tratar la causa de la metahemoglobinemia (por ejemplo, deteniendo la infusión de anestésico local).

1.4.5. Dosificación. Niveles tóxicos.

Las dosis máximas recomendadas de los distintos anestésicos locales no están basadas en la evidencia científica y pocas veces tienen en cuenta el lugar y la vía de administración²⁰⁴. Cuando estas recomendaciones existen, varían mucho entre los distintos países y no suelen ni siquiera ajustarse al peso del paciente. Las dosis máximas muchas veces se establecen en base a modelos animales, ya que apenas existen estudios en humanos por el riesgo de parada cardíaca²⁰⁵ (apartado 1.4.4.1.2.). Sin embargo, estas recomendaciones parecen ser útiles, ya que la incidencia de complicaciones críticas secundarias a los distintos bloqueos neurales con anestésicos locales es 1,17/100.000, siendo la mortalidad extremadamente baja (0,023/100.000)²⁰⁶.

Como ya se ha explicado en los apartados 1.4.2. y 1.4.3., la dosis es sólo uno de los factores que influye en la concentración plasmática. Las propiedades intrínsecas del anestésico local, la vía de administración, el lugar del bloqueo o el uso de adrenalina como

coadyuvante pueden tener incluso una influencia mayor que la dosis total de fármaco administrada. La toxicidad del anestésico local depende de la concentración plasmática que se alcance; por lo tanto, una dosis teóricamente segura administrada accidentalmente por vía IV puede ser mucho más peligrosa que una dosis tóxica inyectada en una zona poco vascularizada junto a un vasoconstrictor, puesto que en el segundo caso la absorción sistémica será muy lenta y probablemente la concentración plasmática no alcance niveles tóxicos²⁰⁵.

Además de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas (como veremos a continuación en el apartado 1.4.5.1.), el estado y las condiciones basales del paciente tienen una enorme importancia en las reacciones de toxicidad, por lo que siempre se deben tener presente a la hora de administrar un anestésico local.

El rango terapéutico de la lidocaína se alcanza cuando la concentración plasmática está comprendida entre 1,5 y 5 µg/ml. Las reacciones tóxicas graves secundarias a la lidocaína son frecuentes cuando supera los 9 µg/ml^{207,208}. Si está comprendida entre 5-9 µg/ml también pueden aparecer reacciones de toxicidad, pero no son ni tan frecuentes ni tan severas^{208,209}. Niveles plasmáticos entre 4,5 y 7 µg/ml aumentan la irritabilidad cortical, y por encima de 7,5 µg/ml se han registrado crisis epilépticas de corta duración²¹⁰.

La inyección IV de un bolo de lidocaína es segura incluso en pacientes con patología cardíaca: 1 mg/kg en 60 segundos o 1,5 mg/kg en 90 segundos no producen depresión cardíaca en pacientes sensibles^{211,212}. En pacientes sanos, incluso bolos de más de 2 mg/kg no producen alteraciones hemodinámicas significativas²¹³. Los niveles plasmáticos alcanzados con esa dosis están comprendidos entre 2 y 4 µg/ml según el estudio de Boyes²¹⁴, y aunque pueden aparecer picos de concentraciones superiores a 5 µg/ml al minuto de la administración del bolo, a los tres minutos la concentración de lidocaína desciende por debajo de ese nivel²¹⁵, incluso en pacientes ancianos²¹⁶.

Sin embargo, las recomendaciones actuales pasan por ajustar las dosis teniendo presente el lugar de la inyección y las características del paciente. Se debe calcular la dosis en base al peso ideal y no al total, lo que disminuye el riesgo de sobredosificación y toxicidad^{217,218}. Además, cuando la lidocaína se utiliza por vía IV se debe administrar el bolo lentamente (a un ritmo de infusión máximo de 50 mg/min) para evitar que se alcancen picos plasmáticos tóxicos²¹⁹.

En un meta-análisis en el que se utilizaban perfusiones IVs de lidocaína con bolos iniciales de 1,5 mg/kg o superiores para tratar el dolor postoperatorio, se demostró que la mortalidad no aumentaba con respecto al grupo control y que la aparición de reacciones de toxicidad normalmente eran de tipo neurológico, siendo leves y autolimitadas²²⁰.

Como conclusión, una dosis de lidocaína IV inferior a 2 mg/kg de peso ideal es segura en pacientes sanos si se siguen las recomendaciones antes enunciadas.

1.4.5.1. Factores dependientes del paciente.

La toxicidad sistémica de los anestésicos locales no depende exclusivamente de las propiedades intrínsecas de los mismos y de la dosis administrada. Existen múltiples factores en el paciente que pueden alterar la farmacocinética de los estos fármacos. Por lo tanto, puede producirse toxicidad sistémica a pesar de que no se alcance la dosis máxima recomendada de cada anestésico local. Es muy difícil ponderar cuanto influye cada factor en la toxicidad de los anestésicos locales, así que como regla general se debe reducir la dosis del fármaco tanto como se pueda en pacientes en los que concurren determinadas situaciones clínicas²²¹.

Los factores dependientes del paciente con mayor relevancia clínica son los siguientes:

- a) *Edad*: los recién nacidos tienen concentraciones plasmáticas disminuidas de alfa-1-glucoproteína ácida (AAGP), lo que incrementa el riesgo de que aparezcan reacciones de toxicidad²²². La concentración de AAGP aumenta progresivamente hasta estabilizarse en la edad adulta; por lo tanto, aunque en todos los niños hay que reducir la dosis de anestésico local²²³, hay que ser especialmente cuidadoso en los recién nacidos y menores de 3 años.

La anatomía y funcionalidad de los nervios se deterioran con la edad, y también se disminuye el aclaramiento renal de estos fármacos²²⁴. Cuando los axones están dañados son mucho más susceptibles a la acción de los anestésicos locales²²⁵. Por lo tanto, en los pacientes ancianos se conseguirá el mismo efecto con una menor dosis que en un paciente adulto. Además, al tener reducido el aclaramiento renal, son más frecuentes las reacciones de toxicidad por la acumulación del fármaco y de sus metabolitos activos. De este modo, al igual que en los niños, en los pacientes de edad avanzada está recomendado

reducir la dosis de anestésico local²²⁶.

- b) *Embarazo*: la progesterona parece aumentar la sensibilidad de los nervios a los anestésicos locales²²⁷ y el riesgo de cardiotoxicidad²²⁸. Además, la unión del anestésico a las proteínas plasmáticas está reducida en las mujeres embarazadas²²⁹ y, al tener aumentado el gasto cardíaco, se incrementa la velocidad de absorción sistémica del fármaco²³⁰, pudiendo alcanzar niveles plasmáticos tóxicos con mayor facilidad. Consecuentemente, durante el embarazo se debe reducir la dosis de anestésico por la mayor respuesta clínica al mismo y el riesgo aumentado a reacciones de toxicidad.
- c) *Insuficiencia hepática*: la mayoría de los anestésicos se ven afectados por el mal funcionamiento del hígado, pero sólo la insuficiencia hepática severa tiene relevancia clínica. Incluso en estadios avanzados de cirrosis, el hígado es capaz de sintetizar AAGP²³¹. Aunque dosis únicas de anestésicos locales suelen ser bien toleradas por los pacientes hepatópatas²³², hay que tener precaución con las dosis repetidas y las infusiones, puesto que al tener reducido el aclaramiento y aumentado el volumen de distribución existe el riesgo de acumulación del fármaco y de sus metabolitos, pudiendo alcanzar niveles tóxicos. Asimismo, hay que tener en consideración que los pacientes con disfunción hepática frecuentemente tienen patologías cardíaca y/o renal asociadas.
- d) *Insuficiencia renal*: el aclaramiento de los anestésicos locales y sus metabolitos está disminuido con frecuencia en los pacientes nefrópatas²³², aunque existe otros estudios que afirman que el tiempo de semivida de estos fármacos no se ve afectado en los pacientes urémicos²¹³, que además tienen aumentada la concentración plasmática de AAGP²³³, que protege contra la toxicidad por anestésicos locales. Sin embargo, el mayor problema en los pacientes con insuficiencia renal es la circulación hiperdinámica²³⁴, que determina que se absorba rápidamente el anestésico infiltrado y se alcancen picos tóxicos de concentraciones plasmáticas. Por este motivo hay que tener una especial precaución en los pacientes nefrópatas avanzados, intentando reducir la dosis de anestésico en la medida que sea posible.
- e) *Insuficiencia cardíaca*: cuando se produce una insuficiencia cardíaca, se disminuye el riego sanguíneo en el hígado y los riñones, reduciéndose el

aclaramiento de los anestésicos locales²³². No afecta a todos los anestésicos por igual: mientras que el aclaramiento de la lidocaína disminuye muy significativamente, el de otros anestésicos locales con mayor unión a proteínas como la bupivacaína y ropivacaína se ve menos afectado¹⁶¹. Hay que tener también presente que al disminuir el gasto cardíaco se enlentece también la absorción sistémica de anestésico. En consecuencia, los anestésicos locales se pueden utilizar con relativa seguridad en la insuficiencia cardíaca, siendo conveniente reducir su dosis porque estos pacientes son más susceptibles a los fenómenos de neurotoxicidad y cardiotoxicidad.

- f) *Interacciones medicamentosas*: los anestésicos locales de la familia de las aminoamidas se metabolizan por el citocromo P450. Por lo tanto, cualquier fármaco que altere o sature este conjunto de enzimas pueden enlentecer el metabolismo de los anestésicos tipo aminoamidas, pudiéndose alcanzar niveles tóxicos incluso con dosis bajas. La cimetidina, el propranolol, el mexiletino, la fluvoxamina, el ciprofloxacino, la claritromicina, los derivados imidazólicos, la disopiramida y la procainamida son algunos de los fármacos^{163,235-237} que pueden interaccionar con los anestésicos aminoamidas. Por este motivo se debe evitar la administración de estos anestésicos locales en pacientes que estén en tratamiento con alguno de esos medicamentos, y en caso de que sea imprescindible, es importante reducir la dosis total de anestésico que se infiltra.

1.4.6. Utilidad de la lidocaína en las complicaciones respiratorias.

Desde hace décadas la lidocaína tiene un papel fundamental en el manejo de la vía aérea y en la prevención y tratamiento de sus complicaciones. Su efecto anestésico permite atenuar e incluso abolir los reflejos de la vía aérea en situaciones en que éstos son innecesarios y/o contraproducentes.

La lidocaína es el fármaco de elección para anestesiarse la vía aérea durante la realización de técnicas como la fibrobroncoscopia diagnóstica y en la intubación del paciente despierto²³⁸⁻²⁴¹. La lidocaína aplicada de forma tópica o mediante nebulizaciones se utiliza de manera rutinaria para disminuir el reflejo nauseoso y la tos, con el objetivo

de efectuar dichas técnicas con mayor seguridad y velocidad. Además, la lidocaína mejora la tolerancia de la fibroscopia en el paciente consciente o sedado.

La lidocaína también ha demostrado su utilidad en la prevención y tratamiento de algunas complicaciones en el paciente bajo anestesia general. Aunque existe algún trabajo discrepante²⁴², existen varios estudios e incluso un metaanálisis que demuestran que la lidocaína IV y/o tópica previene el laringoespasma en el transcurso de la anestesia general, y aunque no es el fármaco de elección para su tratamiento en ocasiones puede ser útil²⁴³⁻²⁴⁶. De hecho, existen diversas guías de manejo de la vía aérea pediátrica que recomiendan el uso de la lidocaína para este fin^{9,247,248}.

Con respecto al broncoespasmo, la utilidad de este anestésico local en su prevención y tratamiento no está comprobada, pero si ha demostrado atenuar la hiperreactividad bronquial que puede desencadenarlo^{249,250}.

1.4.6.1. La lidocaína y la tos tras la extubación.

La tos es un reflejo protector que es perjudicial durante la extubación, pudiendo asociarse a complicaciones importantes y aumentar la morbilidad perioperatoria (apartado 1.2.). Los anestésicos locales, al bloquear la transmisión nerviosa, tienen la capacidad de atenuar y abolir los reflejos nerviosos. De todos los anestésicos locales, la lidocaína ha sido la más estudiada y utilizada por presentar un mejor perfil de seguridad y un tiempo de comienzo de acción más corto que los demás. Este fármaco se ha usado desde hace varias décadas^{251,252} para reducir la incidencia de tos tras la extubación.

Aunque la evidencia existente en la bibliografía recogida se analizará con mayor profundidad en la discusión de esta tesis (apartado 5), se puede afirmar que la mayoría de los estudios muestran la efectividad de la lidocaína para prevenir e incluso tratar la tos en diferentes circunstancias y poblaciones^{38,215,216,251-262}. En estos trabajos se ha estudiado la utilidad de la lidocaína en sus distintas vías de administración aunque, como se argumentará en la discusión, la calidad y la cantidad de la evidencia no es la misma para todas ellas.

Gracias a las propiedades de la lidocaína, a lo largo de la historia se ha utilizado en diversas vías de administración y con presentaciones farmacéuticas diferentes:

- *Tópica*: en esta vía la lidocaína se instila o aplica en la zona concreta que

necesitamos anestesiarse. Cuando se utiliza la lidocaína líquida se requiere material específico para poder instilarla y, en muchas ocasiones, la visión directa de la zona que se quiere anestesiarse. Para prevenir la tos se debe anestesiarse la mucosa laríngea y traqueal²⁶⁻²⁸, pero en la mayoría de los estudios se optó por anestesiarse una de las dos zonas. La anestesia de la mucosa traqueal a través de un tubo endotraqueal específico con canal de trabajo es la vía que tiene más evidencia y mejores resultados, como veremos en la discusión. También se ha utilizado spray y gel de lidocaína para lubricar el tubo endotraqueal y así anestesiarse la zona que queda en contacto con el balón de neumotaponamiento, sin obtener buenos resultados^{263,264}.

- *Nebulizada*: consiste en administrar la lidocaína vaporizada, lo que permite que se distribuya el anestésico por toda la vía aérea. Normalmente, las nebulizaciones se realizan con el paciente despierto y colaborador, que inhala durante varios minutos vapores con lidocaína mediante una mascarilla facial. La ventaja de esta vía es que el anestésico teóricamente se distribuye uniformemente por toda la mucosa implicada en el reflejo tusígeno. Sin embargo, esta vía de administración tiene una bibliografía muy limitada con respecto a la tos²⁶⁵, probablemente porque las nebulizaciones son un proceso que retrasa el inicio de la cirugía y existen otras formas de administración más efectivas. Esto no quiere decir que no sea una vía adecuada, ya que incluso se utiliza con éxito para mejorar la tolerancia de la fibrobroncoscopia^{239,240}.
- *Introducida dentro del balón del tubo endotraqueal o intracuff*: se basa en la difusión de la lidocaína a través de la membrana del balón de neumotaponamiento²⁶⁶. Esto permite que se anestesia la mucosa que está en contacto con el balón y, consecuentemente, se atenúen los reflejos al retirar el tubo endotraqueal. A diferencia de la lubricación del tubo endotraqueal con lidocaína, el anestésico difunde progresivamente a través de la membrana del balón durante toda la cirugía. Esta vía de administración tiene bibliografía a favor^{267,268}, como se analizará en la discusión.
- *Intravenosa*: es la vía de administración más estudiada para prevenir la tos durante la anestesia general. La lidocaína se distribuye mayoritariamente por las zonas con una rica vascularización, como son las mucosas laríngea y traqueal. Además del efecto directo que la lidocaína produce sobre las

aferencias y eferencias nerviosas de las estructuras implicadas en la tos, es posible que exista también cierto efecto antitusígeno a nivel del SNC. Como se analizará en profundidad en la discusión, existe numerosa bibliografía que estudia el efecto de distintas dosis de lidocaína en diferentes cirugías y poblaciones, aunque hasta esta tesis no se realizado ningún trabajo que estudie la utilidad de este fármaco por vía IV en una población exclusivamente fumadora.

La lidocaína no solo se ha utilizado para prevenir la tos durante la intubación y, sobre todo, la extubación. En el contexto de la anestesia general ha demostrado tener también utilidad para prevenir la tos inducida por opioides^{257,258,260,261,269} (sobre todo cuando se administra fentanilo y remifentanilo), incluso en ocasiones con dosis IVs de lidocaína muy bajas (0,5 mg/kg). Además, fuera del ámbito quirúrgico, la lidocaína se está comenzando a utilizar con éxito en el tratamiento de la tos crónica²⁵³.

En conclusión, existe evidencia suficiente para afirmar que la lidocaína es útil para prevenir la tos en el contexto de una anestesia general. Sin embargo, la evidencia es limitada y contradictoria cuando se ha investigado su efectividad en los pacientes fumadores^{267,270}, realizándose ambos estudios con la lidocaína introducida dentro del balón del tubo endotraqueal, y no por vía IV.

Las consecuencias y complicaciones de la tos durante la extubación, la mayor incidencia de complicaciones respiratorias en los pacientes fumadores y la capacidad de la lidocaína para prevenir la tos en la población general son las tres premisas que nos motivaron a realizar esta investigación, cuyos resultados podrían tener importantes implicaciones clínicas y mejorar así la seguridad de la anestesia general en esta población de riesgo.

2

HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS DEL TRABAJO.

Esta tesis doctoral pretende aportar evidencia que apoye la utilización de la lidocaína administrada por vía IV para prevenir la tos postoperatoria en los pacientes fumadores, y ha sido planteada para poder responder a las siguientes preguntas:

1. La administración de lidocaína IV a dosis de 1 mg/kg según peso ideal antes de la extubación, ¿reduce la incidencia de tos en los pacientes fumadores tras proceder a la misma?
2. ¿Es capaz la lidocaína IV de reducir la gravedad de la tos, disminuyendo la incidencia de tos moderada y severa?
3. ¿Reduce la lidocaína IV la incidencia de tos durante el traslado del paciente a Reanimación? ¿Y durante la primera hora de su estancia en la misma?
4. ¿La lidocaína IV disminuye otras complicaciones respiratorias críticas tras la extubación, como la desaturación, el laringoespasmo y el broncoespasmo? ¿Y las complicaciones respiratorias durante la primera hora de estancia en Reanimación?
5. ¿Tiene este fármaco capacidad para mejorar la SatO₂ tras la extubación y en el postoperatorio inmediato?
6. ¿La administración de 1 mg/kg de lidocaína IV (según peso ideal) permite atenuar los cambios hemodinámicos que ocurren durante la extubación? ¿Tiene algún efecto sobre las constantes en el postoperatorio inmediato?
7. ¿Mejora la lidocaína la calidad subjetiva de la extubación en los pacientes fumadores? ¿Influye la presencia de tos influencia en el resultado de esta valoración?
8. ¿Disminuyen las molestias faríngeas del postoperatorio inmediato en los pacientes a los que se les administra lidocaína?
9. ¿Existe algún otro factor que influya sobre la tos tras la extubación?

10. Por último, ¿es segura la administración de lidocaína IV con esta dosificación en pacientes fumadores sin contraindicaciones?

En base a las preguntas antes formuladas, planteamos la siguiente hipótesis del estudio: “La lidocaína IV 1 mg/kg ajustada según el peso ideal administrada antes de la extubación reduce la incidencia de tos y su severidad en los pacientes fumadores y mejora la seguridad global de la educación anestésica”.

2.2. OBJETIVOS.

2.2.1. Objetivo principal.

- Evaluar si la lidocaína IV a dosis de 1 mg/kg ajustados según el peso ideal administrada antes de la extubación reduce la incidencia de tos y su severidad tras la retirada del tubo endotraqueal en los pacientes fumadores.

2.2.2. Objetivos secundarios.

- Comprobar si la lidocaína reduce la tos en el traslado del paciente a Reanimación y durante la primera hora de su estancia.
- Estudiar si la administración de este fármaco disminuye la incidencia de laringoespasma, broncoespasmo y desaturación tras la extubación, y de otras complicaciones respiratorias en Reanimación.
- Examinar si la lidocaína mejora la SatO₂ tras la extubación y en el postoperatorio inmediato.
- Comprobar la utilidad de la lidocaína para atenuar los cambios hemodinámicos que ocurren habitualmente tras la extubación.
- Evaluar si la lidocaína mejora la calidad subjetiva de la extubación, y si la tos influye negativamente en esa valoración.
- Estudiar si la lidocaína IV reduce las molestias faríngeas en el postoperatorio inmediato.
- Identificar otras variables que se asocien a la tos tras la extubación.
- Valorar la seguridad de la lidocaína IV administrada antes de la extubación.

3

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. SUJETOS DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio observacional y de cohortes, que se realizó en 106 pacientes fumadores programados para cirugía electiva bajo anestesia general (reclutados desde el 28 de mayo hasta el 4 de septiembre de 2015) en el Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL) de Cartagena, Región de Murcia. La selección de los pacientes se realizó de forma consecutiva, reclutando a aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión.

3.1.1. Criterios de inclusión y exclusión.

3.1.1.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes fumadores de 10 o más cigarros diarios programados para cirugía electiva que requieran intubación endotraqueal.
- Edad comprendida entre los 18 y 69 años inclusive.
- Riesgo anestésico ASA I-II.
- Haber leído, entendido y firmado el consentimiento informado específico de este estudio (**Anexo 1**).

3.1.1.2. Criterios de exclusión.

- Alergia o hipersensibilidad a la lidocaína o a otros anestésicos locales tipo amida.
- Interrupción del hábito tabáquico antes de la intervención quirúrgica por un tiempo superior a 24 horas.
- Riesgo anestésico ASA III-IV:
 - Antecedentes de patología cardiológica:

- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Alteraciones severas de la conducción cardíaca: enfermedad de seno, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, síndrome de Stokes-Adams y síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Fibrilación auricular.
- EPOC u otras neumopatías graves.
- SatO₂ basal de oxígeno < 90%.
- Insuficiencia renal moderada o severa.
- Insuficiencia hepática moderada o severa.
- Obesidad mórbida (IMC > 40).
- Infección de vías respiratorias en el último mes.
- Antecedente de crisis epiléptica.
- Antecedente de reflujo gastroesofágico.
- Patología asociada a hipersalivación o dificultad para deglutir.
- Antecedentes de metahemoglobinemia o condiciones que puedan favorecerla.
- Criterios clínicos o historia previa de intubación y/o ventilación difícil.
- Cirugía previa de laringe o patología de las cuerdas vocales.
- Cirugía que afecte a vía aérea inferior o cuello.
- Estar en tratamiento con alguno de los siguientes fármacos: cimetidina, propranolol, mexiletino, disopiramida o procainamida.
- Embarazo o mujer lactante.
- Alguna de las siguientes circunstancias durante el intraoperatorio:
 - Más de 2 intentos de IOT.
 - Shock hemorrágico, pérdidas sanguíneas superiores a 500 ml o hipotensión severa y refractaria durante la cirugía.
 - Bradicardia sinusal refractaria (< 50 latidos por minuto (lpm)).
 - Tos productiva con expectoración mucosa tras la extubación.

- No ajustarse al protocolo anestésico habitual descrito en el apartado 3.3.
- Negativa a dar la autorización del consentimiento informado o incapacidad para poder leerlo o entenderlo.

3.2. VARIABLES DEL ESTUDIO. DEFINICIONES.

3.2.1. Variables principales.

La variable principal del estudio fue la presencia de tos tras la extubación y la severidad de la misma.

La tos se definió como la expulsión involuntaria, súbita y ruidosa de aire de los pulmones. La severidad de la tos se midió según los criterios establecidos por la escala de Minogue³⁸:

- Leve: existencia de un episodio único de tos no mantenida (< 5 segundos).
- Moderada: existencia de más de un episodio de tos no mantenida.
- Severa: existencia de uno o más episodios de tos mantenida (> 5 segundos) y/o elevación de la cabeza para toser.

3.2.2. Variables secundarias.

En este estudio también se registraron las siguientes variables:

- La presencia o no de tos durante el traslado desde quirófano a la unidad de Reanimación.
- El número de episodios de tos durante la primera hora de su estancia en Reanimación, agrupándolos en 0 episodios, 1-2 episodios o más de 2 episodios.
- La aparición de laringoespasmo tras la extubación y su severidad. Se define laringoespasmo como la contracción mantenida de las cuerdas vocales una vez que ha desaparecido el estímulo que provoca el cierre glótico. El diagnóstico fue clínico y se clasificó según su gravedad en:
 - Incompleto: el paciente puede ventilar con dificultad, presentando estridor laríngeo.
 - Completo: incapacidad para ventilar. No hay estridor laríngeo ni murmullo vesicular.

- La aparición de broncoespasmo tras la extubación. Se define broncoespasmo como la contracción de la musculatura lisa bronquial que dificulta tanto la inspiración como la espiración. El diagnóstico fue clínico.
- La desaturación tras la extubación, definiéndose desaturación como una SatO₂ inferior al 90%.
- La calidad subjetiva de la extubación: recogida tanto por el anestesiólogo responsable del paciente como por el observador ciego, clasificándola en “Excelente”, “Buena”, “Regular” y “Mala”.
- Las variables hemodinámicas y la SatO₂: se registraron FC, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y SatO₂ de cada paciente en distintos momentos:
 - cuando se realizó la evaluación preanestésica.
 - las primeras registradas en quirófano, antes de la inducción (basales).
 - a la conclusión de la cirugía, antes de administrar la lidocaína o el placebo.
 - las primeras registradas tras la extubación.
 - al ingreso, 30 y 60 minutos de su estancia en Reanimación.

Se calculó la variabilidad de las mismas, especialmente los cambios hemodinámicos que sucedieron desde antes de administrar la lidocaína o el placebo hasta las primeras constantes tras la extubación.

- En Reanimación, la existencia de episodios de desaturación (SatO₂ < 90%), la necesidad de oxigenoterapia con Ventimask® para mantener SatO₂ > 90% y la presencia de cualquier tipo de complicación respiratoria crítica (laringoespasmo, broncoespasmo, depresión respiratoria, apnea, necesidad de reintubación, etc.).
- La aparición de efectos secundarios atribuibles a la lidocaína:
 - Reacciones alérgicas tras su administración.
 - Neurotoxicidad: mareo, visión borrosa o doble, acúfenos, desorientación, convulsiones tónico-clónicas, somnolencia y/o coma. La clínica de la toxicidad neurológica coincide en ocasiones con los efectos secundarios de los fármacos utilizados en la anestesia general, que producen depresión del SNC. La somnolencia es muy habitual durante el postoperatorio inmediato, por lo que este síntoma sólo se consideró un efecto secundario de la lidocaína si el paciente no se despertaba o era muy difícil conseguirlo

mediante estimulación (grado 3 de la escala de Berkenbosch-Tobias²⁷¹).

Los otros síntomas se consideraron efectos secundarios de la lidocaína.

- Cardiotoxicidad: diagnosticada clínicamente por la aparición de arritmias, bradicardia extrema o parada y/o hipotensión refractaria en los 20 min siguientes desde la administración de la lidocaína.
- Metahemoglobinemia.
- La presencia de dolor o molestias faríngeas en Reanimación.
- Las variables antropométricas: sexo, edad, altura, peso real, peso ideal²⁷² (calculado según el Índice de Broca: $\text{Peso Ideal} = \text{Altura en centímetro} - 100$ en hombre o 105 en mujeres) e IMC.
- El hábito tabáquico: se clasificó a los pacientes entre fumadores de menos de un paquete al día y los que fumaban uno o más.
- El tipo de intervención clasificada por especialidad quirúrgica.
- El tiempo de anestesia (desde la administración del BNM hasta la extubación del paciente), el tiempo de cirugía (desde incisión quirúrgica hasta completar el cierre quirúrgico) y el tiempo de lidocaína/suero fisiológico (SSF) hasta extubación (desde la conclusión de administración del fármaco o el placebo hasta la extubación). Si algún tiempo no siguió una distribución normal se categorizó en base a los resultados obtenidos y a la bibliografía previa²⁷³.
- El número de intentos de intubación y/o intubación difícil (escala de Cormack-Lehane superior a 2, intubación a ciegas, necesidad de fiador o dispositivos de rescate como el Airtraq®, dificultad para introducir el tubo endotraqueal, etc...).
- El mantenimiento anestésico: propofol o sevoflurano. Utilización o no de óxido nitroso (N₂O).
- La administración de fármacos opioides: fentanilo los últimos 30 minutos de cirugía, mantenimiento con remifentanilo y el uso de cloruro mórfico.
- La administración de otros fármacos como salbutamol inhalado y corticoides. En el caso del salbutamol se diferenció si la administración fue profiláctica o terapéutica (en respuesta a un evento respiratorio).

3.3. DESARROLLO DEL ESTUDIO. TÉCNICA ANESTÉSICA.

Los pacientes fueron reclutados en la consulta de preanestesia que se efectúa, por protocolo, a todos los pacientes sometidos a cualquier tipo de acto anestésico en nuestro hospital. Si el paciente estaba programado para realizarle una intervención quirúrgica bajo anestesia general (que previsiblemente requiriese intubación endotraqueal) y cumplía todos los criterios de selección (apartado 3.1.1.), se le proponía participar en este estudio. La información se le proporcionaba de forma verbal y escrita mediante la hoja de información del estudio (anexo 1), haciendo especial hincapié en que la técnica anestésica sería idéntica independientemente de su decisión, y que la administración o no de lidocaína se realizaría según la práctica clínica habitual del anestesiólogo responsable. Si el paciente aceptaba formar parte del estudio, se formalizaba mediante la firma del consentimiento informado específico (anexo 1), siendo incluido en este estudio.

El día de la intervención, el paciente ingresó en la unidad de premedicación, dónde se le monitorizó la FC, la SatO₂ (pulsioximetría) y la PANI, y se le canalizó una vía venosa periférica (18-20G) en el caso de que no tuviese un acceso venoso previo. El anestesiólogo asignado al paciente efectuó una nueva anamnesis y valoración de su estado clínico, y en base a esto y al tipo de intervención quirúrgica decidió la técnica anestésica definitiva. Si el anestesiólogo no optaba por realizarle una anestesia general con intubación endotraqueal o el paciente incumplía algún criterio de selección (haber abandonado el hábito tabáquico, tener una infección de vías respiratorias activa o reciente, etc.), era excluido del estudio. Si se cumplían todos los criterios, el investigador principal le asignaba un número de identificación individual al paciente, que era anotado en la hoja de recogida de datos específicamente diseñada para este estudio junto con las variables que se podían obtener del informe de preanestesia (anexo 2). Por último, el anestesiólogo responsable asignaba al paciente al grupo lidocaína si iba a administrar lidocaína IV antes de la extubación siguiendo su práctica clínica habitual, o al grupo referencia si no iba a utilizar este fármaco de forma profiláctica.

Todos los pacientes fueron premedicados con midazolam 1-2 mg IV y, cuando el anestesiólogo responsable lo indicó, fueron trasladados a quirófano (figura 10).

En el quirófano se realizó una monitorización estándar con pulsioximetría (SatO₂), PANI, ECG y capnografía (Aespire® S/5 GE Datex-Ohmeda) en todos los casos. Las primeras constantes antes de la inducción (basales) fueron registradas en la hoja de recogida de datos. También se monitorizó la profundidad de la hipnosis mediante entropía (GE Entropy EasyFit Sensor®).

Mientras se preoxigenaba, con una fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) 0,8 - 1 mediante mascarilla facial, se administró por vía IV atropina 0,01 mg/kg (máximo 0,5 mg) y fentanilo 1 - 2 µg/kg. Tras esperar 1-3 minutos, se realizó inducción con propofol 2 - 2,5 mg/kg en infusión lenta (o en bomba TCI con una concentración plasmática objetivo 3 - 5 µg/ml) hasta alcanzar la hipnosis (valoración clínica y entropía inferior a 60). Una vez se comprobó que se podía ventilar al paciente correctamente, se administró bromuro de rocuronio 0,6 mg/kg IV para lograr el bloqueo neuromuscular. La hora a la que se administró el BNM quedó registrada en la hoja de recogida de datos en formato hh:mm.

Tras esperar un mínimo de 90 segundos, se procedió a realizar laringoscopia directa e IOT. El calibre del tubo endotraqueal (Covidien Mallinckrodt®) fue seleccionado acorde al sexo, talla y peso, siendo el diámetro interno 6,5 - 7 mm en mujeres y 7 - 7,5 mm en hombres en todos los casos. El balón del neumotaponamiento se infló lo suficiente para sellar la vía aérea, tratando siempre de evitar presiones excesivas.

La ventilación se realizó con un volumen corriente de 8-10 ml/kg, ajustando la frecuencia respiratoria para mantener un EtCO₂ comprendido entre 30 y 43 mmHg. Tanto el flujo de gas fresco (FGF) como la FiO₂ fueron los habituales en la práctica clínica del anestesiólogo responsable.

El mantenimiento anestésico se realizó con anestesia inhalatoria con sevoflurano o intravenosa con propofol en infusión continua a elección del anestesiólogo encargado, al igual que la analgesia intraoperatoria, utilizando remifentanilo en infusión o bolos de fentanilo. Independientemente de la elección para mantener la hipnosis y la analgesia intraoperatoria, el mantenimiento se adecuó a las condiciones del paciente y a las exigencias de la cirugía, intentando que los valores de entropía estuviesen comprendidos entre 40 y 60 en todo momento. Se administraron bolos de rocuronio de 0,1 - 0,15 mg/kg

(o perfusión a 0,3 - 0,6 mg/kg/h) para mantener un bloqueo neuromuscular adecuado. Se anotó en la hoja de registro la hora de la incisión quirúrgica.

La protección gástrica se realizó con ranitidina 50 mg, y la profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios con ondansetrón 0,1 mg/kg. La analgesia postoperatoria y su dosificación dependieron del paciente y del tipo de cirugía, utilizándose uno o más de los siguientes analgésicos a las dosis habituales: metamizol, dexketoprofeno, paracetamol y cloruro mórfico.

Conforme se iba acercando el final del acto quirúrgico, se fue reduciendo paulatinamente la profundidad de la hipnosis (disminuyendo la velocidad de infusión del propofol o la concentración alveolar mínima (CAM) del sevoflurano) y el nivel de analgesia del paciente (bajando la velocidad de infusión de remifentanilo). Al finalizar la intervención quirúrgica (hora anotada en la hoja de registro), se colocó al paciente en posición de recuperación y se detuvo la infusión de propofol o el suministro de sevoflurano, interrumpiendo también la infusión de remifentanilo en el caso de que se hubiese utilizado. Acto seguido se aumentó el FGF y la FiO₂, evitando alcanzar niveles superiores a 0,9.

Antes de revertir el bloqueo neuromuscular y proceder a la educación anestésica, el anestesiólogo responsable administró lidocaína 2% IV 1 mg/kg (grupo lidocaína), calculando la dosis según su peso ideal (índice de Broca²⁷²) y diluyendo este fármaco en una jeringa con SSF (hasta completar los 10 ml), o 10 ml de SSF (grupo referencia) con objeto de mantener cegado al observador.

Con objeto de reducir el riesgo de neuro y/o cardiotoxicidad, la infusión de lidocaína (o de SSF) se realizó en 2 minutos, anotando la hora en la que se acabó de administrar el bolo IV. Acto seguido se revertió el bloqueo neuromuscular con sugammadex, ajustando la dosis al grado de bloqueo (2 mg/kg si bloqueo moderado, 4 mg/kg si bloqueo profundo). Se retiraron las secreciones de la orofaringe con una sonda, aspirándolas suavemente.

Se esperó a que el paciente se despertase, siendo el único estímulo admitido las órdenes verbales (“abra los ojos”, “saque la lengua”). Cuando el paciente reunió los criterios clínicos de extubación (movimientos intencionales, ventilación espontánea, apertura de ojos, respuesta a órdenes...) se procedió a retirar el tubo endotraqueal

suavemente (hora de extubación), proporcionando inmediatamente oxigenoterapia con mascarilla facial.

Un observador ciego (otro anestesiólogo distinto al titular del quirófano o un enfermero que desconocía si se administró lidocaína o el placebo) registró si hubo o no tos tras la extubación y la intensidad de la misma según los criterios descritos en el apartado 3.2.1. También valoró la calidad subjetiva de la extubación. Independientemente de la valoración por el observador ciego, el anestesiólogo responsable del quirófano también registró esas variables y alguna complicación del postoperatorio inmediato si las hubiese.

Cuando fue indicado por el anestesiólogo, se trasladó al paciente a la unidad de Reanimación, anotando si hubo algún episodio de tos durante el trayecto.

En Reanimación se informó al anestesiólogo responsable de la unidad y a la enfermería que el paciente estaba incluido en el estudio y al grupo al que pertenecía, por lo que el personal sabía en todo momento si se le había administrado al paciente lidocaína o placebo. Durante la primera hora de estancia en la sala se registraron el número de episodios de tos, si existieron complicaciones respiratorias críticas o efectos secundarios atribuibles a la lidocaína, y las constantes del paciente (SatO₂, PAS, PAD, FC) al ingreso, 15, 30 y 60 minutos. Transcurrida una hora, se le preguntó al paciente si tenía dolor o molestias faríngeas, momento en el cual concluyó la recogida de datos. Aunque el estudio finalizó en ese momento, se siguió a los pacientes hasta su alta hospitalaria para detectar infecciones respiratorias o neumonitis que pudieran ser secundarios a una broncoaspiración.

Al tratarse de un estudio observacional, el anestesiólogo responsable pudo optar por otras alternativas anestésicas que no se ajustarían a dicho procedimiento, en cuyo caso se excluyó al paciente del estudio por ser éste un criterio de selección diseñado para evitar posibles sesgos.

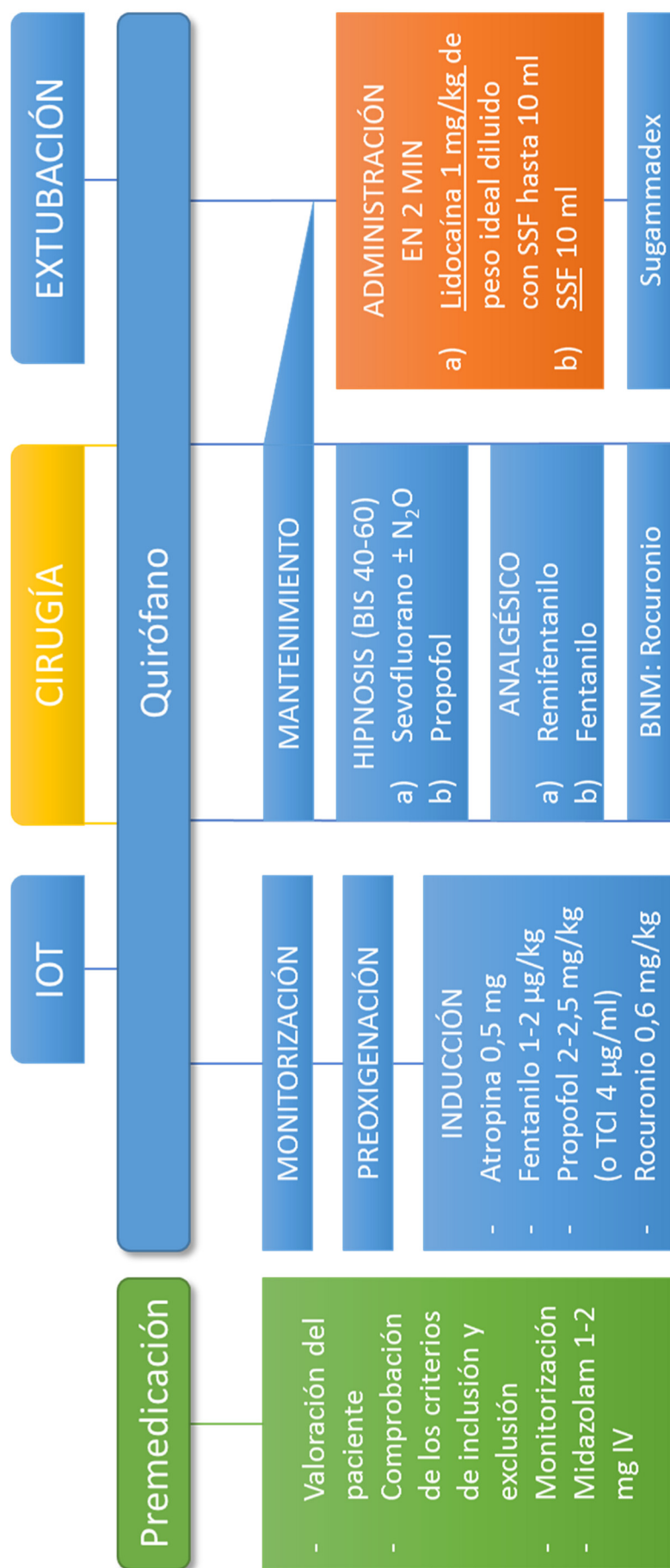


Figura 10. Esquema de la técnica anestésica y selección de grupos. mg: miligramo. IV: intravenoso. IOT: intubación orotraqueal. TCI: infusión controlada por objetivo. N₂O: óxido nítrico. BNM: bloqueo neuromuscular. ml: mililitro. kg: kilogramo. SSF: suero fisiológico.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados de las variables cualitativas se describieron como porcentajes o probabilidades y se compararon entre grupos mediante el test de Chi-Cuadrado o el test exacto de Fisher.

En el caso de variables numéricas continuas, se describieron como medias y desviación típica si seguían una distribución normal, y como mediana y rango intercuantílico si no la seguían. Para estudiar la distribución de las variables se utilizó el test de Shapiro-Wilk.

Para comparar las medias se utilizó el test de t de student y el test de ANOVA en el caso de que hubiesen más de 2 variables categóricas. En el caso de que las distribuciones no fuesen normales se aplicó la U-Mann Whitney y el test de Kruskal-Wallis.

Se presentó la odds ratio (OR) con su correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95% para el uso de lidocaína, siendo la variable dependiente la tos tras la extubación.

Aparte de la variable estudiada (lidocaína), existen otras covariables que podrían tener influencia en la tos postoperatoria (apartado 3.2.2), y por ello fueron consideradas como potenciales confusores en el modelo de regresión logística binaria. Para calcular el número de variables independientes que se podían incluir en el modelo multivariante se utilizaron los criterios de Perduzzi²⁷⁴. El número de covariables se calculó dividiendo entre 10 el número de eventos de la variable dependiente, es decir, episodios de tos tras la extubación. Se eligieron estas covariables bajo una perspectiva explicativa y se empleó como criterio la asociación con $p < 0,20$ tanto con la tos posextubación como con el uso de lidocaína, por lo que las candidatas a la inclusión fueron:

1. Aquellas que cumplieran las tres condiciones siguientes²⁷⁵:

- a) Asociación con la exposición (uso de lidocaína) y $p < 0,20$ en el análisis univariado.
- b) Asociación con el efecto (tos tras extubación) y $p < 0,20$ en el análisis

univariado.

c) No ser una variable intermedia entre ambas.

2. Aquellas que supusieran una variación del OR > 20% asociada a lidocaína con respecto a la tos tras extubación²⁷⁵.

Se estudió la calibración del modelo mediante el test de Hosmer-Lemeshow y la discriminación mediante el estadístico C. El método de manejo de las covariables fue introducir. Se consideraron que las diferencias fueron estadísticamente significativas si la $p < 0,05$. Para analizar los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 21 (IBM SPSS 21®, Chicago, Ill, USA).

3.4.1. Cálculo del tamaño muestral.

Para calcular la incidencia de tos post-extubación en pacientes fumadores se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios que registraron dicha información en esta población específica. Se seleccionaron los estudios de Hans³⁹, Navarro²⁶⁷ y Gupta²⁷⁶ porque estaba registrada la incidencia de tos en pacientes fumadores, extrayéndose únicamente los datos del grupo control, porque en los otros grupos se administraron fármacos para prevenirla. El cociente entre los pacientes fumadores que tuvieron tos tras la extubación y el total de los pacientes fumadores nos permitió calcular la incidencia de tos en esta población (tabla 8).

Asumiendo un error alfa de 5%, una potencia de 80%, una incidencia de tos post-extubación en fumadores del 56,14% (basado en los estudios de Hans et al, Navarro et al y Gupta et al) y una reducción del riesgo relativo del 50% por la administración de lidocaína, la muestra estimada para este estudio de cohortes fue de 48 pacientes de cada grupo, 96 pacientes en total.

Se aumentó un 10% el tamaño muestral de ambos grupos para compensar las posibles pérdidas, siendo la muestra de 106 pacientes en total, 53 de cada grupo.

Tabla 8. Pacientes fumadores con tos tras la extubación.

	Tos	No tos	Total
Hans et al, 2008 ³⁹	49	47	96
Navarro et al, 2012 ²⁶⁷	20	5	25
Gupta et al 2014 ²⁷⁶	27	23	50
TOTAL	96	75	171

Datos expresados como n.

3.5. IMPLICACIONES ÉTICAS.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del HGUSL (anexo 3), y ha seguido los principios éticos para las investigaciones médicas, material humano o información identificable de la Declaración de Helsinki²⁷⁷.

Además, este estudio fue valorado por el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y clasificado como “*Estudio Posautorización de Seguimiento Prospectivo (EPA-SP)*” con el código JAV-LID-2015-1 (anexo 4).

El uso de la lidocaína IV se dejó completamente a decisión de cada médico anestesiólogo y nunca condicionado por el estudio.

4

RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS.

Se reclutaron para nuestro estudio 106 pacientes en total, perteneciendo 53 a cada grupo. Tan solo dos pacientes (uno en cada grupo) se negaron a firmar el consentimiento informado específico del estudio (anexo 2). Además, otros tres pacientes (dos del grupo referencia) se descartaron por no cumplir los criterios de inclusión en el momento de la cirugía (dos por más de dos intentos de IOT y uno por shock hemorrágico durante la cirugía). Se produjo la pérdida de dos casos válidos porque no quedó registrada la variable principal del estudio. En total, se recogieron 50 casos válidos en el grupo lidocaína y 49 en el grupo referencia (figura 11).

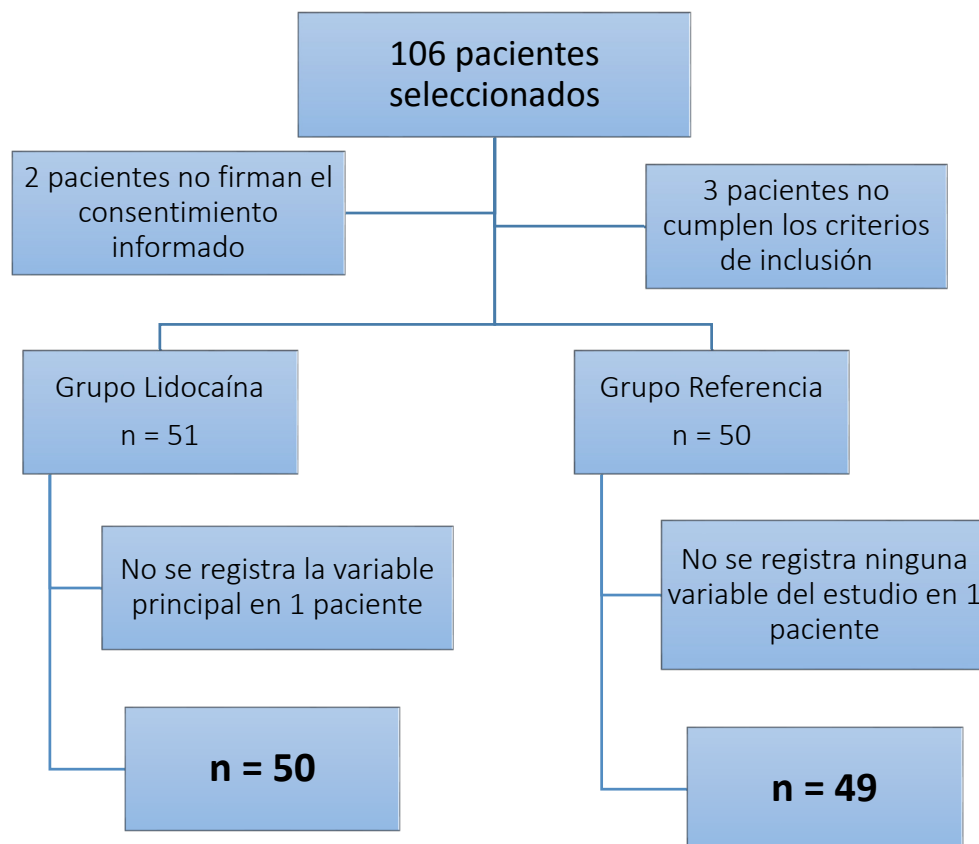


Figura 11. Árbol de selección de los pacientes.

La muestra de nuestro estudio estuvo formada por 41 hombres y 58 mujeres, siendo la edad media en el grupo lidocaína de 46,8 años y en el grupo referencia de 44,9 años. No existieron diferencias significativas en las variables demográficas entre ambos grupos. Tampoco hubieron diferencias significativas en las variables antropométricas, siendo el peso, el peso ideal, la altura y el IMC muy similares en sendos grupos (tabla 9).

Aunque en el grupo Lidocaína hubo un mayor número de pacientes con ASA II, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística. En cuanto al consumo de tabaco, tampoco existieron diferencias entre ambos grupos (tabla 9).

Por lo tanto, se consideraron a los dos grupos homogéneos con respecto a las variables demográficas y antropométricas.

Tabla 9. Características basales de la muestra: variables demográficas y antropométricas de los pacientes.

	Grupo Referencia n = 49	Grupo Lidocaína n = 50	P valor
Sexo masculino	19 (38,8)	22 (44)	0,598
Edad (años)	44,90 ± 12,97	46,76 ± 10,59	0,435
Peso (kg)	71,66 ± 14,03	73,63 ± 13,86	0,483
Peso ideal (kg)	62,57 ± 9,20	63,02 ± 10,28	0,820
Altura (m)	1,65 ± 0,07	1,66 ± 0,08	0,810
IMC (kg/m²)	26,08 ± 4,23	26,74 ± 4,77	0,471
ASA II	24 (49)	31 (62)	0,192
Tabaco ≥ 1 paq	23 (46,9)	26 (52)	0,615

Datos expresados como n (%) y media ± desviación estándar. ASA: riesgo anestésico según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología. IMC: índice de masa corporal. kg: kilogramos. m: metros. paq: paquetes de tabaco.

4.2. RESULTADOS DE LOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS.

Los pacientes se sometieron a intervenciones quirúrgicas de las especialidades de Traumatología, Otorrinolaringología, Cirugía General y Digestiva, Cirugía Plástica, Ginecología, Urología y Cirugía Maxilofacial. En la tabla 11 se detallan todos los procedimientos quirúrgicos.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la duración de los procedimientos quirúrgicos (tabla 10).

El tiempo de anestesia no siguió una distribución normal, por lo que se optó por categorizarla en una variable dicotómica basándonos en los resultados obtenidos y los estudios previos (ver apartado 3.2.2). De este modo, se crearon dos grupos dependiendo de la duración del tiempo de anestesia: inferior a 60 minutos e igual o superior a 60 minutos. El número de anestесias que duraron menos de 60 minutos fueron 10 (20,4%) en el grupo referencia y 9 (18%) en el grupo lidocaína, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,723$).

Hay que destacar que la lidocaína no prolongó el tiempo de extubación ($p = 0,615$), estando cercano en ambos grupos a los 5 minutos.

Tabla 10. Tiempo anestésico, quirúrgico y desde la lidocaína o SSF hasta extubación.

	Grupo Referencia n = 49	Grupo Lidocaína n = 50	P valor
Tiempo Anestesia (min)	121,29 ± 66,58	129,40 ± 84,75	0,601
Tiempo Cirugía (min)	97,90 ± 64,49	101,84 ± 79,79	0,789
Tiempo desde Lido/SSF hasta extubación (min)	4,79 ± 3,25	5,12 ± 3,20	0,615

Datos expresados como media ± desviación estandar. Tiempo Anestesia: desde bloqueo neuromuscular hasta extubación. Tiempo Cirugía: desde incisión quirúrgica hasta finalización del cierre quirúrgico. Lido: lidocaína. SSF: suero fisiológico. min: minutos.

Tabla 11. Intervenciones quirúrgicas de los pacientes de nuestro estudio, clasificadas según las distintas especialidades.

Especialidad	Procedimiento quirúrgico	Grupo Referencia n = 49	Grupo Lidocaína n = 50
Traumatología	Artroscopia de rodilla	2	-
	Artroscopia de hombro	1	1
	Cirugía de columna lumbar	2	4
	Osteosíntesis de miembro superior	1	-
Otorrinolaringología	Timpanoplastia	1	5
	Cirugía endoscópica nasosinusal	3	2
	Septoplastia	4	3
	Estapedectomía	1	2
Cirugía General Y Digestiva	Laparoscopia exploradora	2	-
	Herniorrafia	2	2
	Cirugía de mama	5	4
	Colecistectomía	1	6
	Laparotomía exploradora	3	2
	Hemicolectomía	1	2
Cirugía Plástica	Reconstrucción de mama	1	1
	Dermolipectomía	-	2
	Colgajo facial	-	1
Ginecología	Histerectomía	4	3
	Extirpación de quiste de ovario	4	3
	Ligadura de trompas	1	1
	Laparotomía exploradora	1	-
Urología	Prostatectomía retropúbica	1	1
	Nefrectomía laparoscópica	3	-
	Prostatectomía laparoscópica	1	1
	Pieloplastia laparoscópica	-	1
Cirugía Maxilofacial	Extirpación de quiste maxilar	3	2
	Extracción dental	1	-
	Reducción fractura malar	-	1

Datos expresados como n.

4.3. RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO ANESTÉSICO.

Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a la técnica anestésica, la dificultad de la intubación, la posición intraoperatoria y los opioides utilizados (tabla 12). Se encontraron diferencias significativas en la utilización de salbutamol durante la intervención quirúrgica (antes de la administración de la lidocaína o del SSF). En todos los casos se utilizó salbutamol inhalado de forma terapéutica (a criterio del anestesiólogo responsable) en respuesta a un evento respiratorio ocurrido en la intubación o durante la cirugía (un caso de broncoespasmo tras la intubación, seis casos de auscultación con roncus y/o sibilantes sin repercusiones en la SatO₂ y tres casos en los que la presión pico estaba elevada con auscultación no patológica). No existieron diferencias en la administración profiláctica de corticoides, aunque la p resultante fue < 0,2.

Tabla 12. Variables del procedimiento anestésico.

	Cohorte total n = 99	Grupo Referencia n = 49	Grupo Lidocaína n = 50	P valor
Decúbito prono	6 (6,1)	2 (4,1)	4 (8)	0,414
IOT difícil o 2 intentos	14 (14,1)	8 (16,3)	6 (12)	0,537
Óxido nitroso	20 (20,2)	9 (18,4)	11 (22)	0,653
Sevofluorano	35 (35,4)	17 (34,7)	18 (36)	0,892
Remifentanilo	84 (84,8)	40 (81,6)	44 (88)	0,377
Cloruro mórfico	49 (50)	27 (55,1)	22 (44,9)	0,312
Fentanilo 30 minutos antes	9 (9,2)	3 (6,1)	6 (12,2)	0,294
Corticoides	63 (63,6)	28 (57,1)	35 (70)	0,184
Salbutamol	10 (10,1)	2 (4,1)	8 (16)	0,049

Datos expresados como n (%). IOT: intubación orotraqueal.

4.4. RESULTADOS DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS.

4.4.1. Resultados de las variables principales.

En nuestro estudio 40 pacientes fumadores (40,4% del total) presentaron tos tras la extubación. De estos episodios de tos, 25 ocurrieron en el grupo referencia y 15 en el grupo lidocaína, con una incidencia de 51,02% y 30% respectivamente. En el análisis univariante, la lidocaína IV se asoció a una menor probabilidad de tos tras la extubación (OR = 0,41; IC 95% 0,18 - 0,94, $p = 0,035$), disminuyendo así un 58,8% el riesgo de tos (IC 95% 6 - 82%, $p = 0,033$) (tabla 13).

En este trabajo se recogieron otras variables que podían tener influencia sobre la tos tras la extubación en pacientes fumadores. Para poder confeccionar el modelo multivariante, se calculó la relación de dichas potenciales covariables con la tos, como se recoge en las tablas 13 y 14.

Para calcular el número de covariables que se pueden utilizar para diseñar el modelo multivariante se utilizaron los criterios de Perduzzi (apartado 3.4.). Al registrarse 40 eventos de tos, se incluyeron en nuestro modelo 4 covariables, incluida la variable principal del estudio: la administración de lidocaína IV. Las otras tres variables se seleccionaron en base a dichos criterios.

La administración de corticoides y el uso terapéutico de salbutamol inhalado fueron las únicas variables que cumplieron los tres criterios puros para ser considerados covariables: ambos se asociaron con una $p < 0,2$ a la administración de lidocaína y a la tos tras la extubación, y no son variables intermedias entre las dos. Para seleccionar la última covariable se eligió aquella que más modificó el OR en asociación con la lidocaína. En nuestro caso fue una duración de la anestesia inferior a 60 minutos (OR = 6,05; IC 95% 1,96 - 18,94, $p = 0,001$). Se utilizó la variable dicotómica en vez de la continua porque esta última no siguió una distribución normal.

Tabla 13. Regresión logística binaria no ajustada para la predicción de tos tras la extubación.

	Odds Ratio [IC 95%]	P valor
Lidocaína	0,41 [0,18 - 0,94]	0,035
Sexo masculino	1,31 [0,58 - 2,98]	0,515
ASA II	0,96 [0,43 - 2,16]	0,927
Tabaco $\geq$ 1 paq	1,22 [0,55 - 2,73]	0,622
Decúbito prono	0,72 [0,13 - 4,15]	0,716
IOT difícil o 2 intentos	0,35 [0,09 - 1,36]	0,118
Óxido nitroso	0,98 [0,36 - 2,66]	0,967
Sevofluorano	0,97 [0,42 - 2,26]	0,952
Remifentanilo	2,06 [0,61 - 7,01]	0,239
Cloruro mórfico	1,82 [0,80 - 4,14]	0,149
Fentanilo 30 min antes	0,40 [0,08 - 2,04]	0,258
Corticoides	0,54 [0,23 - 1,23]	0,141
Salbutamol	2,43 [0,64 - 9,23]	0,183
Tiempo Anestesia inferior a 60 min	6,05 [1,96 - 18,64]	0,001

ASA: riesgo anestésico según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología. IMC: índice de masa corporal. IOT: intubación orotraqueal. min: minutos. kg: kilogramos. m: metros. paq: paquetes de tabaco.

Por lo tanto, las cuatro covariables que conformaron el modelo multivariante fueron el uso de la lidocaína, la administración de corticoides, el uso terapéutico de salbutamol inhalado (es decir, tras un evento respiratorio) y un tiempo desde la administración del BNM hasta la extubación inferior a 60 minutos.

Según el modelo multivariante (tabla 15), la administración de lidocaína IV a dosis de 1 mg/kg se asoció a una menor probabilidad de tos tras la extubación en los pacientes fumadores (OR = 0,33; IC 95% 0,125-0,865, p = 0,024). Además, es la segunda variable del modelo con mayor influencia sobre la tos, con un Score Chi² 4,089 (p = 0,043).

Tabla 14. Análisis de resultados de las variables continuas con la tos tras la extubación.

	No tos n = 59	Tos n = 40	P valor
Edad (años)	46,22 ± 11,57	45,28 ± 12,26	0,698
Peso (kg)	74,19 ± 14,64	70,39 ± 12,60	0,184
Peso ideal (kg)	63,54 ± 9,82	61,70 ± 9,57	0,357
Altura (m)	1,66 ± 0,08	1,65 ± 0,07	0,347
IMC (kg/m ²)	26,75 ± 4,65	25,92 ± 4,28	0,375
Tiempo Anestesia (min)	135,98 ± 75,43	109,46 ± 75,28	0,091
Tiempo Cirugía (min)	109,03 ± 70,64	86,10 ± 73,63	0,125

Datos expresados como media ± desviación estándar. IMC: índice de masa corporal. kg: kilogramos. m: metros. paq: paquetes de tabaco. min: minutos.

Tabla 15. Regresión logística binaria ajustada para la predicción de tos tras la extubación.

	Odds Ratio [IC 95%]	P valor	Score Chi ²
Lidocaína	0,33 [0,12 - 0,86]	0,024	4,089*
Corticoides	0,64 [0,25 - 1,64]	0,352	2,473
Salbutamol	4,74 [1,01 - 22,26]	0,049	1,897
Tiempo Anestesia inferior a 60 min	6,49 [1,95 - 21,7]	0,002	11,298*
Test de Hosmer y Lemeshow: Chi ² = 1,711, p = 0,887. Estadístico C = 0,732, IC 95% 0,627-0,836.			

* p < 0,05. min: minutos.

El tiempo de anestesia inferior a 60 minutos se asoció de manera importante a la tos post-extubación (OR = 6,49; IC 95% 1,95 - 21,7, p = 0,002), siendo la variable con mayor influencia en este modelo según el Score Chi². El tratamiento de un evento respiratorio con salbutamol inhalado también se asoció a la tos tras la extubación. No se

hallaron diferencias estadísticamente significativas en la administración de corticoides (tabla 15).

Los resultados del test de Hosmer-Lemeshow sugieren que el modelo multivariable está bien calibrado, mientras que el estadístico C nos indica que las variables seleccionadas en este modelo resultan ser un test aceptable para predecir la tos en los pacientes fumadores.

En este estudio se valoró también si la lidocaína era capaz de reducir la severidad de la tos. Para calcular las diferencias en la severidad de la tos se utilizó el análisis univariado. En el grupo referencia, de los 25 eventos de tos tras la extubación que se registraron, 11 fueron de intensidad leve, 12 de intensidad moderada y 2 de intensidad severa, mientras que en el grupo lidocaína, de los 15 episodios, 10 fueron leves y 5 moderados, no siendo ninguno de intensidad severa (figura 12).

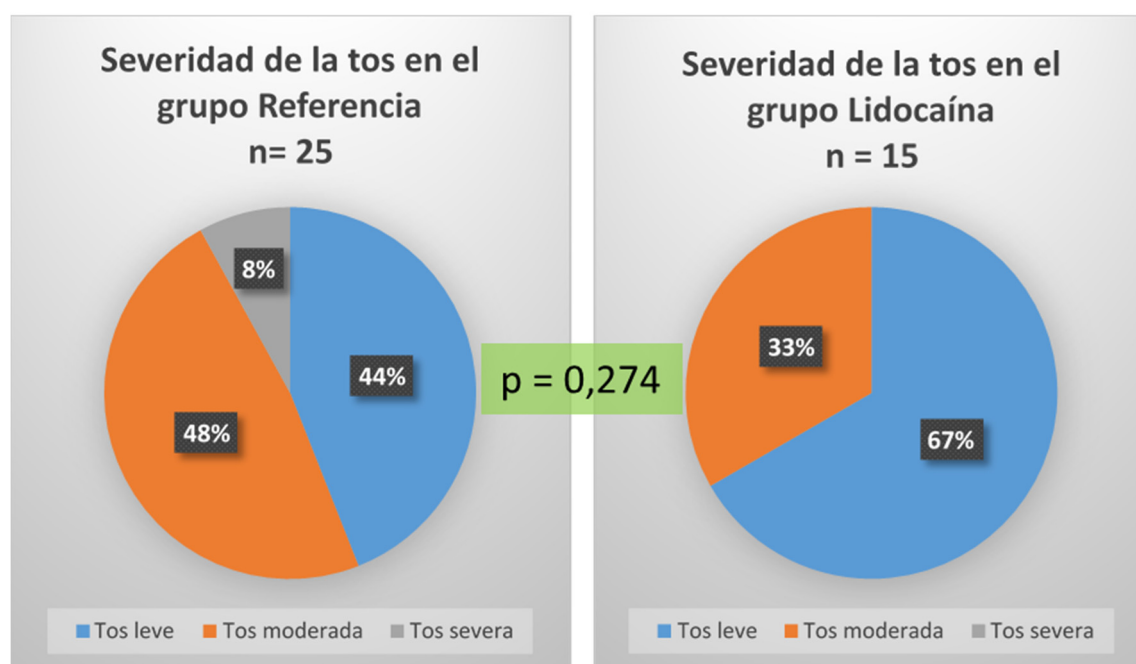


Figura 12. Severidad de la tos.

Como se puede observar en la figura 12, no existen diferencias significativas en cuanto a la severidad de la tos si nos ceñimos exclusivamente a los episodios registrados ($p = 0,274$). En la figura 13 se valoró la tos de manera global, incluyendo la ausencia de la misma ($p = 0,073$). En la figura 14 se comparó la ausencia de tos o tos leve vs. tos moderada o severa por la relevancia clínica que podría tener. El 28,6% de los pacientes

del grupo referencia tuvieron tos moderada o severa tras la extubación, mientras que sólo el 10% del grupo lidocaína tuvieron tos de esa severidad. La administración de lidocaína se asoció con una menor incidencia de tos moderada/severa (OR = 0,28; IC 95% 0,09 - 0,84, p = 0,024), lo que supone una reducción de la riesgo del 71,02% (p = 0,019).

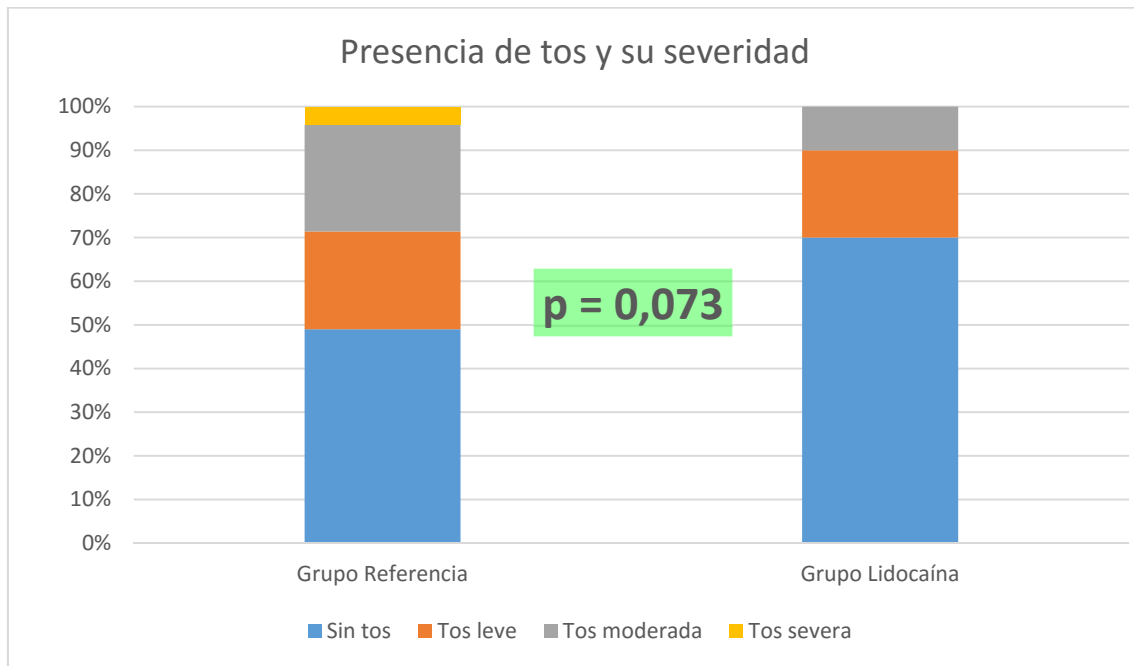


Figura 13. Presencia de tos y su severidad.

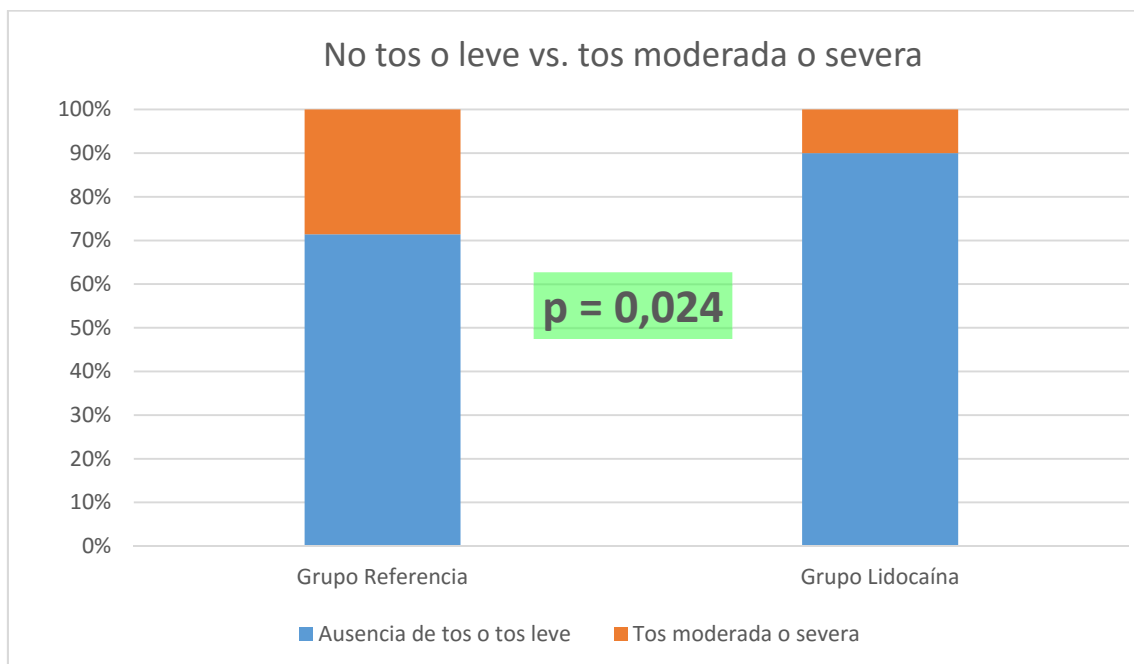


Figura 14. Ausencia de tos o tos leve vs. tos moderada o severa.

En todos los casos la valoración de la tos por parte del observador ciego coincidió con la del anestesiólogo responsable, tanto en la presencia o ausencia de tos como en la severidad de la misma ($\kappa = 1$).

4.4.2. Resultados de las variables secundarias.

En el grupo referencia existieron 11 casos registrados de tos (23,4%) durante el traslado del paciente a la unidad de Reanimación, mientras que en el grupo lidocaína no hubo ningún episodio de tos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Durante la primera hora de su estancia en Reanimación no existieron diferencias entre ambos grupos en cuanto a los episodios de tos (tabla 16).

Tabla 16. Tos durante el traslado del paciente a Reanimación y durante la primera hora de su estancia.

	Grupo Referencia	Grupo Lidocaína	P valor
Tos durante traslado	11 (23,4%)	0	< 0,001
Tos en Reanimación	5 (11,9%)	8 (16,3%)	0,548

Datos expresados como n (%).

No se encontraron diferencias en la incidencia de laringoespasmo, broncoespasmo y desaturación tras la extubación entre ambos grupos, aunque en el grupo lidocaína no se registró ninguna de estas complicaciones (tabla 17).

Tabla 17. Otras complicaciones respiratorias tras la extubación.

	Grupo Referencia n = 49	Grupo Lidocaína n = 50	P valor
Laringoespasmo*	2 (4,1%)	0	0,149
Broncoespasmo	1 (2%)	0	0,310
Desaturación	1 (2%)	0	0,310

Datos expresados como n (%). * Los 2 laringoespamos fueron incompletos.

No existieron diferencias entre grupos en la necesidad de oxigenoterapia con mascarilla facial y en los episodios de desaturación en Reanimación (tres en el grupo referencia y uno en el grupo lidocaína, $p = 0,237$). No aparecieron otras complicaciones respiratorias durante la primera hora de Reanimación en ninguno de los grupos.

La calidad subjetiva de la extubación fue mejor en el grupo lidocaína que en el grupo referencia, tanto la valorada por el anestesiólogo responsable del paciente como por el observador ciego (tabla 18, figuras 15 y 16).

Tabla 18: Calidad subjetiva de la extubación de los grupos Referencia y Lidocaína.

	Grupo Referencia	Grupo Lidocaína	P valor
Calidad según el anestesiólogo: Excelente/Buena/ Regular/Mala	23/18/7/1 (46,9/36,7/14,3/2,1)	33/17/0/0 (66/34)	0,020
Calidad según el observador ciego: Excelente/Buena/ Regular/Mala	21/17/8/3 (42,9/34,7/16,3/6,1)	33/17/0/0 (66/34)	0,003

Datos expresados como n (%).

La presencia de tos y la tos moderada o severa se asociaron a una peor valoración de la calidad de la extubación tanto por el anestesiólogo como por el observador ciego (tablas 19 y 20). Los pacientes sin tos tuvieron una valoración buena o excelente en todos los casos, independientemente del observador. Los pacientes con tos tuvieron una calidad de la extubación excelente en menos del 25% de los casos, predominando la valoración buena. Según el anestesiólogo, el 17,5% de los pacientes que tosieron tuvieron una extubación regular y un 2,5% una extubación mala, mientras que según el observador ciego fue del 20% y 7,5%, respectivamente. La valoración de la extubación es mucho peor si sólo se tiene en cuenta la tos moderada o severa (tabla 20), lo que nos indica que la gravedad de la tos influye de forma muy importante en la calidad subjetiva de la extubación.

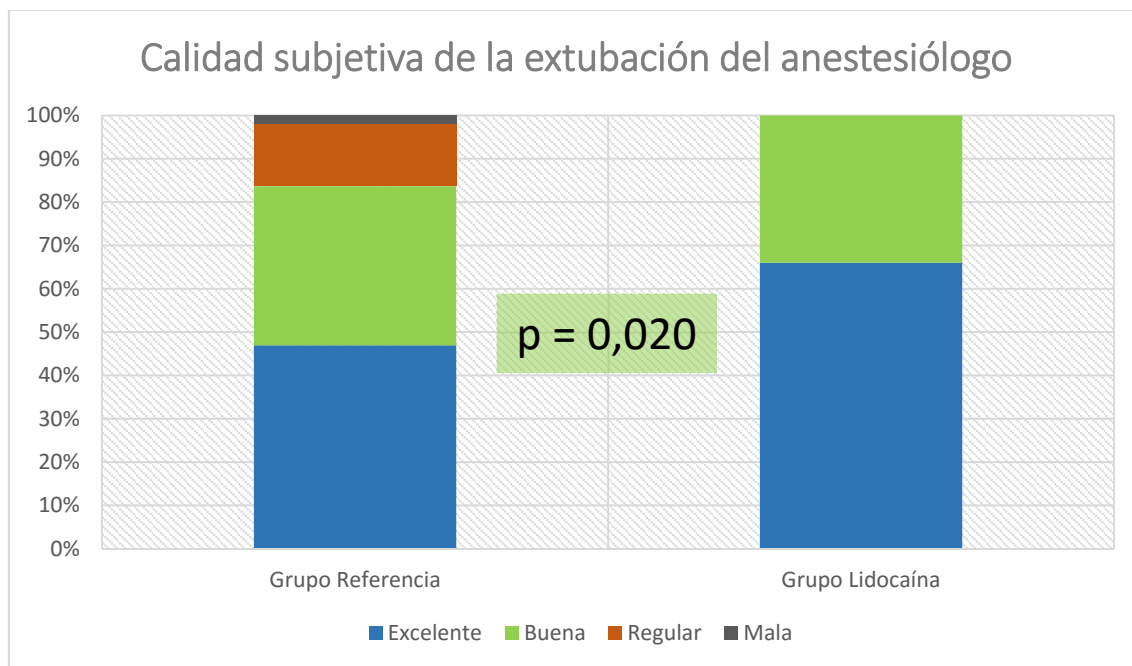


Figura 15. Calidad subjetiva de la extubación según el anestesiólogo.

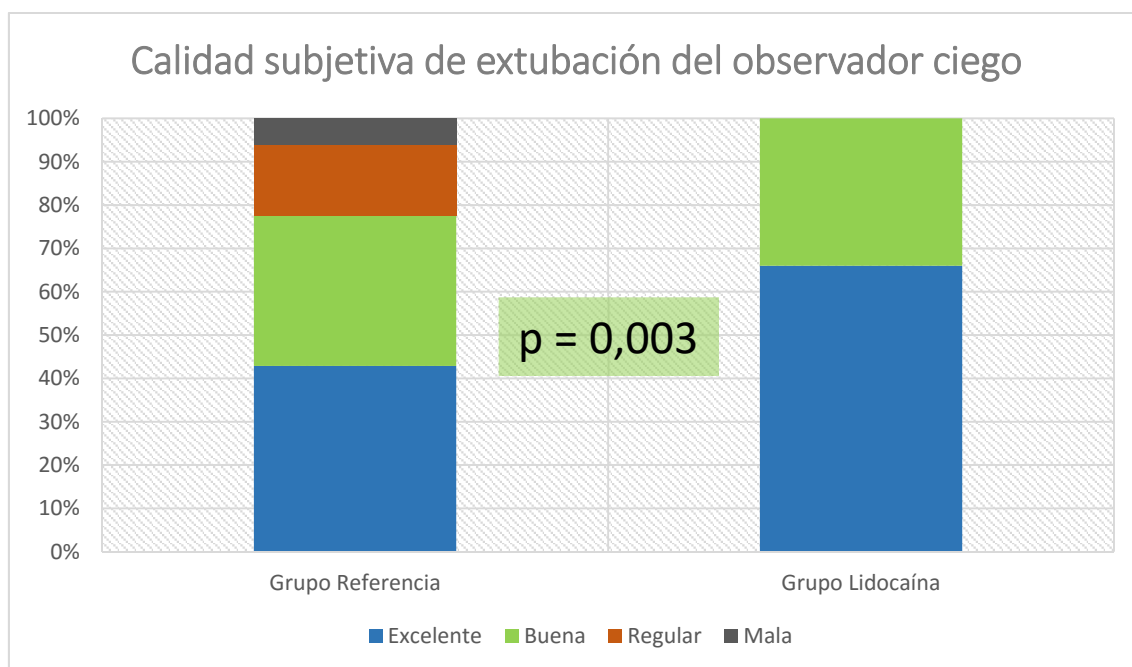


Figura 16. Calidad subjetiva de la extubación según el observador ciego.

La fuerza de la concordancia de la valoración de la calidad de la extubación entre el anestesiólogo y el observador ciego fue kappa = 0,731 ($p < 0,001$).

Tabla 19: Calidad subjetiva de la extubación de los pacientes con o sin tos.

	No tos	Tos	P valor
Calidad según el anestesiólogo: Excelente/Buena/ Regular/Mala (%)	48/11/0/0 (81,4/18,6)	8/24/7/1 (20/60/17,5/2,5)	< 0,001
Calidad según el observador ciego: Excelente/Buena/ Regular/Mala (%)	45/14/0/0 (76,3/23,7)	9/20/8/3 (22,5/50/20/7,5)	< 0,001

Datos expresados como n (%).

Tabla 20: Calidad subjetiva de la extubación de los pacientes sin tos o con tos leve y los que presentaron tos moderada o severa.

	No tos o tos leve	Tos moderada o severa	P valor
Calidad según el anestesiólogo: Excelente/Buena/ Regular/Mala (%)	55/25/0/0 (68,8/31,3)	1/10/7/1 (5,3/52,6/36,8/5,3)	< 0,001
Calidad según el observador ciego: Excelente/Buena/ Regular/Mala (%)	53/26/1/0 (66,3/32,5/1,3)	1/8/7/3 (5,3/42,1/36,8/15,8)	< 0,001

Datos expresados como n (%).

Se recogieron las variables hemodinámicas en distintos momentos del perioperatorio (figuras 18 y 19). Sólo existieron diferencias significativas entre el grupo referencia y el grupo lidocaína en la PAS previa a la administración de lidocaína/SSF (118 ± 19 y 110 ± 15 mmHg respectivamente, $p = 0,027$), la PAS inmediata tras la extubación (133 ± 24 y 124 ± 18 mmHg, $p = 0,040$), y la SatO₂ al ingreso en Reanimación, siendo $95,65 \pm 3,867$ en el grupo referencia y $97,09 \pm 2,119$ en el grupo lidocaína ($p = 0,041$).

También se analizaron y compararon entre ambos grupos las variaciones de las constantes vitales (PAS, PAD, FC y SatO₂) en cada paciente entre:

- las previas a la administración de lidocaína/SSF y las recogidas inmediatamente tras la extubación (tabla 21).
- las previas a la administración de lidocaína/SSF y las primeras recogidas en su ingreso en Reanimación (tabla 22).
- las basales y las primeras recogidas en su ingreso en Reanimación (tabla 23).

El descenso de la SatO₂ registrada al ingreso de Reanimación con respecto a la basal es significativamente menor en el grupo lidocaína (p = 0,041). Tanto en términos absolutos como en las variaciones que ocurren en un mismo individuo, la SatO₂ es mejor al ingreso en Reanimación en los pacientes a los que se administró lidocaína.

Tabla 21. Variaciones hemodinámicas y de SatO₂ entre las constantes previas a la administración de lidocaína/suero fisiológico y las inmediatas tras la extubación.

	Grupo Referencia n = 47	Grupo Lidocaína n = 48	P valor
PAS (mmHg)	+15,28 ± 20,36	+13,78 ± 16,27	0,697
PAD (mmHg)	+9,72 ± 14,34	+7,07 ± 14,74	0,380
FC (lpm)	+15,36 ± 11,11	+10,69 ± 12,37	0,057
SatO ₂ (%)	-1,222 ± 3,567	-0,875 ± 1,709	0,556

Datos expresados como media ± desviación estándar. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. FC: frecuencia cardíaca. SatO₂: saturación arterial de oxígeno. mmHg: milímetros de mercurio. lpm: latidos por minuto.

Tabla 22. Variaciones hemodinámicas y de SatO₂ entre las constantes previas a la administración de lidocaína/suero fisiológico y las primeras del ingreso en Reanimación.

	Grupo Referencia n = 39	Grupo Lidocaína n = 43	P valor
PAS (mmHg)	+10,08 ± 20,70	+12,39 ± 22,74	0,632
PAD (mmHg)	+5,00 ± 15,07	+4,00 ± 18,80	0,792
FC (lpm)	+5,79 ± 13,28	+6,60 ± 15,65	0,802
SatO ₂ (%)	-3,16 ± 4,31	-1,90 ± 2,11	0,111

Datos expresados como media ± desviación estándar. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. FC: frecuencia cardíaca. SatO₂: saturación arterial de oxígeno. mmHg: milímetros de mercurio. lpm: latidos por minuto.

Tabla 23. Variaciones hemodinámicas y de SatO₂ entre las constantes basales y las primeras del ingreso en Reanimación.

	Grupo Referencia n = 40	Grupo Lidocaína n = 45	P valor
PAS (mmHg)	-4,31 ± 22,77	-1,73 ± 18,98	0,574
PAD (mmHg)	-4,18 ± 13,33	-3,13 ± 13,37	0,721
FC (lpm)	+4,18 ± 13,68	+4,38 ± 15,05	0,950
SatO ₂ (%)	-2,80 ± 4,21	-1,16 ± 2,98	0,041

Datos expresados como media ± desviación estándar. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. FC: frecuencia cardíaca. SatO₂: saturación arterial de oxígeno. mmHg: milímetros de mercurio. lpm: latidos por minuto.

No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de molestias faríngeas a la hora de la estancia de Reanimación (p = 0,387). Ningún paciente presentó dolor faríngeo (figura 17).

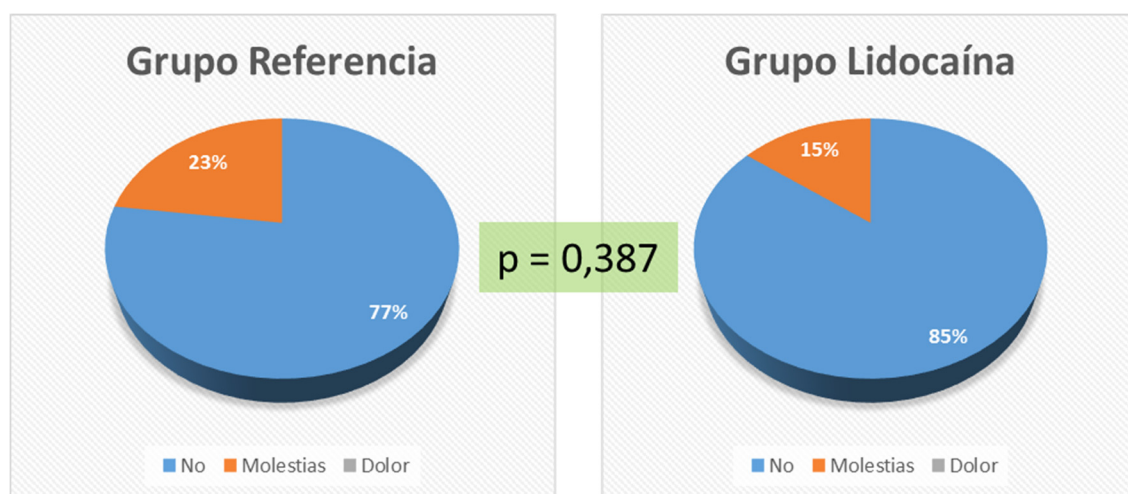


Figura 17. Presencia de molestias o dolor faríngeo a la hora de la estancia en Reanimación.

Por último, ni tras la extubación ni durante la estancia en Reanimación se registró ningún efecto secundario atribuible a la administración de lidocaína. Ningún paciente presentó clínica de broncoaspiración durante su ingreso hospitalario.

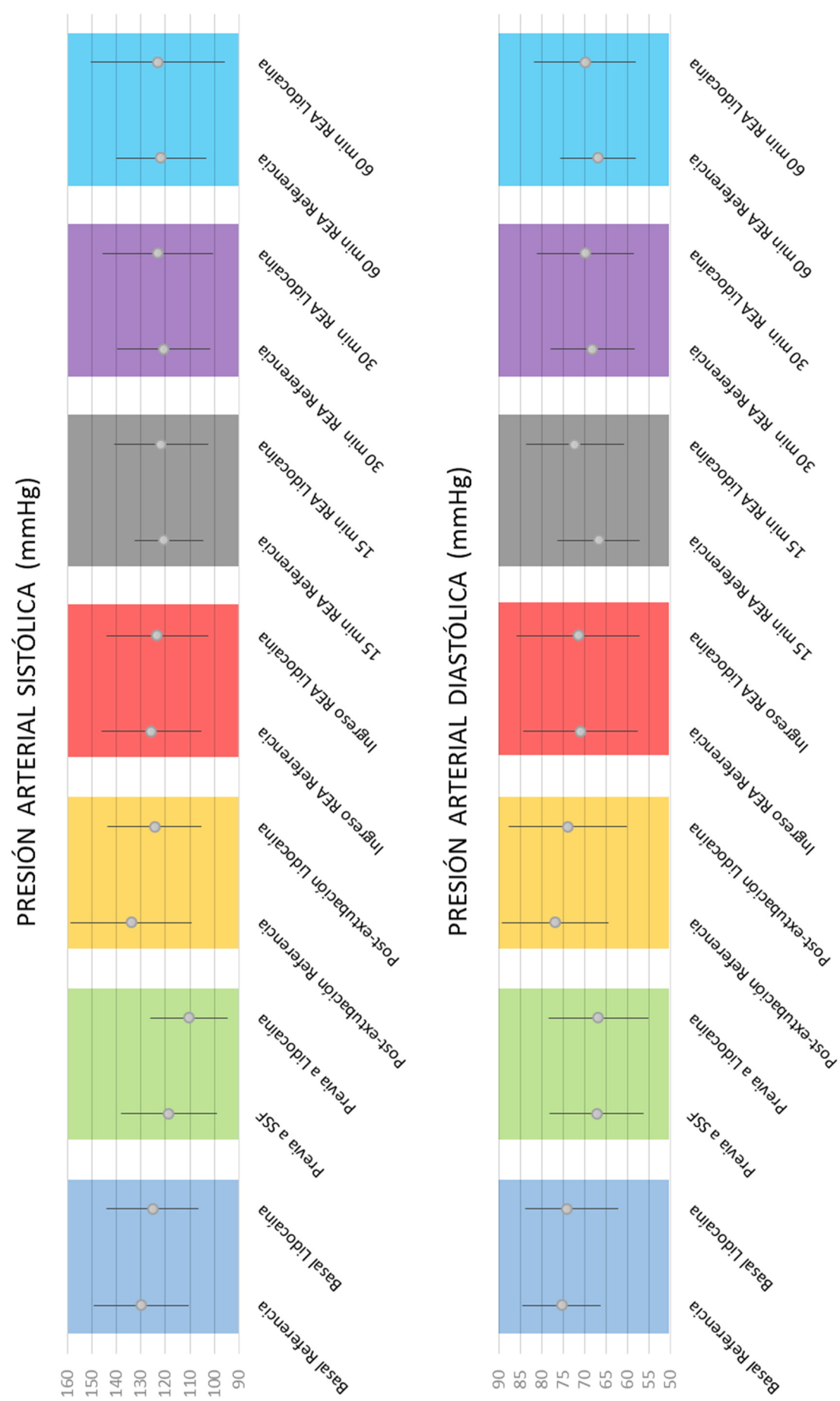


Figura 18. Presión arterial sistólica y diastólica en los momentos claves del perioperatorio. mmHg: milímetros de mercurio. SSF: suero fisiológico. REA: Reanimación. min: minutos.

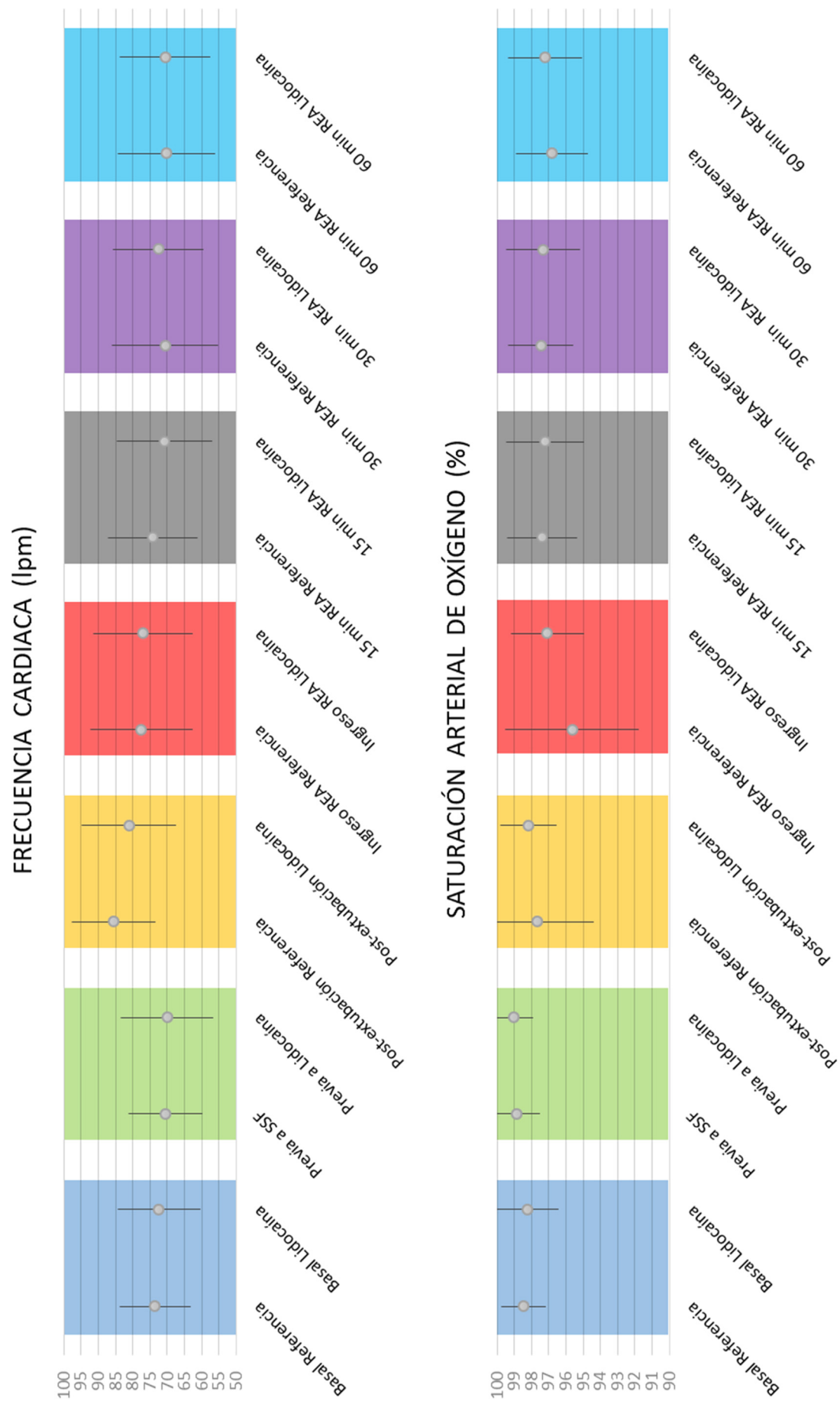


Figura 19. Frecuencia cardíaca y saturación arterial de oxígeno en los momentos claves del perioperatorio. lpm: latidos por minuto. SSF: suero fisiológico. REA: Reanimación. min: minutos.

5

DISCUSIÓN

5.1. VARIABLES PRINCIPALES.

Los resultados obtenidos en esta tesis muestran que la administración IV de lidocaína previa a la extubación es efectiva para prevenir la tos tras la retirada del tubo endotraqueal en los pacientes fumadores. Nuestros resultados manifiestan que en esta población la lidocaína IV reduce en más de la mitad tanto la incidencia de la tos tras la extubación como la de tos moderada o severa.

A pesar de que la lidocaína se utiliza desde hace décadas en la práctica clínica hospitalaria para prevenir la tos y otras complicaciones respiratorias durante la extubación, no hemos encontrado en la bibliografía ningún estudio igual a esta tesis. Los pacientes fumadores tienen un riesgo de complicaciones respiratorias superior a los no fumadores¹³⁶⁻¹³⁹. Sin embargo, aunque ésta es una población que se podría beneficiar especialmente del uso profiláctico de la lidocaína, en nuestro conocimiento sólo los trabajos de Wetzel²⁷⁰ y Navarro²⁶⁷ estudian la utilidad de este fármaco para prevenir la tos tras la extubación específicamente en los pacientes con hábito tabáquico, y en ninguno de los dos se utiliza la vía IV. De este modo, para poder comparar nuestros resultados tenemos que tomar como referencia estudios realizados en poblaciones, situaciones clínicas y vías de administración de la lidocaína diferentes a la de esta tesis.

Los resultados de los siguientes estudios son muchas veces difíciles de extrapolar y comparar con los nuestros, pero sí permiten establecer la utilidad global de la lidocaína en la prevención de la tos.

Hace más de medio siglo, en 1958, Steinhaus²⁷⁸ observó que se suprimía la tos al utilizar lidocaína IV para suplementar una anestesia general realizada con barbitúricos y N₂O. En 1963, este mismo autor realizó el primer trabajo²⁵¹ en el que se estudió la utilidad de la lidocaína IV para reducir el reflejo tusígeno, en este caso durante y tras proceder a la intubación endotraqueal. Este autor observó que cuando se administraba lidocaína la

inducción anestésica era más suave y el paciente toleraba antes y mejor el tubo endotraqueal (una vez que desaparecía el efecto bloqueante de la succinilcolina). Concluyó que la lidocaína IV era capaz de abolir el reflejo tusígeno, lo que coincide con nuestros resultados. Aunque los procedimientos anestésicos han cambiado radicalmente desde entonces y la metodología del estudio es muy limitada según los estándares actuales, Steinhaus fue el pionero en la utilización de la lidocaína para reducir la tos durante la anestesia, siendo este trabajo el precursor de todos los que vendrían después, incluida esta tesis.

En la década de los 70 se realizaron varios estudios sobre el efecto supresor de la tos de la lidocaína en pacientes sometidos a broncoscopias y broncografías bajo anestesia general. La administración IV de lidocaína resultaba útil para reducir la tos según los trabajos de Smith²⁷⁹ y Chistensen²⁸⁰, mientras que la vía tópica utilizada por Augstkalns²⁸¹ no disminuyó la incidencia de tos durante la prueba. A finales de esta década, Poulton²⁵² diseñó un experimento en voluntarios despiertos que consistió en provocarles la tos mediante aerosoles de ácido cítrico, hallando una disminución significativa del número de toses cuando se administraba 1,5 mg/kg IV de lidocaína un minuto antes de inhalar el aerosol. Aunque los procedimientos en los que se utilizó la lidocaína difieren con los de esta tesis, estos estudios muestran la utilidad de la vía IV para prevenir el reflejo tusígeno, lo que concuerda con nuestros resultados.

Bidwai²⁸² publicó en 1979 el primer trabajo en el que se estudió el efecto preventivo de la lidocaína sobre la tos tras la extubación. Aunque no fue la variable principal de este estudio aleatorizado doble ciego, midieron la tos tras la extubación en dos grupos de 40 pacientes. Al primero se le administró lidocaína IV 1 mg/kg un minuto antes de proceder a la retirada del tubo endotraqueal, mientras que al segundo se le inyectó un bolo de 3 ml de SSF. En el grupo placebo 28 de los 40 pacientes tosieron tras la extubación y/o en el postoperatorio inmediato, mientras que en el grupo lidocaína ninguno de los pacientes tuvo tos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Este trabajo muestra la utilidad de la lidocaína IV a una dosis de 1 mg/kg, por lo que sus resultados son consistentes con los nuestros. Sin embargo, en este estudio no se describe

la población de la muestra, no tiene criterios de exclusión, se desconoce si los grupos son homogéneos y no define los criterios de tos que se utilizaron. Además, es el único estudio de toda la bibliografía consultada en el que se consigue inhibir la tos tras la extubación en el 100% de los casos con una dosis de lidocaína IV de 1 mg/kg. Es posible que la administración de la lidocaína tan solo 1 minuto antes de la extubación explique en parte que sus resultados sean superiores a los nuestros y a los de otros autores. En nuestro trabajo ajustamos la dosis al peso ideal, lo que en la práctica se traduce en una administración inferior a 1 mg/kg según el peso real, por lo es probable que la dosis utilizada por ellos sea superior a la nuestra. Aun así, estas circunstancias no son suficientes para explicar la supresión de la tos en todos los pacientes con esa dosis de lidocaína, así que es posible que influyan las deficiencias metodológicas del trabajo antes expuestas, como la ausencia de definición de la variable tos.

En la década de los 80 la bibliografía relacionada con esta tesis es escasa. Gefke²⁸³ en 1983 obtuvo buenos resultados al administrar 2 mg/kg de lidocaína IV a pacientes adolescentes intervenidos de amigdalectomía, no presentando tos ninguno de ellos. Además, los pacientes del grupo lidocaína tuvieron un tiempo de extubación mayor que los del grupo placebo. Los resultados sobre el efecto antitusígeno son consistentes con los nuestros, no así la prolongación del tiempo de extubación. Esto se puede justificar porque este autor utilizó el doble de dosis de lidocaína que nosotros, teniendo más posibilidades de alcanzar niveles neurotóxicos con efecto sedantes. Tampoco define en ningún momento los criterios de extubación, por lo que pudieron existir diferencias entre grupos que expliquen esta duración superior del tiempo de extubación. Por último, la escasa muestra del estudio (10 pacientes en el grupo lidocaína y 9 en el grupo placebo) limita su relevancia.

El otro trabajo de esta década fue mucho más importante. Yukioka et al²¹⁵ en 1985 diseñaron el primer estudio de la historia que investigó la relación entre la dosis de lidocaína, los niveles plasmáticos de la misma y la supresión de la tos en la intubación. El ensayo se realizó en la población general con una edad comprendida entre 15 y 55 años, y constaba de dos experimentos:

- a) En el primero, 100 pacientes se distribuyeron en cinco grupos a los que, antes de proceder a la intubación, se les administró lidocaína IV (0,5, 1, 1,5 o 2 mg/kg) o placebo. Al minuto de inyectar el bolo, se inició la maniobra de intubación, registrándose si el paciente tosía, sin evaluar la severidad. Según los resultados obtenidos (tabla 24)²¹⁵, la lidocaína IV a dosis de 1 mg/kg o superior reduce la incidencia de tos al minuto de la administración, inhibiéndola por completo si se utiliza una dosis de 2 mg/kg.
- b) En el segundo experimento, se administró lidocaína 2 mg/kg IV a 100 pacientes y se agruparon según el tiempo que se esperó hasta proceder con la maniobra de intubación: 1, 3, 5, 7, 10 y 15 minutos. Además, a cuatro pacientes de cada grupo se les midieron los niveles plasmáticos de lidocaína cuando se comenzó a intubar. Los resultados observados (tabla 25)²¹⁵ muestran que existe una disminución significativa de la tos con respecto al grupo placebo (67%) hasta los 5 minutos, y que a partir de los 7 minutos el efecto de la lidocaína sobre la tos comienza a ser limitado. Al igual que en el primer experimento, ningún paciente tosió al minuto de la administración de la lidocaína. Con respecto a la concentración plasmática de este fármaco, la media en los pacientes que no tosieron fue superior ($3,95 \pm 1,76 \mu\text{g/ml}$) que la de los pacientes que tosieron ($2,3 \pm 0,56 \mu\text{g/ml}$) ($p < 0.01$). En ningún paciente de este estudio aparecieron efectos secundarios importantes por la lidocaína.

Los resultados del estudio de Yukioka respaldan la dosis de lidocaína seleccionada para la realización de esta tesis (que es la que se utiliza habitualmente en nuestra práctica clínica diaria) pero, a diferencia de este trabajo, nosotros utilizamos 1 mg/kg ajustado al peso ideal (sin sobrepasar en ningún caso el peso real), siguiendo las recomendaciones de Lotia²¹⁷ y Williams²¹⁸. De esta forma se evita la sobredosificación y el riesgo de toxicidad en pacientes obesos. El peso medio de los pacientes de Yukioka fue 53 kg (bajo para una población adulta), lo que seguramente implique poca incidencia de obesidad en la muestra de su estudio. Así que, muy probablemente, las dosis utilizadas en su estudio fueron muy similares a las ajustadas según peso ideal, lo que podría permitir comparar sus resultados con los nuestros. La reducción de la incidencia de tos cuando se administró lidocaína 1 mg/kg IV con respecto al placebo fue del 57,2%, muy similar a la obtenida en nuestro estudio.

Tabla 24: Incidencia de tos según la dosis administrada²¹⁵.

Incidencia de tos	
Placebo	70
Lidocaína 0,5 mg/kg	65
Lidocaína 1 mg/kg	30
Lidocaína 1,5 mg/kg	20
Lidocaína 2 mg/kg	0

Datos como %. mg: miligramo. kg: kilogramo. Tabla de Yukioka et al²¹⁵.

Tabla 25: Incidencia de tos según el tiempo desde que se administró la lidocaína y su concentración plasmática²¹⁵.

Tiempo desde la administración de lidocaína hasta inicio de intubación	Incidencia de tos (%)	Concentración plasmática de lidocaína (µg/ml)
1 minuto	0	6,24 ± 1,51
3 minutos	13	3,65 ± 1,12
5 minutos	13	3,11 ± 0,52
7 minutos	33	2,99 ± 0,49
10 minutos	53	2,18 ± 0,78
15 minutos	53	1,81 ± 0,63

Datos como % y media ± desviación estándar. µg: microgramo. ml: mililitro. Tabla de Yukioka et al²¹⁵.

Hay que tener presente que el estudio de Yukioka no mide la tos en las mismas circunstancias que en el nuestro, pero sí permite establecer la mínima dosis de lidocaína necesaria para reducir la tos. También avala la seguridad de la dosis utilizada en nuestro trabajo, como se discutirá más adelante. Otra de las conclusiones de este ensayo es que a partir de los 7 minutos de administrar la lidocaína empieza a desaparecer su efecto antitusígeno. Sin embargo, durante el traslado a Reanimación, que se realizó en todos los casos superando los 7 minutos tras la administración de la lidocaína, tosieron 11 pacientes

del grupo referencia mientras que no tosió ningún paciente del grupo lidocaína ($p < 0,0001$). Durante la primera hora de la estancia en Reanimación no existieron diferencias entre grupos. Aunque en nuestro trabajo el efecto antitusígeno de la lidocaína parece superar los 7 minutos, este efecto desaparece poco tiempo después. Independientemente de si el efecto dura 7 minutos o se prolonga unos minutos más en el tiempo, el estudio de Yukioka demuestra que los niveles plasmáticos de lidocaína disminuyen rápidamente tras alcanzar su pico máximo y, con ellos, su efecto sobre el reflejo tusígeno.

La conclusión del estudio Yukioka es que el efecto antitusígeno de la lidocaína es directamente proporcional a la dosis y a la concentración plasmática alcanzada e inversamente proporcional al tiempo desde su administración IV. En lo relativo a nuestro trabajo, Yukioka demuestra en la población general que 1 mg/kg de lidocaína IV reduce a más de la mitad la incidencia de tos, lo que coincide con los resultados obtenidos en esta tesis en una población fumadora.

Nishino²⁸⁴ en 1990 siguió la línea de investigación de Yukioka²¹⁵ y realizó un experimento en el que se estimulaban los distintos reflejos respiratorios (incluido el reflejo tusígeno) y se calculaba la concentración plasmática de lidocaína necesaria para suprimirlos. Seleccionaron una muestra de 10 mujeres con edades comprendidas entre los 40-46 años y, tras inducir la anestesia general e intubarlas, esperaron a que recuperasen la respiración espontánea. En ese momento instilaron 0,5 ml de agua destilada en la carina mediante un catéter y observaron las distintas respuestas, consistentes en espiración, apnea, tos y jadeo espasmódico. Se realizaron varias estimulaciones en cada paciente, y se comprobó que las respuestas se mantenían constantes. Tras esta calibración de la respuesta individual, se administró lidocaína 1,5 mg/kg IV y se repitió el estímulo en varias ocasiones hasta los 15 minutos. Los resultados mostraron que esa dosis de lidocaína suprimía todos los reflejos excepto la apnea, y que tanto la tos como los otros se empezaron a recobrar a partir de los 8 minutos. Entre los 11 y los 15 minutos, todos los reflejos se recuperaron al mismo nivel que antes de administrar la lidocaína. Estos resultados son consistentes con los nuestros, ya que el reflejo tusígeno no se recupera por completo hasta los 11-15 minutos, lo que daría margen suficiente de tiempo para justificar la ausencia de tos durante el traslado del paciente a Reanimación en los pacientes del

grupo lidocaína de nuestro estudio. Nishino también midió la concentración plasmática necesaria para suprimir el reflejo tusígeno, no registrándose tos cuando era superior a 2,3 µg/ml (un valor inferior al obtenido en el estudio de Yukioka²¹⁵).

Yukioka²¹⁶ en 1993 realizó un estudio con una metodología idéntica a su trabajo anterior²¹⁵, pero esta vez en una población con edad comprendida entre los 60 y 82 años. Los resultados fueron muy similares a los obtenidos en su anterior estudio, pero para prevenir la tos en estos pacientes se necesitó una dosis de lidocaína y una concentración plasmática superiores a las requeridas en una población más joven. Este estudio vuelve a demostrar la utilidad de la lidocaína IV, en esta ocasión en pacientes ancianos, lo que apoya los resultados de esta tesis. En nuestros resultados la edad no fue una variable que modificase la tos de manera significativa ni observamos esa resistencia al efecto antitusígeno de la lidocaína, probablemente motivado porque establecimos el límite en los 69 años y por la escasa muestra con edades comprendidas entre los 60 y 69 años.

Gonzalez et al²⁸⁵ en 1995 estudiaron la utilidad de la instilación de 100 mg de lidocaína directamente en la tráquea mediante un tubo endotraqueal diseñado con ese fin, y lo compararon con la administración IV de esa misma cantidad de anestésico y con un grupo control. En este estudio, la vía intratraqueal redujo de forma significativa el número de toses (variable principal) tras la extubación con respecto al resto de los grupos. La lidocaína IV, además de no reducir de forma significativa el número de toses con respecto al grupo control, prolongó el tiempo de extubación en comparación con los otros dos grupos. Sus resultados no coinciden con los de esta tesis, sobre todo teniendo presente que la muestra seleccionada en su estudio era fumadora en un alto porcentaje (72% en el grupo lidocaína IV). Esta discrepancia probablemente sea debida a que el tiempo medio hasta la extubación tras la administración de lidocaína IV fue de $12,2 \pm 1,2$ min. Según los estudios previos^{215,216,284}, el efecto antitusígeno de la lidocaína IV desaparece por completo entre 11-15 minutos. Esto sugiere que, en el momento de su extubación, los pacientes del grupo lidocaína IV tenían el reflejo tusígeno teóricamente recuperado. El propio autor apunta a este hecho como la causa de que no observasen ese efecto antitusígeno, pero sugiere que es consecuencia de la sedación y prolongación del tiempo

de extubación secundarios a la lidocaína IV. Éste es el segundo punto discrepante con nuestro estudio, y creemos que puede deberse a varias deficiencias metodológicas:

- La dosis de lidocaína no se ajustó según peso ni tampoco se conoce el peso medio de cada grupo, por lo que es posible que se le haya administrado más dosis de lidocaína en relación al peso en uno de los grupos. El efecto antitusígeno y las reacciones de toxicidad, entre ellas la sedación, se relacionan con la concentración plasmática de la lidocaína, y ésta es directamente proporcional a la dosis administrada. En este caso, 100 mg podría corresponder a una dosis ajustada al peso comprendida entre 1,5-2 mg/kg, lo que sí se podría asociar a un mayor riesgo de sedación y un retraso en el despertar. En nuestro trabajo, con una dosis de 1 mg/kg no se prolongó el tiempo de extubación con respecto al grupo referencia.
- La edad de los grupos a los que se administró lidocaína fue significativamente superior a la del grupo control. Tanto la CAM del isoflurano²⁸⁶ como la dosis de fentanilo^{287,288} deben de reducirse con la edad para mantener un mismo nivel de sedación. En este estudio la técnica anestésica no se ajustó a la edad, lo que también pudo influir en un retraso en el tiempo de extubación.
- El tiempo de extubación depende del tiempo del recobro de la función neuromuscular tras la administración de neostigmina. Se desconoce si en uno de los grupos fue significativamente superior, lo que podría influir de manera importante en el tiempo hasta la extubación.

Existen otros estudios^{256,267}, incluida esta tesis, que concluyen que la lidocaína IV a dosis de 1 mg/kg (o incluso superior) no prolonga el tiempo de despertar. Sólo el trabajo realizado por Gefke²⁸³ sobre una muestra limitada apoya los resultados de Gonzalez²⁸⁵. Por lo tanto, la principal conclusión que podemos sacar de este estudio es confirmar la limitada o incluso nula acción antitusígena de la lidocaína IV a partir de los 11 minutos de su administración, hecho que coincide con el resto de la evidencia científica^{215,284}.

En 1997 Caranza²⁶⁵ evaluó la utilidad de la lidocaína nebulizada previa a la inducción en pacientes fumadores. En este estudio se midieron los eventos respiratorios adversos de la inducción (tos, inspiración mantenida y laringoespasma). Aunque ninguna

de estas complicaciones disminuyó de forma significativa en el grupo de la lidocaína, los autores sugieren que es por falta de potencia estadística del estudio. Sin embargo, si se valoran en conjunto, hubo una incidencia de complicaciones respiratorias del 32,43% en el grupo control y del 13,16% en el grupo lidocaína ($p < 0,05$). Según estos resultados, la lidocaína nebulizada reduce un 59,42% la incidencia de complicaciones en la inducción anestésica de pacientes fumadores. Aunque no se estudió lo mismo ni se utilizó la misma vía de administración, estos resultados se asemejan mucho a los obtenidos en esta tesis.

Fagan²⁶⁸, basándose en un trabajo previo de Sconzo²⁶⁶ que calculaba la difusión del anestésico local a través del balón del tubo endotraqueal, estudió en el año 2000 la utilidad clínica de la lidocaína introducida dentro de dicho balón. El experimento se realizó sobre la población general (incluyendo fumadores), pero aunque los resultados mostraron una disminución de la tos tras la extubación, éstos no fueron significativos (a excepción de la tos entre los 4 y 8 minutos), probablemente por el escaso tamaño muestral. Tampoco encontraron diferencias acerca de la aparición de otras complicaciones en comparación con los dos grupos placebo (aire y SSF). Las limitaciones del estudio y la distinta vía de administración hace difícil compararlo con esta tesis, pero creemos importante destacar este trabajo por ser el primero que utiliza la lidocaína dentro del tubo endotraqueal para prevenir complicaciones tras la extubación.

Diachun²⁸⁹ comprobó en 2001 la utilidad de la lidocaína intratraqueal para prevenir la tos tras la extubación en la población general. Lo más interesante de este estudio es que midió las concentraciones plasmáticas en el momento de la extubación tras la administración de 2 mg/kg por dicha vía. La media de la concentración plasmática de lidocaína fue de 0,43 µg/ml, y el pico máximo alcanzado fue de 1,63 µg/ml, valores que se alejan de los mínimos con capacidad de suprimir la tos. Concluyó que el efecto antitusígeno solamente se debe a la anestesia tópica de la mucosa traqueal. Sin embargo, a pesar de que existen estudios posteriores a favor de la utilidad de la lidocaína intratraqueal, también hay otros que cuestionan la utilidad de esta vía, como el realizado por Soltani²⁶³ en 2002.

Este autor comparó la utilidad de las distintas vías de administración de la

lidocaína para prevenir la tos tras la extubación. En este estudio aleatorizado doble ciego realizado en más de 200 pacientes intervenidos de cataratas, sólo la vía IV y la lidocaína introducida en el balón disminuyeron la tos, mientras que la administración intratraqueal y la lubricación del tubo con lidocaína en spray o gel no la redujeron en comparación con el placebo. Estos resultados son consistentes con los nuestros, y ponen en cuestión las vías de administración tópicas al principio de la cirugía por la corta duración del efecto de la lidocaína, hecho apoyado por Sumathi²⁶⁴ en 2008, que comprobó que la lubricación del tubo endotraqueal con gel de lidocaína no tiene efecto sobre la tos durante la estancia de los pacientes en Reanimación.

Los resultados de Diachun²⁸⁹ tampoco mostraron la utilidad de la vía de administración intratraqueal, probablemente porque la mucosa laríngea, que es una zona especialmente reflexógena, no se anestesia durante este procedimiento, aunque otros estudios discrepan con estos resultados^{254,285}. La lidocaína IV y la introducida dentro del balón del tubo endotraqueal sí muestran capacidad para anestesiarse la laringe, lo que apoya los resultados obtenidos por Soltani²⁶³ y los nuestros.

Jee²⁵⁴ en 2003 comparó la administración intratraqueal de lidocaína con la IV en pacientes predominantemente no fumadores, con resultados favorables a la primera. La interpretación que los autores hacen de estos resultados parece cuestionable en lo referente a la tos, ya que contabilizan como episodios de tos los movimientos violentos y las espiraciones mantenidas que aparecieron en 5 minutos previos a la extubación. Aunque tanto los movimientos violentos como las espiraciones forzadas antes de la retirada del tubo endotraqueal pueden tener las mismas complicaciones que la tos (aumento de la presión intracraneal, de la presión arterial, dehiscencia de suturas, etc...), en la práctica clínica no se debe mantener 5 minutos a los pacientes en esa situación, ya que aumenta la morbilidad. El procedimiento anestésico detallado en metodología nos parece difícil de aplicar en igualdad de condiciones a todos los pacientes, ya que presupone cual va a ser el momento del despertar y el de la extubación, y no mide el tiempo desde la administración de lidocaína hasta que se retira el tubo endotraqueal, lo que puede ser causa de sesgos. Aunque los resultados de este estudio son favorables a la lidocaína intratraqueal, cuando sólo compara la tos tras la extubación no aparecen

diferencias significativas entre ambas formas de administrar la lidocaína, lo que apoya que la vía de administración seleccionada en esta tesis es, al menos, tan efectiva como la vía intratraqueal.

Minogue³⁸ en 2004 comprobó que 160 mg de lidocaína al 4% instilada en las paredes laríngeas y traqueales antes de la intubación reducía la tos tras la extubación en cirugías de menos de dos horas de duración. Aparte de la importancia de los resultados obtenidos, la relevancia de este estudio es que, por primera vez, se categoriza de una forma coherente la gravedad de la tos. De esta forma, Minogue clasifica como tos leve un único episodio de tos no sostenida (menor de 5 segundos), moderada cuando presenta más de un episodio de tos no sostenida y severa cuando aparece tos durante más de 5 segundos. La clasificación de la tos de esta tesis se basa en estos criterios, ya que es más fácil de medir que el número de toses u otras clasificaciones que utilizaban en los estudios previos y, sobre todo, se relaciona mejor con la severidad de la tos que unos criterios puramente cuantitativos.

Zamora Lozano²⁵⁵ en 2007 realizó un nuevo estudio sobre la utilidad de la lidocaína IV para reducir la tos, en esta ocasión administrándola antes de proceder con la intubación endotraqueal. Comparó esta vía de administración con un placebo en una pequeña muestra de pacientes fumadores (8 en cada grupo), obteniendo una incidencia de tos del 100% en el grupo placebo y un 37,5% en el grupo lidocaína IV, siendo este último resultado cercano al 30% obtenido en esta tesis. Sin embargo, aunque constataron que el efecto antitusígeno de la lidocaína IV disminuía cuando las cirugías tenían una duración superior a los 80 minutos, según los trabajos previos tampoco debería haber tenido efecto alguno tras 10-15 minutos de su administración^{215,216,284}. En la discusión ni plantean hipótesis ni explican posibles causas de esta importante discrepancia con la bibliografía previa, lo que nos invita a ser cautelosos al valorar las conclusiones de este trabajo.

En 2008 se realizó el primer trabajo de investigación que estudió la utilidad de la lidocaína en una población exclusivamente fumadora, aunque con una vía de administración diferente a la utilizada en esta tesis. Wetzel et al²⁷⁰ estudiaron la

efectividad de la lidocaína introducida en el balón del tubo endotraqueal para reducir la tos tras la extubación en pacientes fumadores intervenidos en cirugías de ≤ 90 minutos. En este ensayo, aleatorizado y doble ciego, se introdujeron 5 ml de lidocaína al 4% en el balón en un grupo y 5 ml de SSF en el otro. La variable recogida en el estudio fue el número de toses tras la extubación, no existiendo diferencias entre ambos grupos ($12,8 \pm 3,0$ en el grupo control y $11,8 \pm 3,9$ en el grupo lidocaína, $p = 0,8$). Estos resultados difieren de los nuestros, y aunque la vía es de administración de la lidocaína es distinta a la de esta tesis, existen además ciertas limitaciones que nos permiten cuestionar este trabajo. El tamaño muestral necesario para el estudio era de 60 pacientes y sólo pudieron recoger 38 casos. Como los propios autores indican esta pérdida de casos pudo comprometer la potencia del estudio y, por lo tanto, los resultados del mismo. Además, no describieron el tipo de cirugía ni si ésta afectaba a la vía aérea. Tampoco reflejaron otros factores que podrían tener relevancia: la dificultad en la vía aérea, el mayor o menos consumo de tabaco, las variables antropométricas, el momento de administración del fentanilo o el uso de otros fármacos como los corticoides. En definitiva, es un estudio de potencia limitada y con riesgo de sesgos, lo que podría explicar la discrepancia con los resultados obtenidos en el otro trabajo realizado en fumadores²⁶⁷ y con los de nuestra tesis.

Jaichandran²⁹⁰ en 2009 valoró la utilidad de la lidocaína introducida dentro del balón sobre la tos tras la extubación. La población de la muestra fueron pacientes con hiperreactividad de la vía aérea, incluyendo tanto a pacientes fumadores como a los que habían tenido una infección de vías respiratorias reciente. Aunque la reducción de la incidencia de tos fue significativa y, en consecuencia, sus resultados coincidentes con los obtenidos en esta tesis, en nuestra opinión la relevancia de este estudio es limitada al mezclar pacientes con condiciones distintas, aunque la infección y el tabaco sean ambas causa de hiperreactividad de la vía aérea.

Lee et al²⁹¹ en 2011 compararon la efectividad de la lidocaína IV (1,5 mg/kg) con el mantenimiento de la perfusión de remifentanilo tras la extubación en mujeres intervenidas de tiroidectomía. Los resultados de su estudio muestran que el remifentanilo

es mucho más efectivo que la lidocaína para prevenir la tos tras la extubación en estas pacientes. Aunque no es objeto de esta tesis valorar si el remifentanilo es más efectivo que la lidocaína para disminuir la tos, los resultados de este estudio dejan en mal lugar la acción antitusígena de la lidocaína IV. En este grupo hubo una incidencia de tos del 72,7%, lo que es un valor muy alto en comparación con el resto de la bibliografía consultada. Esta alta incidencia se puede justificar por dos circunstancias. La primera es que durante la cirugía de tiroides se pueden estimular, inflamar y dañar nervios implicados en el reflejo tusígeno, por lo que es posible que la incidencia de la tos en pacientes sometidos a tiroidectomía esté aumentada con respecto a otras intervenciones quirúrgicas. Al no existir grupo control en el estudio de Lee no podemos confirmar esta hipótesis. El segundo es que el tiempo desde la administración de lidocaína hasta la extubación fue superior a los 8 minutos, y a esto hay que añadirle que registraron la tos hasta 5 minutos después de la extubación. Teniendo presente esta información se pueda afirmar que, en la mayoría de los pacientes, la lidocaína había cesado su efecto antitusígeno según la evidencia existente^{215,216,284}. A pesar de que es posible justificar los pobres resultados de la lidocaína en este trabajo, sería conveniente realizar un nuevo estudio que comparase la acción de la lidocaína con un grupo control en este tipo de cirugía, dadas las graves consecuencias que puede tener la tos en los pacientes sometidos a tiroidectomía²⁹².

Navarro²⁶⁷ en 2012 realizó un estudio similar al de Wetzel²⁷⁰ (aleatorizado, doble ciego), en el que introdujeron lidocaína 2% alcalinizada en el balón del tubo endotraqueal. La cantidad de ml de lidocaína junto a bicarbonato sódico 8,4% o de SSF introducidos fueron variables, ya que se detenía el llenado del balón cuando se lograba sellar la tráquea y no se registraban fugas en el ventilador. La variable principal fue la presencia o ausencia de tos, pero no consideraron “tos” la que se producía durante la retirada del tubo endotraqueal. En el grupo control hubo una incidencia de tos post-extubación del 80%, mientras que en el grupo lidocaína sólo se registró tos en un 28% de los pacientes, siendo estas diferencias significativas ($p < 0,001$). Aunque en este estudio se controlaron más variables que en el de Wetzel, no se registraron el uso de fármacos opioides ni tampoco se tuvo en cuenta la severidad del hábito tabáquico. La duración media de la anestesia sobrepasó los 200 minutos en ambos grupos, muy superior al del estudio de Wetzel. Wetzel propuso la hipótesis de que la duración de la anestesia puede ser un factor

importante para explicar la ausencia de resultados significativos, ya que la difusión de lidocaína a través de la membrana de PVC es directamente proporcional al tiempo, además de a la dosis²⁶⁶. Sin embargo, el propio estudio de Navarro demuestra que a los 10 minutos de llenar el balón del tubo endotraqueal con una dosis inferior de lidocaína a la utilizada en el estudio de Wetzel, se detecta una concentración plasmática media de lidocaína de $1,52 \pm 0,33 \mu\text{g/ml}$, y que esta concentración no varía significativamente durante toda la anestesia²⁶⁷. Aunque la alcalinización de la lidocaína introducida en el balón de neumotaponamiento ha demostrado aumentar la velocidad de difusión del anestésico a través de la membrana de PVC²⁹³, este hecho por sí mismo no explicaría los diferentes resultados entre ambos estudios, puesto que el beneficio de la alcalinización es que permite reducir la dosis de anestésico, como se realizó en el estudio de Navarro²⁶⁷. Estos resultados son consistentes con los de esta tesis, aunque es difícil establecer una comparación directa porque los criterios utilizados por Navarro para registrar la tos fueron distintos a los de nuestro estudio, en el que sí consideramos como tos la que se producía durante la extubación.

Yamasaki²⁹⁴ en 2013 demostró que la administración de lidocaína endotraqueal incrementa el efecto antitusígeno del remifentanilo tras la extubación. El trabajo se realizó en una muestra mayoritariamente no fumadora; en el grupo control mantuvieron la infusión de remifentanilo a $0,1 \mu\text{g/kg/min}$ hasta la extubación, mientras que en el otro grupo además instilaron 3 ml de lidocaína 4% en la tráquea cuando concluyó la cirugía. En el grupo control la incidencia de tos fue del 60% y en el grupo lidocaína del 26,7%, disminuyendo la tos un 55,5% ($p < 0,01$), siendo estos resultados muy similares a los obtenidos en nuestro trabajo. Este estudio muestra que el efecto antitusígeno de los opioides y la lidocaína pueden ser aditivos. Además, sus resultados también cuestionan la acción profiláctica del remifentanilo debido a la alta incidencia de tos en el grupo control, lo que es contradictorio con el trabajo de Lee²⁹¹.

Por último, también en 2013, George²⁵⁶ realizó un estudio en pacientes intervenidos de neurocirugía, en el que se comparó el efecto de la lidocaína IV 1 mg/kg con la lidocaína intratraqueal y un placebo. La lidocaína no redujo la incidencia de tos

tras la extubación en ninguna de las vías de administración, lo que discrepa con nuestra tesis y la bibliografía consultada. Los propios autores justifican esta ausencia de efecto en que se administró la lidocaína 20-30 minutos antes de la extubación. Los pacientes neuroquirúrgicos suelen tener educciones anestésicas prolongadas, y aunque en el diseño de su estudio pretendían extubar a los 10 minutos de la administración de la lidocaína, no les fue posible. Este hecho limita de manera importante los resultados de esta investigación. La conclusión que podemos obtener de este trabajo es la ausencia de efecto antitusígeno cuando la lidocaína IV se administra mucho tiempo antes de la extubación.

En conjunto, la bibliografía analizada anteriormente demuestra el efecto antitusígeno de la lidocaína. Sin embargo, existen discrepancias acerca de cuál es la mejor vía de administración de la lidocaína.

La vía de administración idónea de la lidocaína para evitar la tos debería reunir tres características: disponer de una evidencia científica que la apoye, ofrecer un buen perfil de seguridad y tener utilidad clínica en cualquier situación y circunstancia. En nuestra opinión, la vía IV es la que más se ajusta a estos requisitos:

- a) *Evidencia*: en la actualidad es imprescindible realizar una medicina basada en la evidencia, por lo que debemos seguir aquellas actitudes clínicas que estén avaladas por trabajos científicos. Por lo tanto, es conveniente contar con el mayor número de estudios de buena calidad que apoyen nuestra práctica clínica diaria. De todas las vías de administración utilizadas para disminuir la incidencia de tos, la IV es la que está respaldada por una mayor evidencia científica^{215,216,251,252,255,263,279,280,282-284}. Aunque también existen algunos estudios cuyos resultados no demuestran el efecto antitusígeno de la lidocaína IV, éstos suelen presentar ciertas limitaciones o situaciones que pueden justificar esta ausencia de efecto^{254,256,285,291}.
- b) *Seguridad*: la lidocaína, a igualdad de dosis, alcanza los niveles plasmáticos más elevados y más rápidamente en la vía IV, ya que las otras vías requieren

un tiempo de absorción. Por ese motivo, la vía IV es la que tiene más riesgo de producir reacciones de toxicidad. Sin embargo, existe una amplia evidencia^{207-216,220} de que dosis de lidocaína IV inferiores a 2 mg/kg son seguras y, en el caso de que aparezcan complicaciones, éstas suelen ser leves y autolimitadas. Independientemente de la vía de administración utilizada, en los estudios analizados anteriormente apenas se objetivaron reacciones de cardiotoxicidad o neurotoxicidad. La dosis de 1 mg/kg utilizada en esta tesis es, por lo tanto, segura según la evidencia previa y los resultados obtenidos, como se discutirá más adelante.

Otra posible complicación son las reacciones alérgicas, pero las producidas por la lidocaína son extremadamente raras, y no dependen de la vía de administración^{187,188}.

El riesgo de broncoaspiración por abolición de los reflejos defensivos está presente también en todas las vías de administración; sin embargo, en la bibliografía consultada no se ha registrado ningún caso de broncoaspiración tras la administración de lidocaína. La incidencia de la broncoaspiración durante la anestesia general según la revisión de Olsson²⁹⁵ es muy baja (1/2143), y la utilización de lidocaína no se identificó como un factor de riesgo en este trabajo. Sin embargo, se necesitan estudios para comprobar si la lidocaína aumenta el riesgo de broncoaspiración, y si alguna vía es más segura que otra. La lidocaína IV presenta la ventaja de haber demostrado en animales tener un efecto protector sobre la lesión pulmonar aguda secundaria a la aspiración de contenido ácido, gracias a su capacidad para modular la respuesta inmune inhibiendo la activación de los neutrófilos²⁹⁶.

Las otras vías de administración presentan desventajas con respecto a la IV. El llenado del balón del tubo endotraqueal con lidocaína puede teóricamente provocar lesiones en la mucosa laríngea. Si se llena demasiado el balón con anestésico se puede oprimir las paredes laríngeas, ya que un fluido líquido es mucho menos compresible que el aire. En algunos estudios utilizan instrumentos de medición de la presión para evitar este problema, pero en la práctica clínica se calcula habitualmente tocando el balón externo de

referencia, y con los líquidos es muy difícil de calcular correctamente la presión. El incorrecto vaciado del balón antes de la extubación o la extracción accidental del tubo endotraqueal durante la cirugía puede provocar lesiones en las cuerdas vocales. Además, en el caso de que se pinche accidentalmente el balón, se saldría su contenido en la tráquea, liberándose en una zona muy vascularizada 200 mg o más de lidocaína, lo que podría causar reacciones de toxicidad inadvertidas.

La instilación local de la laringe requiere la manipulación de la vía aérea, pudiendo producirse lesiones e inflamación durante la misma. Si se instila la tráquea a través del tubo endotraqueal antes de la extubación, el paciente puede toser reactivamente si ha recuperado la función neuromuscular. En general, las instilaciones requieren la manipulación de la vía aérea durante la educación anestésica, y eso aumenta el riesgo de laringoespasma²⁹⁷.

Para finalizar, hay que tener presente que las indicaciones, precauciones y contraindicaciones de la lidocaína son las mismas para todas las vías de administración.

- c) *Utilidad clínica*: de entre todas las vías, la IV es la más cómoda, ya que permite la administración de la lidocaína en cualquier momento, sin necesidad de manipular la vía aérea ni utilizar ningún material específico. La inyección IV de la lidocaína justo antes de la reversión del bloqueo neuromuscular no interfiere en la educación anestésica ni produce ningún estímulo en el paciente justo antes de la extubación, además de no aumentar el coste del proceso. Asimismo, en el caso de que se tarde en extubar más de lo previsto, es posible repetir la dosis. Gefke²⁸³ y, especialmente, Gonzalez²⁸⁵ cuestionan la utilidad de la lidocaína IV porque, según sus estudios, la administración de este fármaco por esta vía prolonga el tiempo de la extubación si lo comparamos con un placebo o lidocaína intratraqueal, respectivamente. Estos resultados no coinciden con los obtenidos por Navarro²⁶⁷ y George²⁵⁶ ni tampoco con los de esta tesis. Esta discrepancia puede explicarse por los defectos metodológicos de ambos estudios, que ya fueron analizados con anterioridad.

La instilación tópica traqueal requiere un tubo endotraqueal específico con canal de trabajo o, en su defecto, desconectar al paciente del ventilador e instilar el anestésico a través de un tubo endotraqueal normal usando un catéter. En cualquiera de los casos se precisa material específico no disponible en todos los hospitales y, en el caso de que se disponga, aumenta el coste de la anestesia.

La instilación tópica de la laringe antes de la intubación o previa a la extubación exige manipular la vía aérea, muchas veces requiriendo una laringoscopia directa prolongada, y retrasa el procedimiento anestésico o la educación. Independientemente de su utilidad, las nebulizaciones con lidocaína previas a la intubación también retrasan el comienzo del procedimiento quirúrgico y además aumentan su coste.

Por último, la introducción de la lidocaína dentro del balón del tubo endotraqueal es también cómoda y no aumenta el coste del procedimiento anestésico; sin embargo, esta vía no está demostrada en los tubos endotraqueales de baja presión y alto volumen que se utilizan en exclusiva en muchos hospitales, por lo que no sería una práctica clínica recomendada hasta que exista evidencia con este material.

La dosis de lidocaína IV se eligió en base a la evidencia previa existente acerca de su eficacia para reducir la incidencia de tos y su seguridad clínica. Además, al ser esta tesis un estudio observacional, se tuvo también presente que la dosis seleccionada fuese utilizada en la práctica clínica habitual de varios anestesiólogos. Al valorar todos estos factores en conjunto, y teniendo como objetivo apoyar el uso generalizado de la lidocaína IV en pacientes de riesgo como los fumadores, se optó por escoger la dosis de 1 mg/kg ajustada al peso ideal.

Los estudios de Yukioka^{215,216} demuestran que una dosis de lidocaína IV de 1 mg/kg reduce la incidencia de tos tras la extubación a la mitad si la comparamos con el placebo. Sin embargo, una dosis de 0,5 mg/kg no es efectiva para prevenir la tos. Estos trabajos demuestran que el efecto antitusígeno de la lidocaína IV es directamente proporcional a la dosis, consiguiendo abolir completamente el reflejo de la tos con dosis

iguales o superiores a 2 mg/kg. El problema es que las reacciones de toxicidad son también directamente proporcionales a la dosis de anestésico administrada^{207,208}.

La dosis de 1 mg/kg ha demostrado ser segura en numerosos estudios, tanto farmacocinéticos^{207-216,220} como clínicos^{215,216,251,252,254,255,257,258,260,261,263,279,280,282-285}. En los estudios farmacocinéticos se demuestra que una dosis de 1 mg/kg de lidocaína IV no alcanza niveles tóxicos en prácticamente ningún paciente, por lo que es muy raro que aparezcan reacciones de neurotoxicidad y cardiotoxicidad. En la mayoría de los estudios clínicos no se describen reacciones de toxicidad y, en los pocos que lo hacen, éstas tienen muy baja incidencia y son de carácter leve, incluso con dosis superiores a 1 mg/kg. En conjunto, se puede afirmar según la evidencia previa que la dosis de lidocaína de 1 mg/kg es segura en pacientes sin contraindicaciones, independientemente de su edad, lo que coincide con los resultados obtenidos en esta tesis, en los que no se objetivó ninguna reacción de toxicidad ni se prolongó el tiempo de extubación por una posible letargia o somnolencia secundaria a este fármaco. Se podría haber optado por dosis de 1,5 mg/kg e incluso de 2 mg/kg, que también han demostrado tener un buen perfil de seguridad^{212-216,257,258,260}, pero nuestra prioridad fue seleccionar la dosis efectiva con menor riesgo de producir reacciones de toxicidad, ya que la aparición de complicaciones o efectos secundarios incluso leves podría disuadir al anestesiólogo de administrar la lidocaína.

Por último, se ajustó la dosis de lidocaína según el peso ideal calculado según el Índice de Broca²⁷², siguiendo las recomendaciones de Lotia²¹⁷ y Williams²¹⁸. Esto evita la sobredosificación que se puede producir en los pacientes obesos, y que aumentaría el riesgo de toxicidad sistémica. El único problema de ajustar la dosis según el peso ideal podría ser no alcanzar el nivel plasmático suficiente para inhibir el reflejo tusígeno; sin embargo, nuestros resultados no difieren con la mayoría de los estudios previos, por lo que este ajuste no ha tenido repercusión negativa en el efecto antitusígeno.

Es importante volver a destacar que nuestros resultados muestran que la lidocaína IV disminuye la tos moderada y severa en los pacientes fumadores. Este hecho tiene relevancia clínica, puesto que la tos repetida, mantenida en el tiempo o violenta muy probablemente comporte una mayor morbilidad que una tos única aislada. Aunque no hemos encontrado en la bibliografía ningún estudio que asocie la gravedad de la tos con

las complicaciones secundarias a la misma, es bastante obvio que no van a tener las mismas repercusiones varios episodios consecutivos de tos violenta (tos severa según los criterios de Minogue³⁸) que un episodio corto de tos tras la extubación (tos leve).

En nuestro estudio, siguiendo los criterios de Minogue, cualquier tos tras la extubación (aunque fuese única o de muy baja intensidad) se registró como tos leve. Aunque falta evidencia que lo demuestre, la tos leve en muchas ocasiones no impresiona que cause repercusión clínica alguna. Por lo tanto, se podría cuestionar la utilidad de la lidocaína si sólo redujese la incidencia de la tos en general, pero se registrase la misma incidencia de tos moderada o severa. Nuestros resultados muestran que la incidencia de la tos moderada/severa se reduce un 71% cuando se administra lidocaína IV ($p = 0,019$), similar a la disminución global de la incidencia de tos. Estos resultados son muy difíciles de comparar con el resto de la bibliografía por los distintos criterios utilizados para medir la gravedad de la tos.

5.2. VARIABLES SECUNDARIAS.

Aunque el objetivo principal de esta tesis fue comprobar la utilidad de la lidocaína IV para disminuir la tos, se registraron un gran número de variables, y en algunas de ellas obtuvimos unos resultados interesantes que merecen la pena ser analizados. Varios de estos resultados pueden ser otros argumentos a favor para utilizar la lidocaína antes de la extubación; otros pueden abrir puertas a futuras investigaciones, ya que esta tesis no se diseñó específicamente para analizar ninguna de estas variables, por lo que en algunas ocasiones la muestra será insuficiente para alcanzar la significación estadística y, en otras, el control de las variables que pueden afectarlas no fue tan exhaustivo como en el caso de la tos.

Además de la tos, se registraron otras complicaciones respiratorias críticas tras la extubación. En el grupo control hubo dos laringoespasmos incompletos (4,1%), un broncoespasmo (2%) y una desaturación (2%), mientras que en el grupo lidocaína no se presentaron ninguna de estas complicaciones. Las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas, muy probablemente por la escasa potencia de este estudio para procesos de una incidencia baja.

La incidencia del laringoespasmo durante la anestesia general en adultos es del 0,87% y la del broncoespasmo del 0,91%, según el análisis realizado en más de 150.000 intervenciones quirúrgicas por Olsson^{8,13} en dos estudios publicados en la década de los ochenta. Los resultados del estudio de Myles¹³⁹ muestran que la incidencia combinada de laringoespasmo y broncoespasmo es superior en los pacientes fumadores que en los no fumadores (9,4% vs 4.0% $p = 0.051$). La incidencia de laringoespasmo y broncoespasmo en el grupo de referencia de nuestro estudio es del 6,1%, muy superior a la obtenida por Olsson en la población general y más aproximada a la de Myles. La muestra de nuestro estudio es muy limitada para poder establecer conclusiones sobre la incidencia de estas complicaciones en los pacientes fumadores. Además, nuestros resultados sobre la utilidad

de la lidocaína para reducir la incidencia de laringoespasmo ($p = 0,149$), broncoespasmo y desaturación ($p = 0,31$) no son concluyentes. Sin embargo, la ausencia de estos eventos respiratorios críticos en el grupo en el que se administró la lidocaína puede indicar la utilidad de este fármaco en los fumadores, sobre todo en el caso del laringoespasmo.

La utilidad de la lidocaína para tratar y, sobre todo, prevenir el laringoespasmo durante la anestesia general ha sido demostrada en la población pediátrica en varios estudios^{244,246,298-300} y en el metaanálisis realizado por Mihara²⁴³. Basándose en toda esta evidencia, varias revisiones recomiendan su uso profiláctico en niños^{247,248,301,302}. La inmensa mayoría de los estudios sobre la prevención y tratamiento del laringoespasmo se han realizado en niños, debido a que la edad pediátrica y neonatal es un factor de riesgo para esta complicación⁸. Existen pocos estudios que hayan valorado la utilidad de la lidocaína para prevenir el laringoespasmo en adultos²⁸³. En la bibliografía consultada no hemos hallado ningún trabajo que haya estudiado la utilidad de la lidocaína en la población adulta fumadora, pese a que, al igual que en los niños, existe un riesgo aumentado de laringoespasmo¹³⁹.

Nuestra hipótesis, que no pudo ser confirmada en este estudio por la escasa potencia del mismo para esta finalidad, es que la lidocaína IV reduce la incidencia del laringoespasmo al igual que la de la tos. El primer motivo es que tanto la población pediátrica como la población adulta fumadora tienen aumentada la reactividad de la vía aérea, lo que aumenta el riesgo de laringoespasmo. Los datos obtenidos en la población pediátrica no se pueden extrapolar a la adulta fumadora, pero sí sugieren la utilidad de la lidocaína en pacientes con los reflejos de la vía aérea exacerbados. El segundo motivo es que las aferencias nerviosas que desencadenan tanto la tos como el laringoespasmo son las mismas. El nervio vago y sus ramas son las que transmiten los estímulos causantes de la tos³⁴ y del laringoespasmo¹¹, por lo que es muy probable que si la lidocaína reduce la tos (como se ha demostrado en este estudio), también disminuya el riesgo de laringoespasmo. De todas formas, se necesita un estudio con un mayor tamaño muestral para demostrar esta hipótesis.

No obtuvimos resultados concluyentes con respecto a los cambios hemodinámicos que sucedieron durante la extubación y en el postoperatorio inmediato. Aunque en valores

absolutos la PAS tras la extubación fue significativamente superior en el grupo referencia que en el grupo lidocaína, también fue mayor antes de la administración de la lidocaína/SSF, por lo que estos datos aislados no permiten extraer ninguna conclusión. La FC, la PAS y la PAD aumentaron más en el grupo referencia que en el grupo lidocaína cuando se compararon las constantes recogidas antes y después de la extubación, pero esas diferencias sólo estuvieron próximas a alcanzar la significación estadística en la FC ($p = 0,057$).

El efecto de la lidocaína IV para atenuar los cambios hemodinámicos tiene importante evidencia a favor en la intubación³⁰³⁻³⁰⁵ y en la extubación^{282,306}. La lidocaína instilada en la tráquea²⁵⁴ o introducida en el balón del tubo endotraqueal²⁶⁷ también ha demostrado su efectividad para prevenir la hipertensión y la taquicardia tras la retirada del tubo endotraqueal. Además, existe un metaanálisis³⁰⁷ que demuestra la utilidad de la lidocaína IV para atenuar los cambios hemodinámicos que suceden durante la laringoscopia e intubación, y otro en el que se demuestra que este fármaco disminuye la morbilidad derivada de dichos cambios hemodinámicos³⁰⁸. En nuestro estudio no obtuvimos estos resultados porque las diferencias entre ambos grupos fueron pequeñas, ya que no hubo grandes variaciones hemodinámicas en ninguno de ellos. Se hubiese necesitado una muestra mucho mayor para que estas diferencias fuesen significativas. Hay que tener presente que la extubación no es tan traumática como la intubación, por lo que los cambios hemodinámicos son menores cuando se retira el tubo endotraqueal que con la laringoscopia y posterior introducción del tubo. Por eso, este efecto profiláctico de la lidocaína IV tiene más evidencia y de mejor calidad en la intubación. Además, en la educación anestésica confluyen muchos factores que pueden afectar a estas constantes vitales, por lo que este tipo de estudios se debe realizar en el mismo tipo de intervenciones quirúrgicas y con el mismo tratamiento analgésico, para evitar el riesgo de sesgos. En nuestra tesis hay una alta variabilidad de cirugías, lo que podría haber condicionado nuestros resultados y justificar, en parte, que estas diferencias no sean significativas.

Los resultados en la SatO₂ tienen una importante relevancia clínica, puesto que muestran que la administración de lidocaína tiene efecto profiláctico sobre el descenso de la oxigenación arterial que ocurre en el postoperatorio inmediato. En el momento del ingreso en Reanimación, la SatO₂ fue significativamente superior en el grupo lidocaína. Además, los pacientes del grupo referencia presentaron un descenso de casi tres unidades

con respecto a la SatO₂ basal, mientras que en el grupo lidocaína este descenso fue cercano a uno. Los pulsioxímetros utilizados en este estudio no tienen capacidad de discriminar el CO del O₂, lo que podría sobreestimar la SatO₂ real basal. Tras la oxigenoterapia realizada durante la cirugía se consigue eliminar la mayoría de la carboxihemoglobina, así que en el postoperatorio probablemente la SatO₂ real sea superior a la basal, aunque la medida por pulsioximetría sea inferior. Independientemente de este hecho, que afecta por igual a ambos grupos, se demuestra que la profilaxis de la tos es beneficiosa para la oxigenación del paciente. La tos dificulta la correcta ventilación y, consecuentemente, la oxigenación arterial, además de aumentar las demandas de O₂. La reducción de la incidencia de la tos podría explicar este menor descenso de la SatO₂ en el grupo lidocaína, pero pueden existir otros motivos. No hemos encontrado en la bibliografía ningún estudio que establezca la relación entre la administración de la lidocaína y la SatO₂, por lo que creemos que se deberían de realizar nuevos estudios que confirmen este importante beneficio.

La relación de la tos tras la extubación con las distintas variables ha sido poco estudiada. Por ese motivo, nos propusimos que otro objetivo secundario fuese detectar variables que tuviesen influencia en la tos postoperatoria, teniendo presente las limitaciones de un estudio observacional. De todas las variables recogidas, incluida la administración de lidocaína IV, la que más influencia tuvo sobre la tos fue el tiempo de anestesia. En nuestra tesis el tiempo de anestesia inferior a 60 minutos aumentó de manera muy importante la incidencia de tos post-extubación (OR = 6,49; IC 95% 1,95 - 21,7, p = 0,002). En la bibliografía consultada no existe ningún trabajo que haya estudiado la relación de la tos con la duración de la cirugía. Sí existe evidencia que asocia la duración de la cirugía superior a 2-3 horas con un aumento de la incidencia de complicaciones respiratorias postoperatorias^{44,59,60}, pero la tos no estaba incluida entre ellas. Una hipótesis que podría explicar este resultado es que, en las intervenciones cortas, la manipulación de la vía aérea está próxima en el tiempo a la extubación y, por algún motivo (traumatismo, inflamación, etc.), esto condicionase que se tuviesen los reflejos exacerbados durante la retirada del tubo endotraqueal. Sin embargo, este hecho por sí solo no parece ser suficiente para justificar la influencia que tiene la duración de la anestesia en la tos postoperatoria. Los fármacos que se utilizan habitualmente en la inducción anestésica son depresores de

la tos, por lo que su cercanía en el tiempo con la extubación debería de tener efectos antitusígenos, y no al contrario. En los criterios de inclusión de esta tesis solo se descartaron las intervenciones quirúrgicas que pudieran afectar a la vía aérea y, como consecuencia, las cirugías con tiempo anestésico inferior a una hora fueron muy heterogéneas, lo que nos impide comprobar si es realmente el tipo de intervención el que influye en la tos por falta de potencia estadística. En nuestra opinión, se debería diseñar un estudio aleatorizado para comprobar si el tiempo de anestesia condiciona la incidencia de tos de esta manera tan importante, como muestran nuestros resultados.

La utilización terapéutica de salbutamol inhalado también se asocia a un mayor riesgo de tos. En teoría, debería de reducir la tos por su efecto broncodilatador, o en todo caso no tener influencia sobre la misma. El salbutamol, en todos los casos, se administró en respuesta a un evento respiratorio previo. Parece lógico suponer que este fármaco no es el responsable de este aumento del riesgo de tos, sino la presencia de complicaciones respiratorias durante la intubación e intervención quirúrgica. Como en el caso anterior, sería interesante realizar un estudio científico con una muestra mayor para determinar qué eventos respiratorios sucedidos durante la intubación y cirugía se asocian a complicaciones durante la extubación.

Los corticoides parecen disminuir la incidencia de tos, pero este resultado no alcanza la significación estadística. Los corticoides no tienen efecto antitusígeno directo, pero puede disminuir la inflamación crónica de la vía aérea que tienen los pacientes fumadores y también limitar la posible inflamación aguda por la manipulación de la vía aérea, que es una causa importante de tos, por lo que la profilaxis y el tratamiento de la misma podrían reducir su incidencia. Sin embargo, los estudios realizados no han podido demostrar la utilidad de los corticoides para este fin^{309,310}, por lo que serían necesarios más investigaciones para evaluar el papel de los corticoides en la profilaxis de la tos perioperatoria.

El resto de las variables recogidas en nuestro estudio no tuvieron influencia sobre la tos. Algunas de estas variables habían demostrado en trabajos previos aumentar o reducir la tos tras la extubación: el sevoflurano se asocia con una mayor incidencia de tos^{39,69}, mientras que la perfusión de remifentanilo la disminuye^{80-83,261}. Estos ensayos aleatorizados están bien diseñados, pero exceptuando el estudio de Hans, el resto no se

realizó sobre población fumadora, que puede comportarse de manera distinta a los fumadores con respecto a la tos. La otra posible causa por la que sus resultados discrepan con los nuestros está relacionada con el procedimiento anestésico: en algunos de estos estudios se extubaron a los pacientes con una CAM media de sevoflurano superior a la nuestra, y en el caso del remifentanilo se mantenía la perfusión hasta haber retirado el tubo endotraqueal. En el estudio de Hans concluyen que la anestesia inhalatoria con sevoflurano aumenta el riesgo y la severidad de la tos en los pacientes fumadores; sin embargo, en el grupo propofol de su estudio el remifentanilo residual medio en el momento de la extubación es muy superior al del grupo sevoflurano, (1,54 vs 0,71 ng/ml respectivamente). Aunque los autores son conscientes de este hecho, minimizan el impacto del efecto de remifentanilo, lo que contradice los resultados de los trabajos realizados con este fármaco, ya que una concentración efecto de 1,54 ng/ml ha demostrado tener un importante efecto antitusígeno⁸⁰⁻⁸². En nuestra tesis se extubaron a los pacientes según la práctica clínica habitual, que consiste en realizarla con una CAM de sevoflurano de cero o muy cercana a éste (en el caso de que se optase por un mantenimiento anestésico inhalatorio) y habiendo retirado la perfusión de remifentanilo antes de proceder a la extubación. En cualquiera de los casos, el efecto de estos fármacos sobre la tos sería mucho más limitado que si se hubiese mantenido hasta haber extubado al paciente, como sucede en esos estudios, lo que podría explicar esta discrepancia en los resultados.

La valoración subjetiva de la calidad de la extubación, tanto por el anesestesiólogo como por el observador ciego, fue mejor en el grupo de pacientes al que se le administró lidocaína. No podemos comparar nuestros resultados porque no hemos encontrado en la bibliografía estudios que reflejen la valoración subjetiva de la extubación ni un baremo que asocie criterios objetivos con la calidad de la extubación. Aunque sea una variable secundaria, creímos que era interesante recoger esta información, porque en ocasiones la adopción o no de una actitud anestésica depende más de la valoración subjetiva de sus resultados que de otros criterios más objetivos.

En nuestra experiencia, una extubación óptima es aquella que transcurre sin incidencias, despertándose el paciente tranquilo y sin dolor. La aparición de

complicaciones (laringoespasma, apnea, desaturación), la agitación por dolor o por el efecto residual de los fármacos hipnóticos y/o analgésicos, los cambios hemodinámicos bruscos y que el paciente muerda el tubo endotraqueal antes y durante la retirada del mismo son algunas de las posibles causas que podrían empeorar la calidad subjetiva de la extubación, aunque no se ha hallado evidencia al respecto. Existía la posibilidad de que la administración de lidocaína, a pesar de que disminuyese la tos, empeorase la calidad de la extubación por la aparición de efectos secundarios. Sin embargo, nuestros resultados muestran que la tos tras la extubación empeora la calidad subjetiva de la extubación ($p < 0,001$), y que este empeoramiento se correlaciona con la gravedad de la misma.

La tos es una de las complicaciones más frecuentes durante la retirada del tubo endotraqueal^{5,38,39} y, cuantitativamente, podría ser incluso el factor más importante que afecta a la calidad percibida de la extubación. La reducción de la incidencia y gravedad de la tos secundarias a la administración de la lidocaína condicionan una mejor valoración de la extubación. La mejoría percibida de la calidad de la extubación podría ser clave para adoptar la administración rutinaria de lidocaína IV en pacientes fumadores sin contraindicaciones.

Para concluir, esta tesis nos plantea nuevas preguntas que pueden abrir otras líneas de investigación. Sería conveniente realizar un estudio aleatorizado con diferentes dosis de lidocaína IV en los pacientes fumadores, y determinar cuál es la idónea valorando el riesgo-beneficio. También sería interesante comprobar si en la población general la lidocaína IV administrada antes de la extubación mejora la SatO₂ en el postoperatorio inmediato, y realizar más estudios que permitan comprobarlo en la fumadora. Sería oportuno diseñar un trabajo específico para estudiar el efecto de la duración de la anestesia sobre la tos. Por último, aunque la lidocaína se utiliza en el manejo de la vía aérea desde hace más de medio siglo, no existe ningún estudio que analice la posible asociación del uso de la lidocaína con la broncoaspiración, probablemente por requerir un tamaño muestral muy elevado. Para este fin sería conveniente debería realizar un estudio multicéntrico, que serviría también para identificar otras variables relacionadas con la tos que no se hayan podido detectar en esta tesis por falta de potencia estadística.

5.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Este estudio tiene las limitaciones propias de los estudios observacionales. Al no poder controlar algunas variables independientes ni distribuir a los pacientes aleatoriamente entre los grupos, es posible que existan sesgos. Para evitar esta potencial limitación, se ha verificado que los grupos son homogéneos y se ha utilizado el análisis multivariante. Además, sólo se registraron aquellos casos en los que la técnica anestésica fuese la más habitual en la práctica clínica y siguiese, por tanto, el procedimiento anestésico expuesto en la metodología. Sin embargo, aunque los distintos anestesiólogos que colaboraron en el estudio siguieron dicho procedimiento, pueden existir diferencias sutiles en la técnica anestésica que resultan imposibles de medir y que podrían tener influencia en la tos.

Existe la posibilidad de que no se hayan recogido variables que pudieran tener influencia en la tos, aunque este riesgo se ha intentado mitigar al máximo realizando una revisión bibliográfica extensa e incluyendo en nuestro trabajo todas las variables que han demostrado su efecto sobre la tos y también las que teóricamente pudiesen tenerlo.

6

CONCLUSIONES

1. La lidocaína intravenosa a 1 mg/kg ajustada según el peso ideal administrada antes de la extubación es capaz de disminuir la incidencia de tos tras la misma en los pacientes fumadores.
2. La lidocaína reduce la incidencia de tos moderada y severa, y con ello la gravedad de la tos tras la extubación.
3. La lidocaína muestra capacidad para disminuir la incidencia de tos durante el traslado del paciente a la unidad de Reanimación, pero no durante la primera hora de su estancia en la misma.
4. La lidocaína podría tener un efecto profiláctico sobre el laringoespasma, el broncoespasmo y la desaturación tras la extubación en la población fumadora, mientras que parece no tenerlo sobre las complicaciones en Reanimación.
5. Este fármaco parece tener un efecto protector contra la desaturación arterial, mejorando la saturación arterial de oxígeno al ingreso en Reanimación.
6. La lidocaína no parece tener capacidad para atenuar los cambios hemodinámicos que suceden durante la extubación y en el postoperatorio inmediato.
7. La lidocaína mejora la calidad subjetiva de la extubación, y la presencia de tos y su gravedad se asocian a una peor valoración de la misma.
8. La administración de este fármaco antes de la extubación no parece tener efecto sobre las molestias faríngeas a la hora de la estancia en Reanimación.
9. El tiempo de anestesia inferior a una hora y el salbutamol terapéutico durante la anestesia se asocian a una mayor probabilidad de tos tras la extubación.
10. La lidocaína muestra ser un fármaco seguro en los pacientes fumadores.

7

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA INFORMACIÓN PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Objetivo

El objetivo del estudio es comprobar la eficacia de una medicación de uso habitual en anestesia (la lidocaína) sobre la tos que se puede producir cuando se retira el tubo endotraqueal en pacientes fumadores.

Participación voluntaria

Usted es completamente libre de elegir participar o no en el estudio, y su decisión no influirá en la atención médica que recibirá, que será idéntica en cualquier caso.

Beneficios y riesgos esperados

Usted no obtendrá ningún beneficio directo de su participación en el estudio.

Al igual que todos los medicamentos, la lidocaína puede producir efectos adversos, siendo los más frecuentes somnolencia o descoordinación, o reacciones poco frecuentes como alergia al medicamento. En muy raras ocasiones pueden presentarse alteraciones del ritmo cardíaco.

Confidencialidad

Si usted decide participar en este estudio, debe saber que serán utilizados algunos datos sobre su salud los cuales serán incorporados a una base de datos informatizada sin su nombre.

Sus documentos médicos podrán ser revisados por personas dependientes de las Autoridades Sanitarias, miembros de comités éticos independientes y otras personas designadas por ley para comprobar que el estudio se está llevando a cabo correctamente.

Sus datos serán objeto de un tratamiento dissociado, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales y exclusivamente su médico conocerá su identidad. Ningún dato personal que permita su identificación será accesible a ninguna persona que no sea su médico, ni podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-paciente. Durante la realización del estudio, usted podrá en todo momento ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición a sus datos ante el investigador, tal como establecen el Real Decreto 1720/2007 y Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“UTILIDAD DE LA LIDOCAÍNA INTRAVENOSA PARA REDUCIR LA TOS TRAS LA EXTUBACIÓN
EN PACIENTES FUMADORES INTERVENIDOS DE CIRUGÍA ELECTIVA BAJO ANESTESIA
GENERAL”

Yo, _____ (Nombre y apellidos del paciente)

Declaro bajo mi responsabilidad que:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo los objetivos del estudio así como las condiciones en las que se llevará a cabo.

He hablado con el Dr/a _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos posteriores.

Por todo ello presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma paciente: _____

Firma investigador/a: _____

En Cartagena, a __ de _____ de 20__

REVOCACIÓN(*el paciente*)

Yo, D^o/D^a _____ con D.N.I. _____,
_____, revoco este consentimiento firmado anteriormente en fecha
_____/_____/_____, y expreso mi deseo de no proseguir con el procedimiento, asumiendo toda
responsabilidad y posibles consecuencias que esta decisión pudiera conllevar

Fdo. _____

En Cartagena, a __ de _____ de 20__

ANEXO 2

Nº IDENTIFICACIÓN

CASO NÚMERO:

GRUPO: ☐ Lido ☐ SSF

FECHA: ____/____/20__

DATOS DEL PACIENTE

Edad: Sexo: ASA:

Peso: kg Altura: metros IMC:

Peso ideal (Altura en cm – 100 en hombres o 105 en mujeres): kg

Fumador de: ☐ Menos de 1 paq/día ☐ 1 paq/día ☐ Más de 1 paq/día

EPOC: ☐ Sí ☐ No

Asma: ☐ Sí ☐ No SAOS: ☐ Sí ☐ No

Reflujo gastroesofágico: ☐ Sí ☐ No

TA Sistólica/Diastólica en Preanestesia: / mmHg.

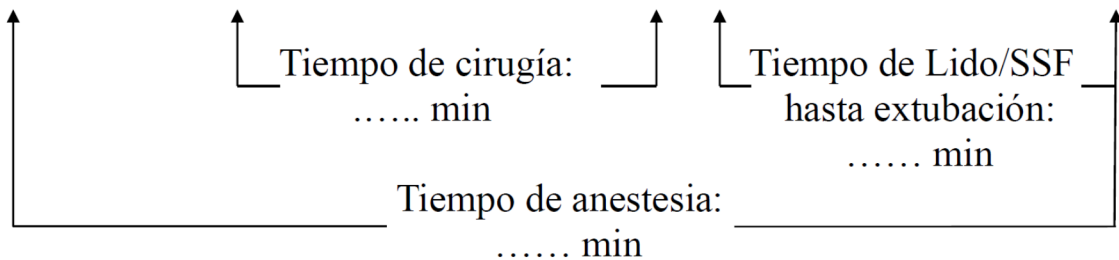
FC en Preanestesia: lpm.

DATOS DE CIRUGÍA Y TIEMPOS

Nombre de intervención quirúrgica:

¿Afecta a vía aérea? ☐ Sí ☐ No

Hora de BNM	Hora de Incisión Qx	Hora de Cierre Qx	Hora de Lido/SSF	Hora de Extubación



DATOS INTRAOPERATORIOS

FC basal: lpm TA basal: / mmHg SatO2 basal: %

Intentos de intubación: ☐ 1 ☐ 2 ☐ Más de 2

Intubación difícil: ☐ Sí ☐ No N₂O: ☐ Sí ☐ No

Hipnótico de mantenimiento: ☐ Propofol ☐ Sevoflurano

Remifentanilo: ☐ Sí ☐ No Cloruro mórfo: ☐ Sí ☐ No

Bolo de fentanilo 30 min antes de la extubación: ☐ Sí ☐ No

Uso de Corticoides: ☐ Sí ☐ No Uso de Broncodilatador: ☐ Sí ☐ No

FC previa a lido/SSF: lpm

TA previa a lido/SSF: / mmHg SatO2 previa a lido/SSF: %

DATOS POSTOPERATORIO INMEDIATO

Tos tras la extubación: ☐ Sí ☐ No Obs1 ☐ Sí ☐ No Obs2 (ciego)

Gravedad de la tos (*Leve: 1 episodio de tos no sostenida *Moderada: Más de un episodio no sostenido *Severa: Tos sostenida y repetitiva):

☐ Leve ☐ Moderada ☐ Severa Observador 1

☐ Leve ☐ Moderada ☐ Severa Observador 2 (ciego)

Laringoespasma: ☐ No ☐ Incompleto ☐ Completo

Broncoespasma: ☐ Sí ☐ No Desaturación (SatO₂<90%): ☐ Sí ☐ No

Calidad de la extubación: ☐ Excelente ☐ Buena ☐ Regular ☐ Mala
Observador 2 (ciego) ☐ Excelente ☐ Buena ☐ Regular ☐ Mala

FC tras extubación: lpm TA tras extubación: / mmHg

SatO₂ tras extubación: %

Tos durante el traslado a Reanimación: ☐ Sí ☐ No

DATOS DE REANIMACIÓN (recoger solo la primera hora)

Episodios de tos: ☐ 0 ☐ 1-2 ☐ Más de 2

Desaturación (SatO₂ < 90%): ☐ Sí ☐ No

Necesidad de Oxigenoterapia con Ventimask: ☐ Sí ☐ No

Complicaciones respiratorias críticas: ☐ Sí ☐ No

En caso afirmativo, ¿qué complicación?: _____

Efectos secundarios atribuibles a la lidocaína: ☐ Sí ☐ No

En caso afirmativo, ¿qué complicación?: _____

Dolor garganta a la hora de estancia: ☐ No ☐ Molestias ☐ Dolor

	TAS	TAD	FC	SatO ₂
Ingreso				
15 min				
30 min				
60 min				

*No necesario rellenar si se adjunta la hoja de tendencias de Reanimación detrás

OBSERVACIONES

ANEXO 3

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CEIC ÁREAS II Y VIII

D. Javier Trujillo Santos, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

CERTIFICA QUE,

1º EN reunión celebrada del día 26/05/15 acta nº 0/15 se ha evaluado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio: **Est. Observacional EPA-SP**

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
JAV-LID-2015-01	No aplica
Utilidad de la lidocaína intravenosa para reducir la tos tras la extubación en pacientes fumadores intervenidos de cirugía electiva bajo anestesia general.	
Versión Protocolo	Versión HIP
De enero 2015	De enero 2015
Promotor:	no

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área de Salud II es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes a este tipo de estudio.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Adecuación el procedimiento para obtener el Consentimiento Informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.
- Cumplimiento de los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

INFORME FAVORABLE para la realización de dicho estudio en los centros y por los investigadores:

- D. Javier Orozco Montes, Servicio Anestesiología del HGUSL



Lo que firmo en Cartagena, 26 de mayo de 2015

Fdo.: D. A. Javier Trujillo Santos

E.O. 2015-17 JAV-LID-2015-01

1 de 2

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

Hace consta que:

1º EN reunión celebrada del día 26/05/15 acta nº 03515 se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación anteriormente referido.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en las legislaciones vigentes:

-RD 223/2004 (regulación de Ensayos Clínicos con medicamentos) - Orden SAS 3470/2009 (Directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, para que la decisión del CEIC sea válida.

3º El CEIC "H. S. M. del Rosell", tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

4º La composición actual del CEIC que ha evaluado la propuesta fue la siguiente:

Presidente:	D. Javier Trujillo Santos	Médico Adjunto Medicina Interna / Medicina Infecciosos.
Vicepresidente:	D ^a Laly Gómez Sannicolás,	Secretaria Unidad Investigación.
Secretaria	D ^a M ^a Carmen Mira Sirvent,	Jefa del Servicio de Farmacia.
Vocales:	D ^a M ^a Dolores Meroño Rivera,	Enfermera Coordinadora Docencia de Enfermería.
	D. José M. Bueno Ortiz,	Médico Adjunto Centro de Salud de Fuente Álamo.
	D. Diego Garcerán Gacía.	Licenciado en Derecho.
	D ^a Ruth L. Manrique Medina,	Médico Adjunto Gerencia A. Primaria. Técnico de Salud.
	D. Francisco Sánchez Rodríguez,	Responsable Farmacia, adscrito a la GAP Área II.
	D. Juan Carlos Gil Sánchez,	Dr. en Medicina y Cirugía. Personal ajeno a la Institución.
	D. José Valverde Molina.	Jefe Sección, S ^a Pediatría HULAMM Área VIII)
	Dr. Blas García Rojo,	Médico Adjunto. Servicio Medicina Intensiva.
	D. José M. Allegue Gallego,	Médico Adjunto. Servicio Anestesiología.
	D. Antonio Santacruz Siminiani,	Médico Adjunto. Servicio Neumología.
	D. Federico Soria Arcos,	Médico Adjunto. Servicio Cardiología.

En el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

ANEXO 4



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

**D. JAVIER OROZCO MONTES
C/ ASDRÚBAL, 44. 7º IZDA
30204 – CARTAGENA. MURCIA**

Fecha: 24 de febrero de 2015

REFERENCIA: ESTUDIO LIDOCAINA-FUMADORES

**ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE
ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado “Utilidad de la lidocaína intravenosa para reducir la tos tras la extubación en pacientes fumadores intervenidos de cirugía electiva bajo anestesia general.” con código JAV-LID-2015-01



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS

SALIDA
N. de Registro: 4452 / RG 8337
Fecha: 25/02/2015 12:23:11

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. JAVIER OROZCO MONTES

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **10 de febrero de 2015**, por **D. JAVIER OROZCO MONTES**, para la clasificación del estudio titulado **“Utilidad de la lidocaína intravenosa para reducir la tos tras la extubación en pacientes fumadores intervenidos de cirugía electiva bajo anestesia general.”** con código **JAV-LID-2015-01** y cuyo promotor es **D. JAVIER OROZCO MONTES**, se emite resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **12 y 22 de febrero de 2015**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **12 y 20 de febrero de 2015**.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo** (abreviado como EPA-SP).

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepl@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁵⁾

Madrid, a **24 de febrero de 2015**

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

⁵ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

8

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Mort TC. Emergency tracheal intubation: complications associated with repeated laryngoscopic attempts. *Anesth Analg*. 2004;99(2):607-13.
- ² Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, Blitt CD, Connis RT, Nickinovich DG, et al. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology*. 2013;118(2):251-70.
- ³ Bridion. Ficha técnica [Internet]. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products [citado 25 Abril 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000885/WC500052310.pdf.
- ⁴ Popat M, Mitchell V, Dravid R, Patel A, Swampillai C, Higgs A. Difficult Airway Society Guidelines for the management of tracheal extubation. *Anaesthesia*. 2012;67(3):318-40.
- ⁵ Asai T, Koga K, Vaughan RS. Respiratory complications associated with tracheal intubation and extubation. *Br J Anaesth*. 1998;80:767-75.
- ⁶ Abdy S. An audit of airway problems in the recovery room. *Anaesthesia*. 1999;54: 372-5.
- ⁷ Cook TM, Woodall N, Frerk C. Royal College of Anaesthetists. 4th National Audit Project: Major Complications of Airway Management in the UK. Royal College of Anaesthetists, London. 2011;62-70.
- ⁸ Olsson GL, Hallen B. Laryngospasm during anaesthesia. A computer-aided incidence study in 136,929 patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1984;28(5):567-75.
- ⁹ Mevorach DL. The management and treatment of recurrent postoperative laryngospasm. *Anesth Analg*. 1996;83(5):1110-1.
- ¹⁰ Roy W, Lerman J. Laryngospasm in paediatric anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1998;1(35):93-8.
- ¹¹ Rex MA. A review of the structural and functional basis of laryngospasm and a discussion of the nerve pathways involved in the reflex and its clinical significance in man and animals. *Br J Anaesth*. 1970;42(10):891-9.
- ¹² Bauman NM, Sandler AD, Schmidt C, Maher JW, Smith RJ. Reflex Laryngospasm induced by stimulation of distal esophageal afferents. *Laryngoscope*. 1994;104(2):209-214.
- ¹³ Olsson GL. Bronchospasm during anaesthesia. A computer-aided incidence study of 136,929 patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987;31(3):244-52.
- ¹⁴ Warner MA, Warner ME, Weber JG. Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesthesiology*. 1993;78(1):56-62.
- ¹⁵ Beck-Schimmer B, Bonvini JM. Bronchoaspiration: incidence, consequences and management. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(2):78-84.
- ¹⁶ Mulkey Z, Yarbrough S, Guerra D, Roongsritong C, Nugent K, Phy MP. Postextubation pulmonary edema: a case series and review. *Respir Med*. 2008;102(11):1659-62.

-
- ¹⁷ Deepika K, Kenaan CA, Barrocas AM, Fonseca JJ, Bikazi GB. Negative pressure pulmonary edema after acute upper airway obstruction. *J Clin Anesth*. 1997;9(5):403-8.
- ¹⁸ Cortés J, Sáenz O, Manrique C, Gonzales F, Rocha N, Miranda R. Review respiratory semiology: cough approach to the pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rev Colomb Neumol*. 2009;21(4):192-8.
- ¹⁹ Anne BCh. Cough. *Pediatr Clin N Am*. 2009;56(1):19-31.
- ²⁰ Widdicombe J, Lee LY. Airway reflexes, autonomic function, and cardiovascular responses. *Environ Health Perspect*. 2001;109(4):579-84.
- ²¹ Widdicombe J. Airway receptors. *Respir Physiol*. 2001;125(1-2):3-15.
- ²² Widdicombe J. Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J*. 1995;8(7):1193-1202.
- ²³ Coleridge HM, Coleridge JCC. Reflexes evoked from the tracheobronchial tree and lungs. En: Cherniack NS, Widdicombe JG, editores. *Handbook of Physiology, Section 3: the Respiratory System, Vol II: Control of Breathing, Part I*. Washington, DC. American Physiological Society. 1986. p. 395-429.
- ²⁴ Sant'Ambrogio G, Widdicombe JG. Reflexes from airway rapid adapting receptors. *Respir Physiol*. 2001;125(1-2):33-45.
- ²⁵ Sekisawa S, Tsubone H. Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respir Physiol*. 1994;96(1):37-48.
- ²⁶ Nishino T, Kochi T, Ishii M. Differences in respiratory reflex responses from the larynx, trachea, and bronchi in anesthetized female subjects. *Anesthesiology*. 1996;84(1):70-4.
- ²⁷ Nishino T, Tagaito Y, Isono S. Cough and other reflexes on irritation on airway mucosa in man. *Pulm Pharmacol*. 1996;9(5-6):285-92.
- ²⁸ Jackson C. Cough: bronchoscopic observations on the cough reflex. *JAMA*. 1992;79:1399-1403.
- ²⁹ Deep V, Singh M, Ravi K. Role of vagal afferents in the reflex effects of capsaicin and lobeline in monkeys. *Respir Physiol*. 2001;125(3):155-68.
- ³⁰ Gu Q, Lee LY. Epinephrine enhances chemical stimulation evoked calcium transients in cultured rat vagal sensory neurons. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:A150.
- ³¹ Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest*. 2014;146(6):1633-48.
- ³² Morice AH, Geppetti P. Cough. 5: The type 1 vanilloid receptor: a sensory receptor for cough. *Thorax*. 2004;59(3):257-8.
- ³³ Khalid S, Murdoch R, Newlands A, Smart K, Kelsall A, Holt K, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonism in patients with refractory chronic cough: a double-blind randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):56-62.

-
- ³⁴ Bonham AC, Chen CY, Mutoh T, Joad JP. Lung C-fiber CNS reflex: role in the respiratory consequences of extended environmental tobacco smoke exposure in young guinea pigs. *Environ Health Perspect.* 2001;109(4):573-8.
- ³⁵ Barnes PJ. Neurogenic inflammation in the airways. *Respir Physiol.* 2001;125(1-2):145-54.
- ³⁶ Shannon R, Baekey DM, Morris KF, Lindsey BG. Ventrolateral medullary respiratory network and a model of cough motor pattern generation. *J Appl Physiol.* 1998;84(6):2020-35.
- ³⁷ Zheng Y, Riche D, Rekling JC, Foutz AS, Denavit-Saubié M. Brainstem neurons projecting to the rostral ventral respiratory group (VRG) in the medulla oblongata of the rat revealed by co-application of NMDA and biocytin. *Brain Res.* 1998;782(1-2):113-25.
- ³⁸ Minogue SC, Ralph J, Lampa MJ. Laryngotracheal topicalization with lidocaine before intubation decreases the incidence of coughing on emergence from general anesthesia. *Anesth Analg.* 2004;99(4):1253-7.
- ³⁹ Hans P, Marechal H, Bonhomme V. Effect of propofol and sevoflurane on coughing in smokers and non-smokers awakening from general anaesthesia at the end of a cervical spine surgery. *Br J Anaesth.* 2008;101(5):731-7.
- ⁴⁰ Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2006;144(8):581-95.
- ⁴¹ Sumner H, Woodcock A, Kolsum U, Dockry R, Lazaar AL, Singh D, et al. Predictors of objective cough frequency in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(9):943-9.
- ⁴² Pasulka PS, Bistrrian BR, Benotti PN, Blackburn GL. The risks of surgery in obese patients. *Ann Intern Med.* 1986;104(4):540-6.
- ⁴³ Brooks-Brunn JA. Predictors of postoperative pulmonary complications following abdominal surgery. *Chest.* 1997;111(3):564-71.
- ⁴⁴ McAlister FA, Khan NA, Straus SE, Papaioakim M, Fisher BW, Majumdar SR, et al. Accuracy of the preoperative assessment in predicting pulmonary risk after nonthoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):741-4.
- ⁴⁵ Johnson D, Osborn LM. Cough variant asthma: a review of the clinical literature. *J Asthma.* 1991;28(2):85-90.
- ⁴⁶ O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma: a review. *Ann Allergy.* 1991;66(4):278-82.
- ⁴⁷ Gupta H, Ramanan B, Gupta PK, Fang X, Polich A, Modrykamien A, et al. Impact of COPD on postoperative outcomes: results from a national database. *Chest.* 2013;143(6):1599-606.
- ⁴⁸ Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest.* 1993;104(5):1511-7.

-
- ⁴⁹ Fontana GA, Pistolesi M. Cough 3: chronic cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax*. 2003;58(12):1092-5.
- ⁵⁰ Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest*. 2003;123(3):679-84.
- ⁵¹ Tait AR, Malviya S. Anesthesia for the child with an upper respiratory tract infection: still a dilemma? *Anesth Analg*. 2005;100(1):59-65.
- ⁵² Wang TY, Lo YL, Liu WT, Lin SM, Lin TY, Kuo CH, et al. Chronic cough and obstructive sleep apnoea in a sleep laboratory-based pulmonary practice. *Cough*. 2013;9(1):24.
- ⁵³ Sundar KM, Daly SE. Chronic cough and OSA: an underappreciated relationship. *Lung*. 2014;192(1):21-5.
- ⁵⁴ Pratter MR, Bartter T, Akers S, DuBois J. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med*. 1993;119(10):977-83.
- ⁵⁵ Smyrnios NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest*. 1995;108(4):991-7.
- ⁵⁶ Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1):1S-23S.
- ⁵⁷ Morice AH, Kastelik JA. Cough. 1: Chronic cough in adults. *Thorax*. 2003;58(10):901-7.
- ⁵⁸ Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg*. 2000;232(2):242-53.
- ⁵⁹ Moller AM, Maaloe R, Pedersen T. Postoperative intensive care admittance: the role of tobacco smoking. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(3):345-8.
- ⁶⁰ Pedersen T, Eliassen K, Henriksen E. A prospective study of risk factors and cardiopulmonary complications associated with anaesthesia and surgery: risk indicators of cardiopulmonary morbidity. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990;34(2):144-55.
- ⁶¹ Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000;321(7275):1493.
- ⁶² Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T. Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. *Anesthesiology*. 1987;66(6):729-36.
- ⁶³ Cohen MM, Duncan PG, Tate RB. Does anesthesia contribute to operative mortality? *JAMA*. 1988;260(19):2859-63.
- ⁶⁴ Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol*. 2006 Mar;72(3):97-109.

-
- ⁶⁵ Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*. 2003;98(5):1042-8.
- ⁶⁶ Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2008;107(1):130-7.
- ⁶⁷ Álvarez Gómez JA. [Sugammadex, a revolutionary new drug to reverse neuromuscular block]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2007;54(4):205-7.
- ⁶⁸ Álvarez Gómez JA, Ariño Irujo JJ, Errando Oyonarte CL, Martínez Torrente F, Roigé i Solé J, Gilsanz Rodríguez F. [Use of neuromuscular blocking agents and reversal of blockade: guidelines from Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2009;56(10):616-27.
- ⁶⁹ Hohlrieder M, Tiefenthaler W, Klaus H, Gabl M, Kavakebi P, Keller C, et al. Effect of total intravenous anaesthesia and balanced anaesthesia on the frequency of coughing during emergence from the anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2007;99(4):587-91.
- ⁷⁰ Doi M, Ikeda K. Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth*. 1993;40(2):122-6.
- ⁷¹ White PF, Tang J, Wender RH, Yumul R, Stokes OJ, Sloninsky A, Naruse R, Kariger R, Norel E, Mandel S, Webb T, Zaentz A. Desflurane versus sevoflurane for maintenance of outpatient anesthesia: the effect on early versus late recovery and perioperative coughing. *Anesth Analg*. 2009;109(2):387-93.
- ⁷² McKay RE, Bostrom A, Balea MC, McKay WR. Airway responses during desflurane versus sevoflurane administration via a laryngeal mask airway in smokers. *Anesth Analg*. 2006;103(5):1147-54.
- ⁷³ Inagaki Y, Shindo H, Mashimo T, Yoshiya I. The effects of epidural fentanyl on hemodynamic responses during emergence from isoflurane anesthesia and tracheal extubation: a comparison with intravenous fentanyl. *Anesth Analg*. 1997;85(2):328-35.
- ⁷⁴ Kamei J. Role of opioidergic and serotonergic mechanisms in cough and antitussives. *Pulm Pharmacol*. 1996;9(5-6):349-56.
- ⁷⁵ Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H. Fentanyl attenuates cardiovascular responses to tracheal extubation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39(1):85-9.
- ⁷⁶ Yoo YC, Na S, Jeong JJ, Choi EM, Moon BE, Lee JR. Dose-dependent attenuation by fentanyl on cough during emergence from general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(10):1215-20.
- ⁷⁷ Lin BF, Ju DT, Cherng CH, Hung NK, Yeh CC, Chan SM, Wu CT. Comparison between intraoperative fentanyl and tramadol to improve quality of emergence. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2012;24(2):127-32.
- ⁷⁸ Mendel P, Fredman B, White PF. Alfentanil suppresses coughing and agitation during emergence from isoflurane anesthesia. *J Clin Anesth*. 1995;7(2):114-18.

-
- ⁷⁹ Lee JY, Lim BG, Park HY, Kim NS. Sufentanil infusion before extubation suppresses coughing on emergence without delaying extubation time and reduces postoperative analgesic requirement without increasing nausea and vomiting after desflurane anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* 2012;62(6):512-7.
- ⁸⁰ Nho JS, Lee SY, Kang JM, Kim MC, Choi YK, Shin OY, et al. Effects of maintaining a remifentanil infusion on the recovery profiles during emergence from anaesthesia and tracheal extubation. *Br J Anaesth.* 2009;103(6):817-21.
- ⁸¹ Jun NH, Lee JW, Song JW, Koh JC, Park WS, Shim YH. Optimal effect-site concentration of remifentanil for preventing cough during emergence from sevoflurane-remifentanil anaesthesia. *Anaesthesia.* 2010;65(9):930-5.
- ⁸² Chang CH, Lee JW, Choi JR, Shim YH. Effect-site concentration of remifentanil to prevent cough after laryngomicrosurgery. *Laryngoscope.* 2013;123(12):3105-9.
- ⁸³ Chen J, Li W, Wang D, Hu X. The effect of remifentanil on cough suppression after endoscopic sinus surgery: a randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010 Nov;54(10):1197-203.
- ⁸⁴ Cho HB, Kim JY, Kim DH, Kim DW, Chae YJ. Comparison of the optimal effect-site concentrations of remifentanil for preventing cough during emergence from desflurane or sevoflurane anaesthesia. *J Int Med Res.* 2012;40(1):174-83.
- ⁸⁵ Böhler H, Fleischer F, Werning P. Tussive effect of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter. *Anaesthesia.* 1990;45(1):18-21.
- ⁸⁶ Boidin MP. Coughing during induction caused by morphinomimetic drugs. *Br J Anaesth.* 1994;72(5):610.
- ⁸⁷ Yasuda I, Hirano T, Yusa T, Satoh M. Tracheal constriction by morphine and by fentanyl in man. *Anesthesiology.* 1978;49(2):117-9.
- ⁸⁸ Agarwal A, Azim A, Ambesh S, Bose N, Dhiraj S, Sahu D, et al. Salbutamol, beclomethasone or sodium chromoglycate suppress coughing induced by iv fentanyl. *Can J Anaesth.* 2003;50(3):297-300.
- ⁸⁹ Benthuyssen JL, Smith NT, Sanford TJ, Head N, Dec-Silver H. Physiology of alfentanil-induced rigidity. *Anesthesiology.* 1986;64(4):440-6.
- ⁹⁰ Agarwal A, Gautam S, Nath SS, Gupta D, Singh U. Comparison of the incidence and severity of cough induced by sufentanil and fentanyl: a prospective, randomised, double-blind study. *Anaesthesia.* 2007;62(12):1230-2.
- ⁹¹ Shen JC, Xu JG, Zhou ZQ, Liu HJ, Yang JJ. 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. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2008;69(6):480-7.
- ⁹² Informe OMS sobre la Epidemia Mundial de Tabaquismo, 2013 [Internet]. OMS [citado 25 marzo 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85382/1/WHO_NMH_PND_13.2_spa.pdf?ua=1.

-
- ⁹³ Holbrook JH. Tobacco. En: Braunwald, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, editores. Principles of Internal Medicine, Vol. 1. New York: McGraw-Hill; 1987. p. 855-9.
- ⁹⁴ Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, et al. Smoking and mortality-beyond established causes. *N Engl J Med*. 2015;372(7):631-40.
- ⁹⁵ Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519.
- ⁹⁶ Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet*. 2013;381(9861):133-41.
- ⁹⁷ Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. *Lung Cancer*. 1997;17(1):1-60.
- ⁹⁸ Lipworth L, Tarone RE, Lund L, McLaughlin JK. Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer. *Clin Epidemiol*. 2009;1:33-43.
- ⁹⁹ Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(4):535-45.
- ¹⁰⁰ Grønkjær M, Eliassen M, Skov-Ettrup LS, Tolstrup JS, Christiansen AH, Mikkelsen SS, Becker U, Flensburg-Madsen T. Preoperative smoking status and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2014;259(1):52-71.
- ¹⁰¹ Rodrigo C. The effects of cigarette smoking on anesthesia. *Anesth Prog*. 2000;47(4):143-50.
- ¹⁰² Pearce AC, Jones RM. Smoking and anesthesia: preoperative abstinence and perioperative morbidity. *Anesthesiology*. 1984;61(5):576-84.
- ¹⁰³ Schwilk B, Bothner U, Schraag S, Georgieff M. Perioperative respiratory events in smokers and nonsmokers undergoing general anaesthesia. *Acta Anesthesiol Scand*. 1997;41(3):348-55.
- ¹⁰⁴ Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-8.
- ¹⁰⁵ Finkelstein R, Ma HD, Ghezzi H, Whittaker K, Fraser RS, Cosio MG. Morphometry of small airways in smokers and its relationship to emphysema type and hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):267-76.
- ¹⁰⁶ Willemse BW, ten Hacken NH, Rutgers B, Lesman-Leegte IG, Timens W, Postma DS. Smoking cessation improves both direct and indirect airway hyperresponsiveness in COPD. *Eur Respir J*. 2004;24(3):391-6.
- ¹⁰⁷ Bergren DR. Chronic tobacco smoke exposure increases cough to capsaicin in awake guinea pigs. *Respir Physiol*. 2001;126(2):127-40.
- ¹⁰⁸ Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Lai KW, Burney PGJ, Tattersfield AE. Factors affecting peak expiratory flow variability and bronchial reactivity in a random population sample. *Thorax*. 1993;48(9):899-905.

-
- ¹⁰⁹ Britton J, Pavord I, Richards K, Knox A, Wisniewski A, Wahedna I, et al. Factors influencing the occurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway calibre. *Eur Respir J*. 1994;7(5):881-7.
- ¹¹⁰ Millqvist E, Bende M. Capsaicin cough sensitivity is decreased in smokers. *Respir Med*. 2001;95(1):19-21.
- ¹¹¹ Sitkauskiene B, Dicipinigaitis PV. Effect of smoking on cough reflex sensitivity in humans. *Lung*. 2010;188(Suppl 1):S29-32.
- ¹¹² Nicod P, Rehr R, Winniford MD, Campbell WB, Firth BG, Hillis LD. Acute systemic and coronary hemodynamic and serologic responses to cigarette smoking in long-term smokers with atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4(5):964-71.
- ¹¹³ Erskine RJ, Hanning CD. Do I advise my patient to stop smoking pre-operatively? *Curr Anaesth Crit Care*. 1992;3:175-80.
- ¹¹⁴ Cole P. Smoking habits and carbon monoxide. En: Greenhalgh RM, editores. *Smoking and Arterial Disease*. Bath: Pitman; 1981. p 74-83.
- ¹¹⁵ Chin WW, Cooper DS, Lawrence C, Avruch J. Water intoxication caused by smoking in a compulsive water drinker. *Clin Res*. 1976;24:625A.
- ¹¹⁶ Chattopadhyay DK, Greaney MG, Irvin TT. Effect of cigarette smoking on the lower oesophageal sphincter. *Gut*. 1977;18(10):833-5.
- ¹¹⁷ Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 1994;78(1):7-16.
- ¹¹⁸ Hough M, Sweeney B. The influence of smoking on post operative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1998;53(9):932-3.
- ¹¹⁹ Lourenco RV, Klimek MF, Borowski CJ. Deposition and clearance of two micron particles in the tracheobronchial tree of normal subjects, smokers and non-smokers. *J Clin Invest*. 1971;50(7):1411-20.
- ¹²⁰ Sorensen LT, Nielsen HB, Kharazmi A, Gottrup F. Effect of smoking and abstention on oxidative burst and reactivity of neutrophils and monocytes. *Surgery*. 2004;136(5):1047-53.
- ¹²¹ Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg*. 2012;255(6):1069-79.
- ¹²² Jorgensen LN, Kallehave F, Christensen E, Siana JE, Gottrup F. Less collagen production in smokers. *Surgery*. 1998;123(4):450-5.
- ¹²³ Sorensen LT, Jorgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jorgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg*. 1999;86(7):927-31.
- ¹²⁴ Miller LG. Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 1989;17(2):90-108.

-
- ¹²⁵ Rautoma P, Svartling N. Smoking increases the requirement for rocuronium. *Can J Anesth*. 1998;45(7):651-4.
- ¹²⁶ Teiria H, Rautoma P, Yli-Hankala A. Effect of smoking on dose requirements for vecuronium. *Br J Anaesth*. 1996;76(1):154-5.
- ¹²⁷ Morton HJV. Tobacco smoking and pulmonary complications after operation. *Lancet*. 1944;1:368-70.
- ¹²⁸ Stanley TH, DeLang S. The effect of population habits on side effects and narcotic requirements during high dose fentanyl anaesthesia. *Can Anaesth Soc J*. 1984;31(4):368-76.
- ¹²⁹ Creekmore FM, Lugo RA, Weiland KJ. Postoperative opiate analgesia requirements of smokers and nonsmokers. *Ann Pharmacother*. 2004;38(6):949-53.
- ¹³⁰ Lee LY, Gu Q, Lin YS. Effect of smoking on cough reflex sensitivity: basic and preclinical studies. *Lung*. 2010;188(Suppl 1):S23-7.
- ¹³¹ Kou YR, Lee LY. Mechanisms of cigarette smoke-induced stimulation of rapidly adapting receptors in canine lungs. *Respir Physiol*. 1991;83(1):61-75.
- ¹³² Lee LY, Burki NK, Gerhardstein DC, Gu Q, Kou YR, Xu J. Airway irritation and cough evoked by inhaled cigarette smoke: role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20(4):355-64.
- ¹³³ Joad JP, Munch PA, Bric JM, Evans SJ, Pinkerton KE, Chen CY, et al. Passive smoke effects on cough and airways in young guinea pigs: role of brainstem substance P. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):499-504.
- ¹³⁴ Sekizawa S, Chen CY, Bechtold AG, Tabor JM, Bric JM, Pinkerton KE, et al. Extended secondhand tobacco smoke exposure induces plasticity in nucleus tractus solitarius second-order lung afferent neurons in young guinea pigs. *Eur J Neurosci*. 2008;28(4):771-81.
- ¹³⁵ Blanc FX, Macedo P, Hew M, Chung KF. Capsaicin cough sensitivity in smokers with and without airflow obstruction. *Respir Med*. 2009;103(5):786-90.
- ¹³⁶ Bluman LG, Mosca L, Newman N, Simon DG. Preoperative Smoking Habits and Postoperative Pulmonary Complications. *Chest* 1998;113(4):883-89.
- ¹³⁷ Wightman JAK. A prospective survey of the incidence of postoperative pulmonary complications. *Br J Surg*. 1986;55(2):85-91.
- ¹³⁸ Dales RE, Dionne G, Leech JA, Lunau M, Schweitzer I. Preoperative prediction of pulmonary complications following thoracic surgery. *Chest*. 1993;104(1):155-9.
- ¹³⁹ Myles PS, Iacono GA, Hunt JO, Fletcher H, Morris J, McIlroy D, et al. Risk of respiratory complications and wound infection in patients undergoing ambulatory surgery: smokers versus nonsmokers. *Anesthesiology*. 2002;97(4):842-7.
- ¹⁴⁰ Latimer RG, Dickman M, Day WC, Gunn ML, Schmidt CD. Ventilatory patterns and pulmonary complications after upper abdominal surgery determined by preoperative and postoperative computerized spirometry and blood gas analysis. *Am J Surg*. 1971;122(5):622-32.

-
- ¹⁴¹ Ford GT, Rosenal TW, Clergue F, Whitelaw WA. Respiratory physiology in upper abdominal surgery. *Clin Chest Med*. 1993;14(2):237-52.
- ¹⁴² Strandberg A, Tokins L, Brismar B, Lundquist H, Hedenstierna G. Constitutional factors promoting development of atelectasis during anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987;31(1):21-4.
- ¹⁴³ von Ungern-Sternberg BS, Boda K, Chambers NA, Rebmann C, Johnson C, Sly PD, et al. Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study. *Lancet*. 2010;376(9743):773-83.
- ¹⁴⁴ Dennis A, Curran J, Sherriff J, Kinnear W. Effects of passive and active smoking on induction of anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1994;73(4):450-2.
- ¹⁴⁵ Ramachandran SK, Nafiu OO, Ghaferi A, Tremper KK, Shanks A, Kheterpal S. Independent predictors and outcomes of unanticipated early postoperative tracheal intubation after nonemergent, noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;115(1):44-53.
- ¹⁴⁶ Thomsen T, Villebro N, Moller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Sys Rev*. 2014 Mar 27;3:CD002294.
- ¹⁴⁷ Moller AM, Villebro N, Pedersen T, Tonnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002;359(9301):114-7.
- ¹⁴⁸ Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Nicotine products. En: Ellenhorn MJ, Barceloux DG, editores. *Medical Toxicology*. New York:Elsevier; 1988. p. 912-21.
- ¹⁴⁹ Castleden CM, Cole PV. Variations in carboxyhaemoglobin levels in smokers. *Br Med J*. 1974;4(5947):736-8.
- ¹⁵⁰ Erskine RJ, Murphy PJ, Langton JA. Sensitivity of upper airway reflexes in cigarette smokers: effect of abstinence. *Br J Anaesth*. 1994;73(3):298-302.
- ¹⁵¹ Mitchell C, Garrahy P, Peake P. Postoperative respiratory morbidity: identification of risk factors. *Aust N Z J Surg*. 1982;52(2):203-209.
- ¹⁵² Bode FR, Dosman J, Martin RR, Macklem PT. Reversability of pulmonary function abnormalities in smokers – a prospective study of early diagnostic test of small airway disease. *Am J Med*. 1975;59(1):43-52.
- ¹⁵³ Warner MA, Offord KP, Warner ME, Lennon RL, Conover A, Jansson-Schumacher U. Role of preoperative smoking cessation and other factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin Proc*. 1989;64(6):609-16.
- ¹⁵⁴ Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, Kishi Y. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest*. 2001;120(3):705-10.
- ¹⁵⁵ Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ, Uhrich TD, Ebert TJ. Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: a comparison to sevoflurane and thiopental. *Anesthesiology*. 2000;93(2):404-8.

-
- ¹⁵⁶ Lofgren N. Studies on Local Anesthetic Lidocaine, a New Synthetic Drug. Ivan Halggstrom, Stockholm, 1948 (reprinted by the Marin Press, Worcester, Mass).
- ¹⁵⁷ Southworth JL, McKusick VA, Pierce EC, Rawson FL. Ventricular fibrillation precipitated by cardiac catheterization; complete recovery of the patient after 45 minutes. *J Am Med Assoc.* 1950;143(8):717-20.
- ¹⁵⁸ Rowland M, Thomson PD, Guichard A, Melmon KL. Disposition kinetics of lidocaine in normal subjects. *Ann N Y Acad Sci.* 1971;179:383-98.
- ¹⁵⁹ Thomson P, Rowland M, Cohn K, Steinbrunn W, Melmian KL. Critical differences in the pharmacokinetics of lidocaine between normal and congestive heart failure patients. *Clin Res.* 1969;17:140.
- ¹⁶⁰ Stenson RE, Constantino RT, Harrison DC. Interrelationships of hepatic blood flow, cardiac output, and blood levels of lidocaine in man. *Circulation.* 1971;43(2):205-11.
- ¹⁶¹ Denson DD, Mazoit JX. Physiology, pharmacology and toxicity of local anesthetics: Adult and pediatric considerations: En: Raj PJ, editor. *Clinical Practice of Regional Anesthesia.* New York, NY: Churchill Livingstone; 1991. p. 73-106.
- ¹⁶² Hollunger G: On the metabolism of lidocaine. The properties of the enzyme system responsible for the oxidative metabolism of lidocaine. *Acta Pharmacol (Copenh).* 1961;17:356-64.
- ¹⁶³ Bargetzi MJ, Aoyama T, Gonzales FJ, Meyer UA. Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450III_{A4}. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(5):521-7.
- ¹⁶⁴ Wang JS, Backman JT, Taavitsainen P, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in lidocaine N-deethylation and 3-hydroxylation in humans. *Drug Metab Dispos.* 2000;28(8):959-65.
- ¹⁶⁵ Mather LE, Thomas J: Metabolism of lidocaine in man. *Life Sci.* 1972;11:915-19.
- ¹⁶⁶ Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron.* 2000;26(1):13-25.
- ¹⁶⁷ Clare JJ, Tate SN, Nobbs M, and Romanos MA. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets. *Drug Discov Today.* 2000;5(11):506-20.
- ¹⁶⁸ Gokin AP, Philip B, Strichartz GR. Preferential block of small myelinated sensory and motor fibers by lidocaine: in vivo electrophysiology in the rat sciatic nerve. *Anesthesiology.* 2001;95(6):1441-54.
- ¹⁶⁹ Bonica JJ. Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia. Philadelphia: F.A. Davis Company; 1967.
- ¹⁷⁰ Berde CB, Strichartz GR. Anestésicos locales. En: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editores. *Miller Anesthesia.* 7^a ed. Madrid: Elsevier; 2010. p. 679-705.
- ¹⁷¹ Oda A, Ohashi H, Komori S, Iida H, Dohi S. Characteristics of ropivacaine block of Na⁺ channels in rat dorsal root ganglion neurons. *Anesth Analg.* 2000;91(5):1213-20.

-
- ¹⁷² Strichartz GR, Sanchez V, Arthur GR, Chafetz R, Martin D. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol:buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. *Anesth Analg*. 1990;71(2):158-70.
- ¹⁷³ Lidocaine (systemic): drug information (2015) [Internet]. Lexi-Comp Online [citado 10 Julio 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/lidocaine-systemic-drug-information>.
- ¹⁷⁴ Braid D, Scott D: The systemic absorption of local analgesic drugs. *Br J Anaesth*. 1965;37:394-404.
- ¹⁷⁵ Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. Epinephrine enhances analgesia produced by epidural bupivacaine during labor. *Anesth Analg*. 1987;66(5):447-51.
- ¹⁷⁶ DiFazio CA, Carron H, Grosslight KR, Moscicki JC, Bolding WR, Johns RA. Comparison of pH-adjusted lidocaine solutions for epidural anesthesia. *Anesth Analg*. 1986;65(7):760-4.
- ¹⁷⁷ Bedder MD, Kozody R, Craig DB. Comparison of bupivacaine and alkalized bupivacaine in brachial plexus anesthesia. *Anesth Analg*. 1988;67(1):48-52.
- ¹⁷⁸ Kytä J, Heavner JE, Badgwell JM, Rosenberg PH. Cardiovascular and central nervous system effects of co-administered lidocaine and bupivacaine in piglets. *Reg Anesth*. 1991;16(2):89-94.
- ¹⁷⁹ Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*. 1985;62(4):396-405.
- ¹⁸⁰ De Jong RH, Ronfeld RA, DeRosa RA. Cardiovascular effects of convulsant and supraconvulsant doses of amide local anesthetics. *Anesth Analg*. 1982;61(1):3-9.
- ¹⁸¹ Wagman IH, De Jong RH, Prince DA. Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology*. 1967;28(1):155-72.
- ¹⁸² Scott DB. Evaluation of the toxicity of local anaesthetic agents in man. *Br J Anaesth*. 1975;47(1):56-61.
- ¹⁸³ Burney RG, DiFazio CA, Foster JA. Effects of pH on protein binding of lidocaine. *Anesth Analg*. 1978;57(4):478-80.
- ¹⁸⁴ Chamberlain BK, Volpe P, Fleischer S. Inhibition of calcium-induced calcium release from purified cardiac sarcoplasmic reticulum vesicles. *J Biol Chem*. 1984;259(12):7547-53.
- ¹⁸⁵ Kotelko DM, Shnider SM, Dailey PA, Brizgys RV, Levinson G, Shapiro WA, et al. Bupivacaine-induced cardiac arrhythmias in sheep. *Anesthesiology*. 1984;60(1):10-8.
- ¹⁸⁶ Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(4):933-7.
- ¹⁸⁷ Eggleston ST, Lush LW. Understanding allergic reactions to local anesthetics. *Ann Pharmacother*. 1996;30(7-8):851-7.
- ¹⁸⁸ Sinha M, Sinha R. Anaphylactic shock following intraurethral lidocaine administration during transurethral resection of the prostate. *Indian J Urol*. 2008;24(1):114-5.

-
- ¹⁸⁹ Amsler E, Flahault A, Mathelier-Fusade P, Aractingi S. Evaluation of re-challenge in patients with suspected lidocaine allergy. *Dermatology*. 2004;208(2):109-11.
- ¹⁹⁰ Jenerowicz D, Polańska A, Glińska O, Czarnecka-Operacz M, Schwartz RA. Allergy to lidocaine injections: comparison of patient history with skin testing in five patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(3):134-8.
- ¹⁹¹ Baluga JC, Casamayou R, Carozzi E, López N, Anale R, Borges R, et al. Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002;30(1):14-9.
- ¹⁹² Al-Dosary K, Al-Qahtani A, Alangari A. Anaphylaxis to lidocaine with tolerance to articaine in a 12 year old girl. *Saudi Pharm J*. 2014;22(3):280-2.
- ¹⁹³ Soong WJ, Lee YS, Soong YH, Tsao PC, Yang CF, Jeng MJ, et al. Life-threatening anaphylactic reaction after the administration of airway topical lidocaine. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(5):505-8.
- ¹⁹⁴ To D, Kossintseva I, de Gannes G. Lidocaine contact allergy is becoming more prevalent. *Dermatol Surg*. 2014;40(12):1367-72.
- ¹⁹⁵ Lambert LA, Lambert DH, Strichartz GR. Irreversible conduction block in isolated nerve by high concentrations of local anesthetics. *Anesthesiology*. 1994;80(5):1082-93.
- ¹⁹⁶ Eberhart LH, Morin AM, Kranke P, Geldner G, Wulf H. [Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. A quantitative systematic overview (meta-analysis) of randomized controlled studies]. *Anaesthesist*. 2002;51(7):539-46.
- ¹⁹⁷ Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC, Yelich SJ, Scholnick FT, DeFontes J, Bohner D. Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 1991;72(3):275-81.
- ¹⁹⁸ Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. *Anesth Analg*. 2009;108(3):837-45.
- ¹⁹⁹ Schmitt C, Matulic M, Kervégant M, Tichadou L, Boutin A, Glaizal M, et al. [Methaemoglobinaemia in a child treated with Emla® cream: circumstances and consequences of overdose]. *Ann Dermatol Venereol*. 2012;139(12):824-7.
- ²⁰⁰ Román L, Buño Soto A, Alcaide Martin MJ, Fernández Calle P, Oliver Sáez P. Mujer de 18 años con metahemoglobinemia tras utilización de crema anestésica tópica. *Lab Clin*. 2011;4(1):45-9.
- ²⁰¹ Shamriz O, Cohen-Glickman I, Reif S, Shteyer E. Methemoglobinemia induced by lidocaine-prilocaine cream. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(4):250-4.
- ²⁰² Tran AN, Koo JY. Risk of systemic toxicity with topical lidocaine/prilocaine: a review. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(9):1118-22.
- ²⁰³ Esteban-Sánchez M, Izquierdo-Gil A, Hurtado-Gómez MF. [Methaemoglobinaemia due to topical administration of local anesthetic for laser depilation]. *Farm Hosp*. 2013;37(6):559-61.
- ²⁰⁴ Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29(6):564-75.

-
- ²⁰⁵ Mather LE, Copeland SE, Ladd LA. Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30(6):553-66.
- ²⁰⁶ Irita K, Kawashima Y, Morita K, Seo N, Iwao Y, Tsuzaki K, et al. [Critical incidents during regional anesthesia in Japanese Society of Anesthesiologists-Certified Training Hospitals: An analysis of responses to the annual survey conducted between 1999 and 2002 by the Japanese Society of Anesthesiologists]. *Masui.* 2005;54(4):440-9.
- ²⁰⁷ Bromage PR, Robson JG. Concentrations of lignocaine in the blood after intravenous, intramuscular epidural and endotracheal administration. *Anaesthesia.* 1961;16:461-78.
- ²⁰⁸ Gianelly R, von der Groeben JO, Spivack AP, Harrison DC. Effect of lidocaine on ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1967;277(23):1215-9.
- ²⁰⁹ Foldes FF, Molloy R, McNall PG, Koukal LR. Comparison of toxicity of intravenously given local anesthetic agents in man. *J Am Med Assoc.* 1960;172:1493-8.
- ²¹⁰ Julian RM. Lidocaine in experimental epilepsy: Correlation of anticonvulsant effect with blood concentration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1973;34(6):639-45.
- ²¹¹ Binnion PF, Murtagh G, Pollock AM, Fletcher E. Relation between plasma lignocaine levels and induced haemodynamic changes. *Br Med J.* 1969;3(5667):390-2.
- ²¹² Grossman JJ, Cooper JA, Frieden J. Cardiovascular effects of infusion of lidocaine on patients with heart disease. *Am J Cardiol.* 1969;24(2):191-7.
- ²¹³ Collinsworth WA, Strong JM, Atkinson JA, Winkle RA, Pelroth F, Harrison DC. Pharmacokinetics and metabolism of lidocaine in patients with renal failure. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18(1):59-64.
- ²¹⁴ Boyes RN, Scott DB, Jebson PJ, Godman MJ, Julian DG. Pharmacokinetics of lidocaine in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1971;12(1):105-16.
- ²¹⁵ Yukioka H, Yoshimoto N, Nishimura K, Fujimori M. Intravenous lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation. *Anesth Analg.* 1985;64(12):1189-92.
- ²¹⁶ Yukioka H, Hayashi M, Terai T, Fujimori M. Intravenous lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation in elderly patients. *Anesth Analg.* 1993;77(2):309-12.
- ²¹⁷ Lotia S, Bellamy MC. Anaesthesia and Morbid Obesity. *Cont Edu Anaesth Crit Care and Pain.* 2008;8(5):151-6.
- ²¹⁸ Williams DJ, Walker JD. A nomogram for calculating the maximum dose of local anaesthetic. *Anaesthesia.* 2014;69(8):847-53.
- ²¹⁹ Lidocaína. Ficha técnica [Internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [citado 25 Junio 2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76678/FT_76678.pdf.
- ²²⁰ Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2011;58(1):22-37.

-
- ²²¹ Per H. Rosenberg, Bernadette Th. Veering, and William F. Urmeý. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29(6):564-75.
- ²²² McNamara PJ, Alcorn J. Protein binding predictions in infants. *AAPS PharmSci*. 2002;4(1):E4.
- ²²³ Meunier J-F, Goujard E, Dubousset A-M, Samii K, Mazoit JX. Pharmacokinetics of bupivacaine after continuous epidural infusion in infants with and without biliary atresia. *Anesthesiology*. 2001;95(1):87-95.
- ²²⁴ Kurokawa K, Mimori Y, Tanaka E, Kohriyama T, Nakamura S. Age-related change in peripheral nerve conduction: compound muscle action potential duration and dispersion. *Gerontology*. 1999;45(3):168-73.
- ²²⁵ Simon MJ, Veering BT, Stienstra R, van Kleef J, Burm AG. The effect of age on neural blockade and hemodynamic changes after epidural administration of ropivacaine. *Anesth Analg*. 2002;94(5):1325-30.
- ²²⁶ Bromage PR. Ageing and epidural dose requirements. Segmental spread and predictability of epidural analgesia in youth and extreme age. *Br J Anaesth*. 1969;41(12):1016-22.
- ²²⁷ Butterworth JF, Walker FO, Lysak SZ. Pregnancy increases median nerve susceptibility to lidocaine. *Anesthesiology*. 1990;72(6):962-5.
- ²²⁸ Moller RA, Covino BG. Effect of progesterone on the cardiac electrophysiologic alterations produced by ropivacaine and bupivacaine. *Anesthesiology*. 1992;77(4):735-41.
- ²²⁹ Santos AC, Pedersen H, Harmon TW, Morishima HO, Finster M, Arthur GR, et al. Does pregnancy alter the systemic toxicity of local anesthetics? *Anesthesiology*. 1989;70(6):991-5.
- ²³⁰ Pihlajamäki K, Kanto J, Lindberg R, Karanko M, Kiilholma P. Extradural administration of bupivacaine: pharmacokinetics and metabolism in pregnant and non-pregnant women. *Br J Anaesth*. 1990;64(5):556-62.
- ²³¹ Jokinen M. Effects of drug interactions and liver disease on the pharmacokinetics of ropivacaine [Tesis Doctoral]. Finlandia: Universidad de Helsinki; 2003.
- ²³² Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA, Cohn K, Steinbrunn W, Cudihee R, et al. Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. *Ann Intern Med*. 1973;78(4):499-508.
- ²³³ Svensson CK, Woodruff MN, Baxter JG, Lalka D. Free drug concentration monitoring in clinical practice. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11(6):450-69.
- ²³⁴ Norio K, Mäkisalo H, Isoniemi H, Groop P-H, Pere P, Lindgren L. Are diabetic patients in danger at renal transplantation? An invasive perioperative study. *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17(12):729-36.
- ²³⁵ Arlander E, Ekström G, Alm C, Carillo JA, Bielenstein M, Bottiger Y, et al. Metabolism of ropivacaine in humans mediated by CYP1A2 and to a minor extent by CYP3A4: An interaction study with fluvoxamine and ketoconazole as in vivo inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(5):489-91.

-
- ²³⁶ Jokinen MJ, Ahonen J, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of clarithromycin and itraconazole on the pharmacokinetics of ropivacaine. *Pharmacol Toxicol*. 2001;88(4):187-91.
- ²³⁷ Bowdle TA, Freund PR, Slattery JT. Propranolol reduces bupivacaine clearance. *Anesthesiology*. 1987;66(1):36-8.
- ²³⁸ Morris IR. Fiberoptic intubation. *Can J Anaesth*. 1994;41(10):996-1007.
- ²³⁹ Woodruff C, Wiecek PM, Schrick T, Vinet B, Backman SB. Atomised lidocaine for airway topical anaesthesia in the morbidly obese: 1% compared with 2%. *Anaesthesia*. 2010;65(1):12-7.
- ²⁴⁰ Kundra P, Kutralam S, Ravishankar M. Local anaesthesia for awake fiberoptic nasotracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44(5):511-6.
- ²⁴¹ Chung DC, Mainland PA, Kong AS. Anesthesia of the airway by aspiration of lidocaine. *Can J Anaesth*. 1999;46(3):215-9.
- ²⁴² Orliaguet GA, Gall O, Savoldelli GL, Couloigner V. Case scenario: perianesthetic management of laryngospasm in children. *Anesthesiology*. 2012;116(2):458-71.
- ²⁴³ Mihara T, Uchimoto K, Morita S, Goto T. The efficacy of lidocaine to prevent laryngospasm in children: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2014;69(12):1388-96.
- ²⁴⁴ Baraka A. Intravenous lidocaine controls extubation laryngospasm in children. *Anesth Analg*. 1978;57(4):506-7.
- ²⁴⁵ Lewis KE. Transtracheal lignocaine: effective treatment for postextubation stridor. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(1):128-31.
- ²⁴⁶ Sanikop C, Bhat S. Efficacy of intravenous lidocaine in prevention of post extubation laryngospasm in children undergoing cleft palate surgeries. *Indian J Anaesth*. 2010;54:132-6.
- ²⁴⁷ Al-alamy AA, Ayoub CM, Baraka AS. Laryngospasm: Review of different prevention and treatment modalities. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(4):281-8.
- ²⁴⁸ Burgoyne LL, Angheliescu DL. Intervention steps for treating laryngospasm in pediatric patients. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(4):297-302.
- ²⁴⁹ Groeben H, Grosswendt T, Silvanus M, Beste M, Peters J. Lidocaine inhalation for local anaesthesia and attenuation of bronchial hyper-reactivity with least airway irritation. Effect of three different dose regimens. *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17(11):672-9.
- ²⁵⁰ Groeben H, Peters J. Lidocaine exerts its effect on induced bronchospasm by mitigating reflexes, rather than by attenuation of smooth muscle contraction. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(3):359-64.
- ²⁵¹ Steinhaus JE, Gaskin L. A study of intravenous lidocaine as a suppressant of cough reflex. *Anesthesiology*. 1963;24:285-90.
- ²⁵² Poulton TJ, James FM. Cough suppression by lidocaine. *Anesthesiology*. 1979;50(5):470-2.

-
- ²⁵³ Lim KG, Rank MA, Hahn PY, Keogh KA, Morgenthaler TI, Olson EJ. Long-term safety of nebulized lidocaine for adults with difficult-to-control chronic cough: a case series. *Chest*. 2013;143(4):1060-5.
- ²⁵⁴ Jee D, Park SY. Lidocaine sprayed down the endotracheal tube attenuates the airway-circulatory reflexes by local anesthesia during emergence and extubation. *Anesth Analg*. 2003;96(1):293-7.
- ²⁵⁵ Zamora Lozano J, Cruz Villaseñor JA, Rodríguez Reyes J, Sánchez Rodríguez JP, Briones Corona G, Gallardo Alonso LA. [Comparison of topical, intravenous, and intracuff lidocaine for reducing coughing after extubation during emergence from general anesthesia]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2007;54(10):596-601.
- ²⁵⁶ George SE, Singh G, Mathew BS, Fleming D, Korula G. Comparison of the effect of lignocaine instilled through the endotracheal tube and intravenous lignocaine on the extubation response in patients undergoing craniotomy with skull pins: A randomized double blind clinical trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013;29(2):168-72.
- ²⁵⁷ Pandey CK, Raza M, Ranjan R, Lakra A, Agarwal A, Singh U, et al. Intravenous lidocaine suppresses fentanyl-induced coughing: a double-blind, prospective, randomized placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2004;99(6):1696-8.
- ²⁵⁸ 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(7):654-9.
- ²⁵⁹ Otero C, Gilsanz FJ, Luengo C. [Cough suppression during head bandaging and extubation following general anesthesia for craniotomy]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1985;32(6):276-9.
- ²⁶⁰ Gecaj-Gashi A, Nikolova-Todorova Z, Ismaili-Jaha V, Gashi M. Intravenous lidocaine suppresses fentanyl-induced cough in Children. *Cough*. 2013;9:20.
- ²⁶¹ Kim JY, Park KS, Kim JS, Park SY, Kim JW. The effect of lidocaine on remifentanil-induced cough. *Anaesthesia*. 2008;63(5):495-8.
- ²⁶² 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*. 2014;28(3):325-33.
- ²⁶³ Soltani HA, Aghadavoudi O. The effect of different lidocaine application methods on postoperative cough and sore throat. *J Clin Anesth*. 2002;14(1):15-8.
- ²⁶⁴ Sumathi PA, Shenoy T, Ambareesha M, Krishna HM. Controlled comparison between betamethasone gel and lidocaine jelly applied over tracheal tube to reduce postoperative sore throat, cough, and hoarseness of voice. *Br J Anaesth*. 2008;100(2):215-8.
- ²⁶⁵ Caranza R, Raphael JH, Nandwani N, Langton JA. Effect of nebulised lignocaine on the quality of induction of anaesthesia in cigarette smokers. *Anaesthesia*. 1997;52(9):849-52.
- ²⁶⁶ Sconzo JM, Moscicki JC, DiFazio CA. In vitro diffusion of lidocaine across endotracheal tube cuffs. *Reg Anesth*. 1990;15(1):37-40.
- ²⁶⁷ Navarro LH, Lima RM, Aguiar AS, Braz JR, Carness JM, Módolo NS. The effect of intracuff alkalized 2% lidocaine on emergence coughing, sore throat, and hoarseness in smokers. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(2):248-53.

-
- ²⁶⁸ Fagan C, Frizelle HP, Laffey J, Hannon V, Carey M. The effects of intracuff lidocaine on endotracheal-tube-induced emergence phenomena after general anesthesia. *Anesth Analg*. 2000;91(1):201-5.
- ²⁶⁹ Kim JE, Min SK, Chae YJ, Lee YJ, Moon BK, Kim JY. Pharmacological and nonpharmacological prevention of fentanyl-induced cough: a meta-analysis. *J Anesth*. 2014;28(2):257-66.
- ²⁷⁰ Wetzel LE, Ancona AL, Cooper AS, Kortman AJ, Loniewski GB, Lebeck LL. The effectiveness of 4% intracuff lidocaine in reducing coughing during emergence from general anesthesia in smokers undergoing procedures lasting less than 1.5 hours. *AANA J*. 2008;76(2):105-8.
- ²⁷¹ Berkenbosch JW, Fichter CR, Tobias JD. The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit. *Anesth Analg* 2002;94(3):506-11.
- ²⁷² Shah B, Sucher K, Hollenbeck CB. Comparison of ideal body weight equations and published height-weight tables with body mass index tables for healthy adults in the United States. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(3):312-9.
- ²⁷³ Camponovo C, Fanelli A, Ghisi D, Cristina D, Fanelli G. A prospective, double-blinded, randomized, clinical trial comparing the efficacy of 40 mg and 60 mg hyperbaric 2% prilocaine versus 60 mg plain 2% prilocaine for intrathecal anesthesia in ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2010;111(2):568-72.
- ²⁷⁴ Perduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373-9.
- ²⁷⁵ Delgado Rodríguez M, Llorca Díaz J, Domenech Massons JM. Análisis estratificado y multivariable. En *Investigación Científica: Fundamentos metodológicos y estadísticos*. Barcelona: Igno; 2012. p. 205-73.
- ²⁷⁶ Gupta D, Agrawal S, Sharma JP. Evaluation of preoperative Strepsils lozenges on incidence of postextubation cough and sore throat in smokers undergoing anesthesia with endotracheal intubation. *Saudi J Anaesth*. 2014;8(2):244-8.
- ²⁷⁷ Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(7):592-7.
- ²⁷⁸ Steinhaus JE, Howland DE. Intravenously administered lidocaine as a supplement to nitrous oxide-thiobarbiturate anesthesia. *Anesth Analg*. 1958;37(2):40-6.
- ²⁷⁹ Smith FR, Kundahl PC. Intravenously administered lidocaine as cough depressant during general anesthesia for bronchography. *Chest*. 1973;63(3):427-9.
- ²⁸⁰ Christensen V, Ladegaard-Pedersen HJ, Skovsted P. Intravenous lidocaine as a suppressant of persistent cough caused by bronchoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1978;67:84-6.
- ²⁸¹ Augstkalns I, Bradshaw EG. The value of topical lignocaine for bronchoscopy under general anaesthesia. *Anaesthesia*. 1977;32(4):367-70.

-
- ²⁸² Bidwai AV, Bidwai VA, Rogers CR, Stanley TH. Blood-pressure and pulse-rate responses to endotracheal extubation with and without prior injection of lidocaine. *Anesthesiology*. 1979;51(2):171-3.
- ²⁸³ Gefke K, Andersen LW, Friesel E. Lidocaine given intravenously as a suppressant of cough and laryngospasm in connection with extubation after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1983;27(2):111-2.
- ²⁸⁴ Nishino T, Hiraga K, Sugimori K. Effects of i.v. lignocaine on airway reflexes elicited by irritation of the tracheal mucosa in humans anaesthetized with enflurane. *Br J Anaesth*. 1990;64(6):682-7.
- ²⁸⁵ Gonzalez RM, Bjerke RJ, Drobycki T, Stapelfeldt WH, Green JM, Janowitz MJ, et al. Prevention of endotracheal tube-induced coughing during emergence from general anesthesia. *Anesth Analg*. 1994;79(4):792-5.
- ²⁸⁶ Nickalls RW, Mapleson WW. Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br J Anaesth*. 2003;91(2):170-4.
- ²⁸⁷ Bentley JB, Borel JD, Nenad RE Jr, Gillespie TJ. Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesth Analg*. 1982;61(12):968-71.
- ²⁸⁸ Anzawa N, Hirota K, Kitayama M, Kushikata T, Matsuki A. Fentanyl-mediated reduction in the bispectral index and 95% spectral edge frequency is age-dependent. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(2):167-9.
- ²⁸⁹ Diachun CA, Tunink BP, Brock-Utne JG. Suppression of cough during emergence from general anesthesia: laryngotracheal lidocaine through a modified endotracheal tube. *J Clin Anesth*. 2001;13(6):447-51.
- ²⁹⁰ Jaichandran VV, Bhanulakshmi IM, Jagadeesh V. Intracuff buffered lidocaine versus saline or air – A comparative study for smooth extubation in patients with hyperactive airways undergoing eye surgery. *SAJAA*. 2009;15(2):11-4.
- ²⁹¹ Lee JH, Koo BN, Jeong JJ, Kim HS, Lee JR. Differential effects of lidocaine and remifentanyl on response to the tracheal tube during emergence from general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2011;106(3):410-5.
- ²⁹² Rosenbaum MA, Haridas M, McHenry CR. Life-threatening neck hematoma complicating thyroid and parathyroid surgery. *Am J Surg*. 2008;195(3):339-43.
- ²⁹³ Huang CJ, Hsu YW, Chen CC, Ko YP, Rau RH, Wu KH, et al. Prevention of coughing induced by endotracheal tube during emergence from general anesthesia a comparison between three different regimens of lidocaine filled in the endotracheal tube cuff. *Acta Anaesthesiol Sin*. 1998;36(2):81-6.
- ²⁹⁴ Yamasaki H, Takahashi K, Yamamoto S, Yamamoto Y, Miyata Y, Terai T. Efficacy of endotracheal lidocaine administration with continuous infusion of remifentanyl for attenuating tube-induced coughing during emergence from total intravenous anesthesia. *J Anesth*. 2013;27(6):822-6.
- ²⁹⁵ Olsson GL, Hallen B, Hambræus-Jonzon K. Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185,358 anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1986;30(1):84-92.

-
- ²⁹⁶ Nishina K, Mikawa K, Takao Y, Shiga M, Maekawa N, Obara H. Intravenous lidocaine attenuates acute lung injury induced by hydrochloric acid aspiration in rabbits. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1300-9.
- ²⁹⁷ Gavel G, Walker R. Extubation guidelines: management of laryngospasm. *Anaesthesia*. 2012 Aug;67(8):920-2.
- ²⁹⁸ Koç C, Kocaman F, Aygenç E, Ozdem C, Çekiç A: The use of preoperative lidocaine to prevent stridor and laryngospasm after tonsillectomy and adenoidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118(6):880-2.
- ²⁹⁹ Schebesta K, Gloglu E, Chiari A, Mayer N, Kimberger O: Topical lidocaine reduces the risk of perioperative airway complications in children with upper respiratory tract infections. *Can J Anaesth*. 2010;57(8):745-50.
- ³⁰⁰ Staffel JG, Weissler MC, Tyler EP, Drake AF. The prevention of postoperative stridor and laryngospasm with topical lidocaine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(10):1123-8.
- ³⁰¹ Al-alamy AA, Zestos MM, Baraka AS: Pediatric laryngospasm: Prevention and treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(3):388-95.
- ³⁰² Jubb Alastair, Ford P, Extubation after Anaesthesia: A Systematic Review. Update in *Anesthesia*. 2009;(51):30-6.
- ³⁰³ Stoelting RK. Circulatory changes during direct laryngoscopy and tracheal intubation: influence of duration of laryngoscopy with or without prior lidocaine. *Anesthesiology*. 1977;47(4):381-4.
- ³⁰⁴ Stoelting RK. Blood pressure and heart rate changes during short-duration laryngoscopy for tracheal intubation: influence of viscous or intravenous lidocaine. *Anesth Analg*. 1978;57(2):197-9.
- ³⁰⁵ Hamill JF, Bedford RF, Weaver DC, Colohan AR. Lidocaine before endotracheal intubation: intravenous or laryngotracheal? *Anesthesiology*. 1981;55(5):578-81.
- ³⁰⁶ Hernández-Palazón J, Tortosa Serrano JA, García-Palenciano C, Molero Molero E, Burguillos López S, Pérez-Flores D. [Cardiovascular response to tracheal intubation in patients with intracranial tumor. Comparative study between urapidil and lidocaine]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2000;47(4):146-50.
- ³⁰⁷ Qi DY, Wang K, Zhang H, Du BX, Xu FY, Wang L, et al. Efficacy of intravenous lidocaine versus placebo on attenuating cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation: a systematic review of randomized controlled trials. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79(12):1423-35.
- ³⁰⁸ Khan FA, Ullah H. Pharmacological agents for preventing morbidity associated with the haemodynamic response to tracheal intubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 3;7:CD004087.
- ³⁰⁹ Eidi M, Seyed Toutounchi SJ, Kolahdüzan K, Sadeghian P, Seyed Toutounchi N. Comparing the effect of dexamethasone before and after tracheal intubation on sore throat after tympanoplasty surgery: a randomized controlled trial. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2014;26(75):89-98.

³¹⁰ Bagchi D, Mandal MC, Das S, Sahoo T, Basu SR, Sarkar S. Efficacy of intravenous dexamethasone to reduce incidence of postoperative sore throat: A prospective randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012;28(4):477-80.