



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CMN SIGLO XXI  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNÁRDO SEPÚLVEDA"  
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA**

**EFFECTIVIDAD DE LA LIDOCAINA INTRAVENOSA PARA DISMINUIR EL REFLEJO DE TOS  
AL MOMENTO DE LA EXTUBACIÓN**

**EN LA UMAE HE CMN SIGLO XXI "DR BERNARDO SEPULVEDA"**

**DEL MES DE MARZO DEL 2014 A AGOSTO DEL 2014**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DRA. FABIOLA AZUCENA VILLAVICENCIO VALDES**

**ASESOR: DOCTOR ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES**

**MÉXICO, D.F.**

**FEBRERO 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
DIRECCIÓN REGIONAL  
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIIGLO XXI  
**SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

**TÍTULO:**

***EFFECTIVIDAD DE LA LIDOCAINA INTRAVENOSA EN LA INHIBICION DEL  
REFLEJO DE LA TOS DURANTE LA EXTUBACIÓN***

**ALUMNO:**

***DRA. FABIOLA AZUCENA VILLAVICENCIO VALDES***  
*Médico Residente del 3er año de Anestesiología*

**ASESOR:**

**DOCTOR ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES**

Ciudad de México Distrito Federal, febrero del 2015.

---



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014. Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA **23/02/2015**

**DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**EFFECTIVIDAD DE LA LIDOCAINA INTRAVENOSA EN LA INHIBICION DEL REFLEJO DE LA TOS DURANTE LA EXTUBACION.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-23

ATENTAMENTE

**DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

---

Doctora  
**DIANA G. MENEZ DÍAZ**  
Jefa de la División de Educación en Salud  
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

---

Maestro en Ciencias Medicas  
Asesor de Tesis  
**ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES**  
Jefe de Servicio de Anestesiología  
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

## **DEDICATORIA**

A mis padres Rosa María y Felipe, por ser mis héroes, por siempre estar presentes en mi vida, aún ahora que no se encuentran físicamente conmigo, siento su presencia a cada instante, son mis ángeles de la guarda. Les estaré eternamente agradecida porque siempre me impulsaron a lograr mis objetivos y defender mis ideales y con su ejemplo y amor me motivan a seguir adelante.

A mi hermana Liliana, que tomo el control al morir mis padres, por ser la única persona con la que puedo contar incondicionalmente, estar al pendiente mi y hacerme sentir amada.

A mis primos, que son prácticamente mis hermanos, definitivamente han hecho mi vida más fácil.

A mis amigos y todos aquellos que siempre estuvieron conmigo, y en esos momentos, los más difíciles, esos por los que he atravesado en estos últimos años.

A mis maestros, parte fundamental en mi formación, que me enseñaron y guiaron en este gran camino y grandioso arte de la anestesiología.

## **AGRADECIMIENTOS**

Primero y ante todo doy gracias a Dios por ponerme en este camino, por jamás dejarme sola, por protegerme y amarme, por llenar mi vida de bendiciones, así como por darme todo lo necesario para llegar al final de esta etapa de mi vida.

A mi profesor titular Dr. Antonio Castellanos Olivares por su tiempo y consejos, el apoyo brindado, por su paciencia, por su atenta lectura de este trabajo, por sus comentarios en todo el proceso de elaboración de este trabajo.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, sin duda mi hogar, por permitir mi formación como Médico Anestesiólogo.

# **I N D I C E**

	<b>Páginas</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>8</b>
<b>DATOS GENERALES</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>15</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>15</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
<b>MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS</b> .....	<b>15</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>20</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>32</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>34</b>



## RESUMEN

### EFFECTIVIDAD DE LA LIDOCAINA INTRAVENOSA PARA DISMINUIR EL REFLEJO DE TOS AL MOMENTO DE EXTUBACIÓN.

DRA. FABIOLA AZUCENA VILLAVICENCIO VALDES.

DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES. SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA.

UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Introducción:** Los problemas asociados con la extubación han sido ampliamente divididos en complicaciones cardiovasculares y respiratorias. Entre las complicaciones cardiovasculares nos podemos enfrentar taquicardia, periodos de hipo-hipertensión, los cuáles pueden ser perjudiciales en pacientes con isquemia miocárdica previa preeclampsia y los que son sometidos a procedimientos neurológicos, entre las complicaciones respiratorias podemos encontrar trauma local, tos, desaturación, espasmo maseterino, laringoespasmo, obstrucción de vía aérea y aspiración.

**Objetivos:** Evaluar la efectividad de la administración de la lidocaína intravenosa para disminuir el reflejo de tos durante la extubación.

**Tipo de estudio:** Estudio de cohortes, retrospectivo, descriptivo, observacional.

**Material y métodos:** Pacientes sometidos a cualquier procedimiento quirúrgico que amerite anestesia general con intubación orotraqueal, del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, durante el período comprendido entre marzo 2014-agosto 2014. La obtención de los datos se llevó a cabo a partir de las notas y hojas de registro anestésicos de los expedientes clínicos.

**Procedimientos:** Se obtuvo el consentimiento informado por parte del paciente, se obtuvieron los expedientes de los pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica que requirió anestesia general y en quienes se pudo realizar extubación en el período postoperatorio, los pacientes seleccionados se dividieron en dos grupos, al grupo 1 denominado control, no se le administró ningún medicamento, al terminar el procedimiento quirúrgico y al grupo 2 se le administró lidocaína intravenosa previo a la extubación; se inició emersión por lisis metabólica gradual de forma rutinaria, sin uso de antagonismo medicamentoso, al grupo 2 ya con ventilación espontánea, con adecuado volumen ventilatorio y frecuencia, se le administró un bolo de lidocaína 1% 0.5-1 mg intravenoso durante la emersión, observándose si presentó el reflejo de tos al momento de extubación y al grupo 1 al presentar ventilación espontánea, adecuada frecuencia y volúmenes respiratorios, no se les administró medicamentos previo a la extubación, observándose de la misma forma si presenta o no el reflejo de tos y dichas observaciones se recabaron en una hoja de recolección de datos individual.

**Conclusiones:** en este estudio, el uso de Lidocaína intravenosa administrada durante la emersión disminuyó la presencia de tos al momento de la extubación,

**Palabras clave:** tos, lidocaína, extubación.

**1. Datos del alumno:**

- ❖ **Apellido Paterno:** Villavicencio
- ❖ **Apellido Materno:** Valdes
- ❖ **Nombres:** Fabiola Azucena
- ❖ **Teléfono:** 044 55 67 06 63 92
- ❖ **Universidad Nacional Autónoma de México**
- ❖ **Facultad de Medicina**
- ❖ **Carrera:** ANESTESIOLOGIA
- ❖ **No. De Cuenta:** 30203989-4

**2. Datos del Asesor:**

- ❖ **Apellido Paterno:** Castellanos
- ❖ **Apellido Materno:** Olivares
- ❖ **Nombres:** Antonio

**3. Datos de la Tesis**

**Título:**

**EFFECTIVIDAD DE LA LIDOCAINA INTRAVENOSA PARA DISMINUIR EL REFLEJO  
DE TOS AL MOMENTO DE LA EXTUBACIÓN DE LA UMAE HE CMN SIGLO XXI**

**“DR BERNARDO SEPÚLVEDA” EN EL PERIODO COMPRENDIDO**

**DEL MES DE MARZO DEL 2014 A AGOSTO DEL 2014**

**No. de páginas:** 35 páginas

**Año:** 2015

**NÚMERO DE REGISTRO:** R-2015-3601-23

## INTRODUCCION

La tos es un mecanismo importante para la movilización de las secreciones, cuerpos extraños y factores irritantes para el tracto respiratorio.

La vía aferente del reflejo de la tos, consiste en unos receptores y neuronas aferentes modulados por el sistema nervioso central. Los receptores de la tos se estimulan por irritación química, estimulación táctil y fuerzas mecánicas. Están localizados a lo largo de las vías respiratorias, sobre todo en carina y bifurcaciones. La excitación nerviosa a partir de los receptores se transmite por ramos de los nervios vago y laríngeo hacia el tallo cerebral, donde se coordina el proceso complejo de la tos<sup>1</sup>.

La tos tiene 4 fases: fase inspiratoria (inspiración y cierre glótico), fase de contracción (de los músculos respiratorios contra la glotis cerrada), fase de compresión (la contracción muscular eleva las presiones alveolares y bronquiolares) y fase expulsiva (súbita expulsión de aire y secreciones).

La presencia de síntomas laringotraqueales es frecuente después de la intubación endotraqueal, incluso en procedimientos anestésicos de corta duración, encontrando en el período postoperatorio inmediato principalmente tos, dolor laringotraqueal, disfagia y disfonía<sup>2</sup>.

Los problemas asociados con la extubación han sido ampliamente divididos en complicaciones cardiovasculares y respiratorias<sup>1</sup>. Entre las complicaciones cardiovasculares nos podemos enfrentar taquicardia, periodos de hipo-hipertensión<sup>2,3</sup>, los cuáles pueden ser perjudiciales en pacientes con isquemia miocárdica previa<sup>4</sup> preeclampsia y los que son sometidos a procedimiento neurológicos<sup>5</sup>, entre las complicaciones respiratorias podemos encontrar trauma local, tos, desaturación, espasmo maseterino, laringoespasma, obstrucción de vía aérea y aspiración<sup>6, 7-10</sup>.

La incidencia de tos en la emersión de la anestesia general se ha estimado entre 38 % y 96%<sup>12</sup>. La presencia de tos durante este período no se considera por muchos como una complicación, sino por el contrario como una respuesta fisiológica de protección sobre la vía aérea; sin embargo, los efectos adversos de este reflejo vital pueden ser altamente indeseables en la práctica clínica, siendo un problema especialmente después de cirugía oftalmológica o neurológica, por incremento de la presión intraocular e intracraneal<sup>4</sup>. Otros efectos adversos causados por la tos incluyen presión intratorácica elevada, resultando en

aumento de la presión venosa y presión intraabdominal con riesgo de sangrado, hipertensión arterial, taquicardia, arritmias, laringo- y broncoespasmo<sup>3</sup>.

Para evitar esto se han utilizado diferentes maniobras como la de extubar al paciente en un plano anestésico profundo, o la administración de narcóticos intravenosos (IV) previos a la extubación, lo que puede precipitar obstrucción de la vía aérea y aspiración en una vía aérea no protegida<sup>7</sup>.

El reflejo de tos es afectado por los agentes halogenados, anestésicos intravenosos, anestésicos locales, opioides, Ishikawa et al <sup>4</sup> encontraron en un estudio que el sevoflurano inhibe el reflejo de tos en anestesia profunda, sin embargo este efecto disminuye con dosis bajas del halogenado.

Los opioides también son efectivos para suprimir el reflejo de la vía aérea, la dosis de fentanilo requerida es de 5ug/kg<sup>15</sup>, sin embargo también se ha reportado la presencia de tos durante la administración intravenosa de pequeñas cantidades de fentanilo administrados con el propósito de disminuir la respuesta hemodinámica durante la intubación endotraqueal antes de la inducción anestésica<sup>16</sup>. Aunque el mecanismo específico del reflejo de tos no está bien conocido, sin embargo un posible factor podría ser la irritación traqueal <sup>17</sup>.

Los medicamentos opioides administrados por vía intravenosa al final del procedimiento quirúrgico pueden favorecer una emersión suave, disminuyendo la presencia de tos<sup>18,19</sup>, agitación<sup>19</sup>, y los efectos hemodinámicos deletéreos<sup>20</sup>.

La tos es causada por la activación de receptores de dolor localizados en la tráquea. El propósito de aplicar un anestésico local para bloquear estos receptores nociceptivos, sería por lo tanto lógico en el intento de reducir su incidencia<sup>3</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la lidocaína administrada en forma intravenosa funciona como supresora de tos. La lidocaína IV inhibe la transmisión neuronal por su acción en la estabilización de la membrana neuronal y su resultado es la inhibición del SNC del reflejo tusígeno<sup>11</sup>.

Los anestésicos locales son compuestos que bloquean de manera reversible la conducción nerviosa en cualquier parte del sistema nervioso. Su finalidad es bloquear los impulsos nociceptivos ya sea desde el receptor sensitivos o por lo largo de nervio, ganglio y tanto si la aferencia sensorial discurre por nervios aferentes somáticos como vegetativos. En ocasiones el bloqueo también suprime la actividad simpática aferente vasoconstrictora.

## ESTRUCTURA QUÍMICA

Todos los anestésicos locales responden a una estructura química<sup>1,4</sup> superponible, que se puede dividir en cuatro subunidades.

- Subunidad 1: núcleo aromático. Es el principal responsable de la liposolubilidad de la molécula. Está formada por un anillo benzénico sustituido. La adición de más grupos a este nivel aumentará la liposolubilidad.
- Subunidad 2: unión éster o amida. Es el tipo de unión del núcleo aromático con la cadena hidrocarbonada y determinará el tipo de degradación que sufrirá la molécula: los amino-ésteres son metabolizados por las pseudocolinesterasas plasmáticas y los amino-amidas a nivel hepático, siendo estas últimas más resistentes a las variaciones térmicas.
- Subunidad 3: cadena hidrocarbonada. Generalmente es un alcohol con dos átomos de carbono. Influye en la liposolubilidad de la molécula que aumenta con el tamaño de la cadena, en la duración de acción y en la toxicidad.
- Subunidad 4: grupo amina. Es la que determina la hidrosolubilidad de la molécula y su unión a proteínas plasmáticas y lo forma una amina terciaria o cuaternaria. Según los sustituyentes del átomo de nitrógeno variará el carácter hidrosoluble de la molécula.

Otra característica de estas moléculas, excepto la de lidocaína, es la existencia de un carbono asimétrico, lo que provoca la existencia de dos esteroisómeros «S» o «R», que pueden tener propiedades farmacológicas diferentes en cuanto a capacidad de bloqueo nervioso, toxicidad o de ambos. En general las formas «S» son menos tóxicas.

Mecanismo de acción: los anestésicos locales previenen la generación y la conducción del impulso nervioso. Su principal sitio de acción es en la membrana celular, disminuyendo el aumento en la permeabilidad de las membranas excitables al Na<sup>+</sup>. Esta acción de los anestésicos locales es debida a una interacción directa con los canales de sodio. Además de los canales de Na<sup>+</sup>, los anestésicos locales pueden unirse a otras proteínas de la membrana. En particular, estos pueden bloquear también los canales de potasio (K<sup>+</sup>)<sup>1</sup>.

Aún cuando se han propuesto varios modelos físico-químicos para explicar el mecanismo de acción de los anestésicos locales, es aceptado actualmente que su acción principal se debe a su interacción con uno o más receptores específicos dentro del canal de Na<sup>+</sup>. Las

investigaciones bioquímicas, biofísicas y biológicas moleculares en la pasada década han llevado a una rápida expansión en el conocimiento de la estructura y la función del canal de Na<sup>+</sup> y de otros canales iónicos.

A los anestésicos locales se les han atribuido varios efectos tanto en estudios clínicos en humanos como en animales e *in vitro* siendo de los más estudiados los efectos por medio de bloqueo de los canales de sodio; antinociceptivos<sup>4,5</sup> y efectos de neuroprotección<sup>6,7</sup>.

También se ha evidenciado su efecto en la reparación de daño tisular por medio de la síntesis de colágeno –mucopolisacárido<sup>8</sup>. Y por la disminución del daño inducido por lipopolisacáridos por medio de la inactivación de los canales de potasio mitocondriales<sup>9</sup>. Efectos antitrombóticos<sup>10,11</sup> y sobre la agregación plaquetaria<sup>12</sup>. Disminución del tinitus postoperatorio<sup>13</sup>. Así como sus efectos en la cascada inflamatoria<sup>14</sup>.

El uso de la lidocaína en anestesia es amplio. Siendo más intensivo su uso en la anestesia regional, muchos han sido sus aplicaciones. Su uso como parte del manejo en la anestesia general también se ha hecho aunque de manera irregular y no ha ganado la popularidad que tiene en el terreno de la anestesia regional.

La lidocaína se absorbe bien pero pasa por un metabolismo hepático extenso, iniciando con una detilación oxidativa microsomal y posteriormente una hidrólisis. Para el mantenimiento de las dosis terapéuticas se prefiere la vía intravenosa. Su rápido aclaramiento, se debe a la distribución de ésta a órganos altamente vascularizados tales como el musculoesquelético, pulmón, riñón, hígado y músculo cardíaco. Sus metabolitos glicina xilidida (GX) y monoetil-glicin-xilidida son menos potentes para bloquear el canal de sodio. La GX y la lidocaína parecen competir al acceso del canal de sodio, lo cual sugiere que con infusiones en las cuales se puede acumular la GX, la acción de la lidocaína puede estar disminuida. Se une 80% a las proteínas la vida media de eliminación es de 120 minutos, la concentración plasmática terapéutica es de 1.5 a 5 mg/mL. Las concentraciones de lidocaína en plasma caen de manera bi-exponencial después de una dosis en bolo intravenosa indicando que es necesario un modelo multicompartmental para analizar la distribución de la lidocaína. La caída inicial después de la administración intravenosa ocurre rápidamente a una vida media de 8 minutos y representa la distribución del compartimento central a los tejidos periféricos. La vida media de eliminación usualmente es a los 110 minutos, la cual representa su eliminación a partir del metabolismo hepático<sup>15,16</sup>. Cuando se administra rápidamente una dosis elevada de

lidocaína (mayor de 1 mg/kg) se pueden ocasionar convulsiones. Las concentraciones sanguíneas de la lidocaína utilizadas para su efecto antiarrítmico también se han asociado con actividad anticonvulsiva (1 a 5 mg/mL), las concentraciones entre 4.5 y 7 mg/mL incrementan la irritabilidad cortical. Los niveles por arriba de 7.5 mg/mL se han asociado con descargas epilépticas de corta duración<sup>17,18</sup>. En el terreno de la anestesia general, se ha utilizado en cirugía general, ortopédica neurológica, con reportes contradictorios pero que parecen estar relacionados con la dosis empleada. Reportándose una dosis de carga de 1.5 mg kg seguida de una infusión de 2 mg kg hora ser efectiva de manera intraoperatoria como coadyuvante de la anestesia general para el control de dolor postoperatorio en pacientes a los que se les realizó colecistectomía laparoscópica. De manera similar en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor en los cuales se manejaron dosis de bolo de 1.5 mg kg h seguida de una infusión de 1.5 mg kg h determinando que los pacientes que recibieron la infusión de lidocaína en el transanestésico requirieron menor cantidad de morfina para el control de dolor postoperatorio<sup>19,20</sup>. No siendo útil las infusiones menores (1.5 mg kh h) en el perioperatorio en pacientes con remplazo de cadera, considerando que las concentraciones plasmáticas estuvieron en el rango de  $2.1 \pm 0.4$  mg/mL<sup>21</sup>. En la anestesia general balanceada la lidocaína disminuye la concentración alveolar mínima de los anestésicos inhalados y ha sido usada para disminuir los requerimientos de otros fármacos. En gatos concentraciones plasmáticas de 11 mg 7 mL disminuyeron el CAM del isoflourano hasta un 59%, en perros concentraciones de 10 mg/mL redujeron el CAM del halotano hasta un 40%.

Aún cuando se ha usado de manera particular en la anestesia general, la lidocaína sigue gozando de cierta popularidad por las características y las ventajas que se encuentran en su uso. Existen trabajos en donde se evidencian los beneficios de su utilización como parte de la anestesia general. Ofrece las ventajas de neuroprotección. No hay reportes en el manejo anestésico clínico donde se puedan comprobar efectos tóxicos transoperatorios. Siempre se ha utilizado como complemento de la anestesia general balanceada para reducir los consumos de los anestésicos inhalados y de los opiáceos, según se constata en los reportes de estudios tanto de experimentación como clínicos.

**Justificación.** El reflejo de tos se presenta en pacientes que son sometidos a anestesia general y que se realiza extubación, causando malestar en el paciente así como en determinados procedimientos es la principal complicación postoperatoria, por lo que se analizan las diferentes variables que nos permitan disminuir la prevalencia de este reflejo con el fin de disminuir el malestar en los pacientes

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Será efectivo el uso de lidocaína intravenosa durante la emersión para disminuir el reflejo de tos en pacientes sometidos a anestesia general?

## **OBJETIVOS**

Evaluar la efectividad de la lidocaína intravenosa para disminuir el reflejo de tos.

## **MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio de cohortes, descriptivo, observacional, retrospectivo.

**Universo de trabajo.** Pacientes sometidos que fueron sometidos a cualquier procedimiento quirúrgico que requirió de anestesia general con intubación orotraqueal del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, durante el período comprendido entre marzo 2014- agosto 2014.

Previa aprobación por el Comité local de investigación y ética de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI y con el consentimiento informado del paciente (anexo 1) se realizará el estudio para evaluar en los pacientes que recibieron Lidocaína 1% para la Prevención del reflejo de tos comparado con los pacientes que fueron sometidos al mismo tipo de cirugía pero que no recibieron lidocaína en ninguna forma para prevenir el reflejo tusígeno. El día de la cirugía los pacientes regularmente se monitorizan mediante presión arterial no invasiva, electrocardiograma continuo de 5 derivaciones, oximetría de pulso, capnografía y TOF. El diámetro de los tubos orotraqueales es de 7.0-7.5 de DI para mujeres y tubo 8.0-8.5 de DI para hombres. Se realiza la intubación hasta tener relajación muscular completa, y se insufla el globo del tubo con aire hasta no tener fuga con una presión peak de 20 cmH<sub>2</sub>O,



el mantenimiento transanestésico se logra con Fentanilo y Sevoflurano y / o Desflurano. En todos los casos se administra analgesia IV durante el procedimiento quirúrgico. Se reporta la presencia de tos durante la extubación en la hoja de registro transanestésico y se recabará esa información en la hoja de recolección de datos.

## DESCRIPCIÓN Y DEFINICIÓN DE VARIABLES.

	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Indicador
<b>EDAD</b>	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo que ha vivido una persona en años, que será la comprendida entre 20 y 70.	Cuantitativa Discreta	Años
<b>SEXO</b>	Condición orgánica masculina o femenina	Condición orgánica masculina o femenina.	Cualitativa Nominal	Fem/ masc
<b>PESO</b>	Medida de fuerza que ejerce la gravedad sobre la masa de un cuerpo	Medida de fuerza que ejerce la gravedad sobre la masa de un cuerpo, que será medida en cada paciente	Cuantitativa Continua	kilogramos
<b>ASA</b>	Clasificación del estado físico según la American Society of Anesthesiologist	Clasificación del estado físico según la American Society of Anesthesiologist, que se medirá en cada paciente	Cualitativa ordinal	I-VI
<b>DOSIS TOTAL DE LIDOCAINA</b>	Es un potente anestésico local tipo amida.	Cantidad de este anestésico local, que se administró en la cirugía	Cuantitativa Continua	Miligramos
<b>TOS A LA EXTUBACIÓN</b>	Es un reflejo por estimulación de los nervios sensitivos de las paredes de las vías respiratorias, que consiste en la contracción espasmódica repentina de la cavidad torácica que da como resultado una liberación violenta del aire.	Es un reflejo por estimulación de los nervios sensitivos de las paredes de las vías respiratorias, que consiste en la contracción espasmódica repentina de la cavidad torácica que da como resultado una liberación violenta del aire,	Cualitativa Nominal	Si/No

		que se monitorizará durante la extubación de cada paciente		
--	--	--	--	--

## SELECCIÓN DE LA MUESTRA

### CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- Criterios de inclusión. Pacientes del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, durante el período comprendido entre marzo 2014- agosto 2014, sometidos a anestesia general que requirieron intubación orotraqueal.
- Criterios de no inclusión. Pacientes sometidos a anestesia general que utilizaron dispositivos supraglóticos y/o equipos que no involucraron intubación orotraqueal, pacientes con traqueostomía.
- Criterios de exclusión. Pacientes que salieron intubados del quirófano y/o requirieron atención en la Unidad de Terapia Intensiva.
- Tamaño de la muestra. Se seleccionará el tamaño de la muestra por conveniencia ya que se incluirán todos los pacientes sometidos a cualquier procedimiento quirúrgico bajo anestesia general balanceada en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el período del marzo-agosto de 2014.
- Procedimientos. Se revisarán los expedientes clínicos de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos que requirieron anestesia General e intubación orotraqueal en la UMAE Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI; con base a los reportado en las hojas de registro transanestésico, se comparara la presencia de tos a la extubación en los pacientes a los que se les administró Lidocaína intravenosa en bolo durante la emersión con respecto a los pacientes a los cuales no se les administró medicamento alguno. Se recabarán tales observaciones en una hoja de recolección de datos individual.
- Análisis estadístico:
  - ✓ Se utilizará PRUEBA T de student verificada con la prueba de Kolmogorov – Smirnov.

- ✓ Prueba U de Mann-Whitney.
- ✓ Prueba Chi Cuadrada.
- ✓ Para las Variables socio-demográficas se utilizará estadística descriptiva (moda, media, mediana, promedios, percentiles).

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Previa autorización del Comité Local de Investigación y apegado en la ley general de salud en cuanto a lo concerniente a trabajos de investigación. El análisis retrospectivo de la documentación se llevará a cabo respetando en todo momento el anonimato de los pacientes involucrados, por lo que sus nombres ni datos que pudieran identificarlos de alguna manera no serán incluidos en el estudio. Se anexa Formato de Consentimiento Informado para la participación y autorización de la obtención de datos de los pacientes considerados en el protocolo.

De acuerdo a:

CODIGO DE NUREMBERG (1947). El Código protege la integridad del sujeto de investigación, estableció condiciones para la conducta ética de la investigación en seres humanos, destacando su consentimiento voluntario para la investigación y prohíbe la investigación en seres humanos en aquellos casos en donde se supone a priori que ocurrirán daños irreversibles o la muerte del sujeto de experimentación.

DECLARACIÓN UNIVERSAL DE LOS DERECHOS HUMANOS (Aprobada por la Asamblea General de las Naciones Unidas 1948-1998). "Nadie será sometido a torturas ni a penas o tratos crueles, inhumanos o degradantes. En particular, nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos".

DECLARACIÓN DE HELSINKI. La Declaración fue formulada por la Asociación Médica Mundial en 1964, es el documento internacional fundamental en el campo de la ética de la investigación biomédica y ha influido en la legislación y códigos de conducta internacionales, regionales y nacionales. La Declaración, revisada varias veces, más recientemente en el año 2000, es una formulación integral sobre ética de la investigación en seres humanos. Establece pautas éticas para los médicos involucrados en investigación biomédica, tanto clínica como no clínica.

## RECURSOS PARA EL ESTUDIO

**Humano:** Dra. Fabiola Azucena Villavicencio Valdes Residente del tercer año de anestesiología.

**Materiales:** hojas blancas, computadora, memoria USB de 4GB, plumas, base de datos en Excel, expedientes clínicos obtenidos del archivo clínico de la Institución UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

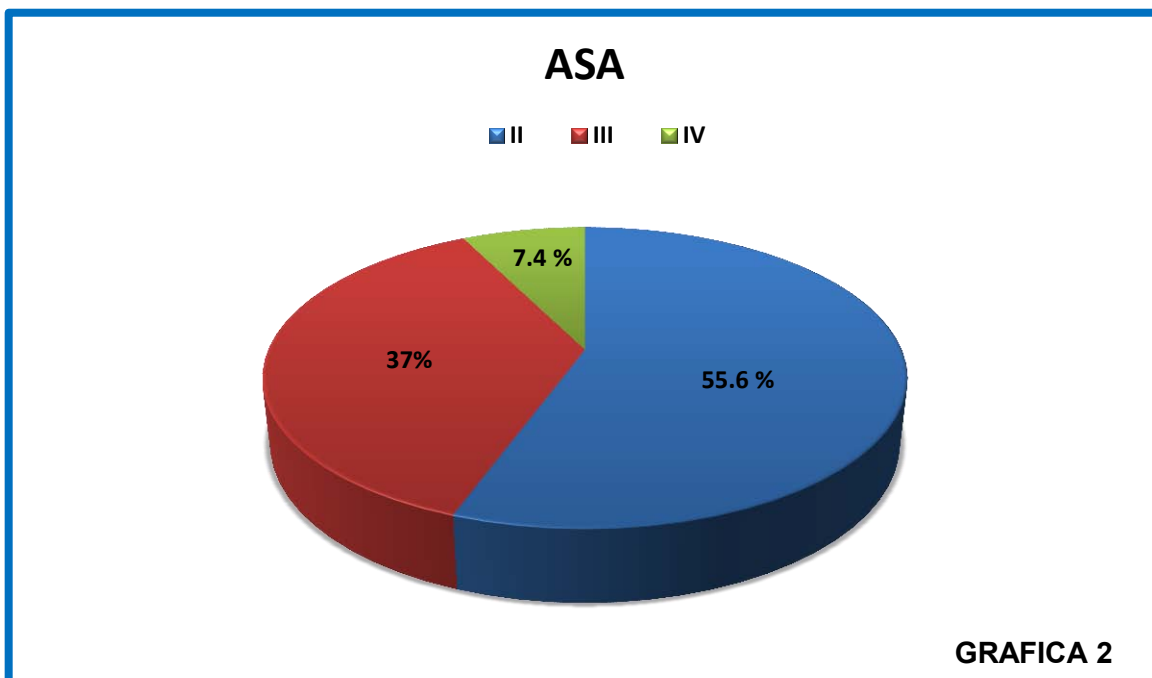
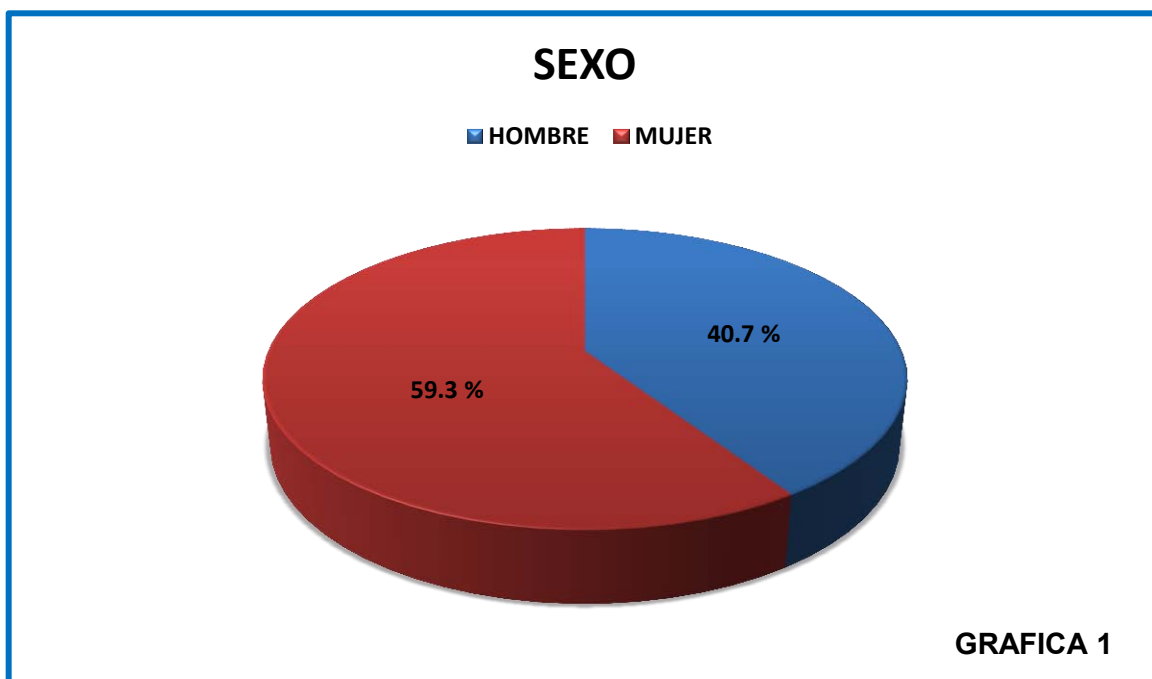
**Financieros:** los proporcionados por médico residente del tercer año en Anestesiología y recursos de la institución UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

- Cronograma de actividades

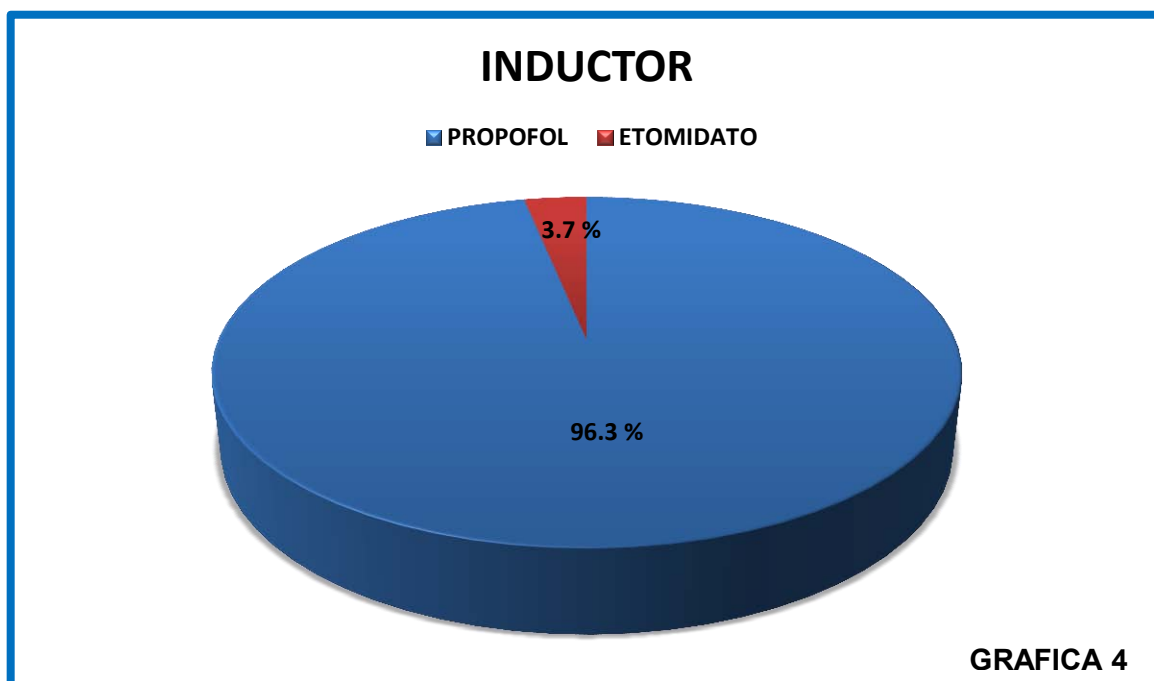
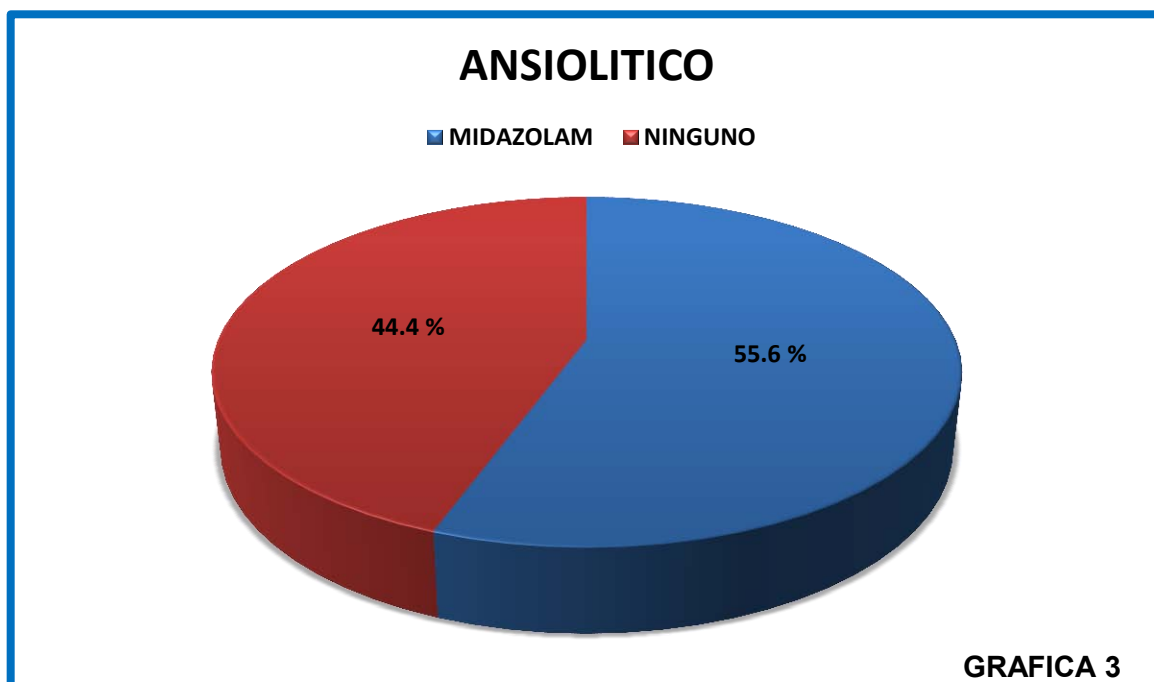
FECHA	MAR 2014	ABR 2014	MAY 2014	JUN 2014	JUL 2014	AGO 2014	SEP 2014	OCT 2014	NOV 2014	DIC 2014	ENE 2014	FEB 2014
ELABORACION DEL PROYECTO		X										
RECOLECCION DE DATOS							X	X	X			
ANALISIS ESTADISTICO										X		
REDACCION DEL ESCRITO FINAL												X
DIFUSION DE RESULTADOS												X

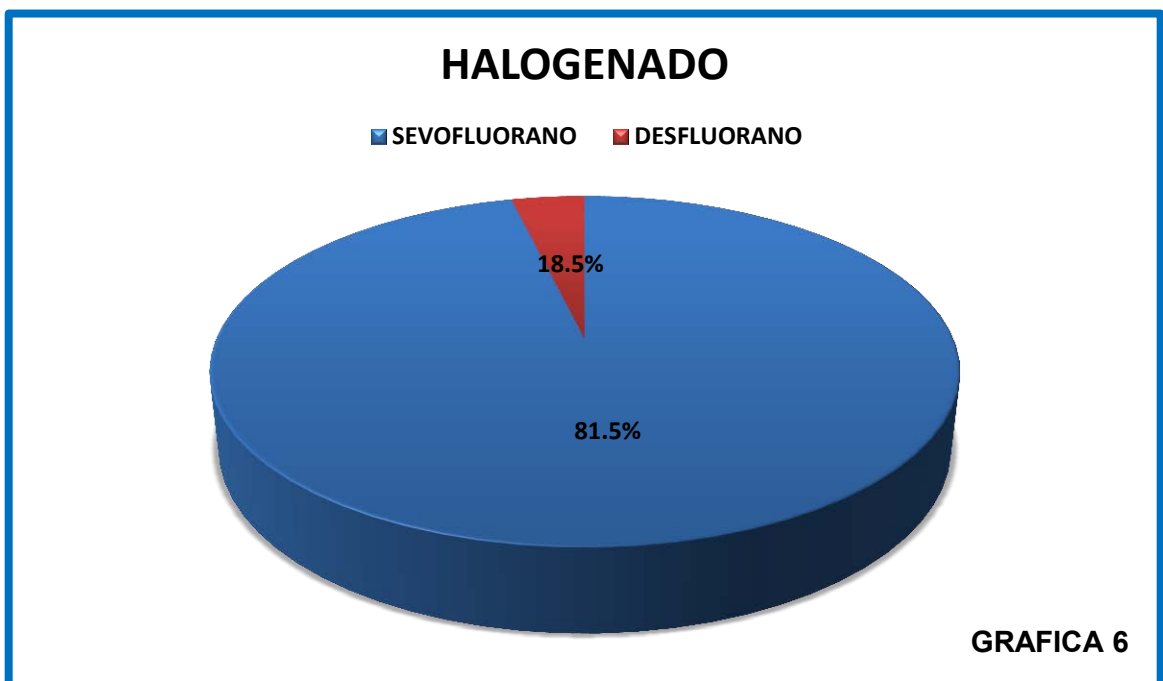
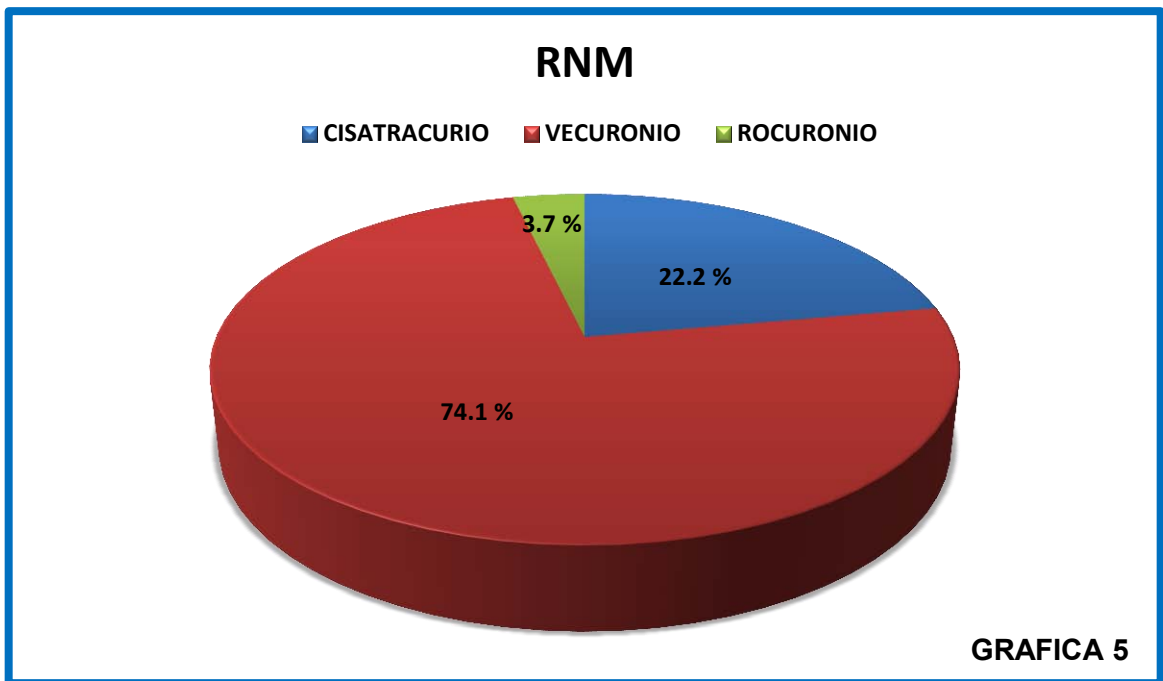
## RESULTADOS

Se seleccionaron los expedientes de 56 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Quedando para el grupo al que se le administró Lidocaína intravenosa (**grupo 1**) 27 pacientes, de los cuales fueron 16 femeninos (59.3%) y 11 masculinos (40.7%), ASA II fueron 15 pacientes (55.6%), ASA III, 10 pacientes (37%), ASA IV 14 pacientes (7.4%) (Gráfica 1 y 2).



La edad promedio en años fue de 42 +/- 17.56, peso en kilogramos de 62.08 +/- 9.57, talla en centímetros 152.3 +/- 8.53. De acuerdo a la medicación anestésica, se utilizó Midazolam en 12 cirugías (44.4%) (Gráfica 3), fentanil en el 100 % de los procedimientos, propofol, en 26 cirugías (96.3%) (Gráfica 4) y para la relajación neuromuscular se utilizó Vecuronio en 20 pacientes (74.1%) y cisatracurio en 6 (22.2%) (Gráfica 5). El halogenado que se usó con más frecuencia fue Sevofluorano en 22 cirugías (81.5%) (Gráfica 6).

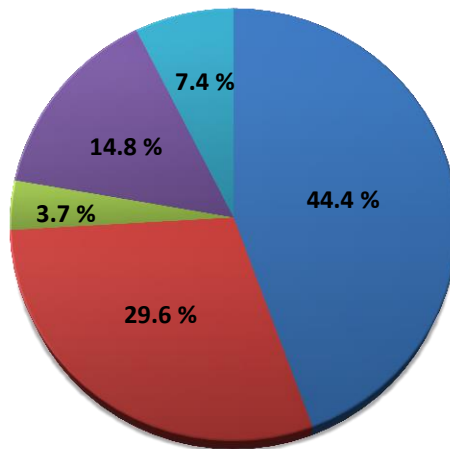




Para la fluidoterapia se emplearon soluciones cristaloides en 12 cirugías (44.4%), coloides en 8 (29.6%), hemoderivados en 1 (3.7%), Plasma fresco congelado en 4 (14.8%) y cristaloides/hemoderivados en 2 procedimientos (7.4%) (Gráfica 7), para la prevención de las náuseas se administró Ondansetrón a 18 pacientes (66.7%) y Dexametasona a 9 pacientes (33.3%) (Gráfica 8).

## FLUIDOTERAPIA

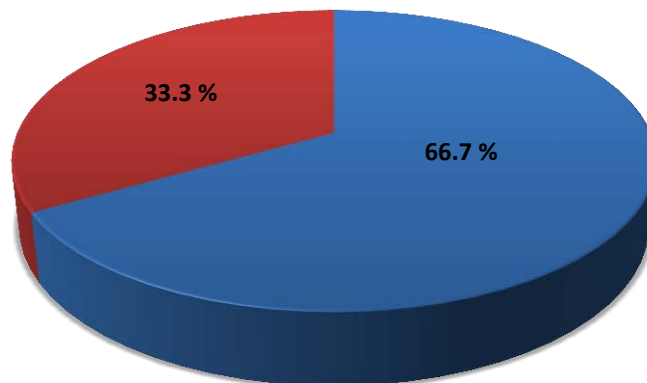
■ CRISTALOIDES ■ COLOIDES ■ HEMODERIVADOS ■ PFC ■ CRIST/HEMO



GRAFICA 7

## ANTIEMÉTICO

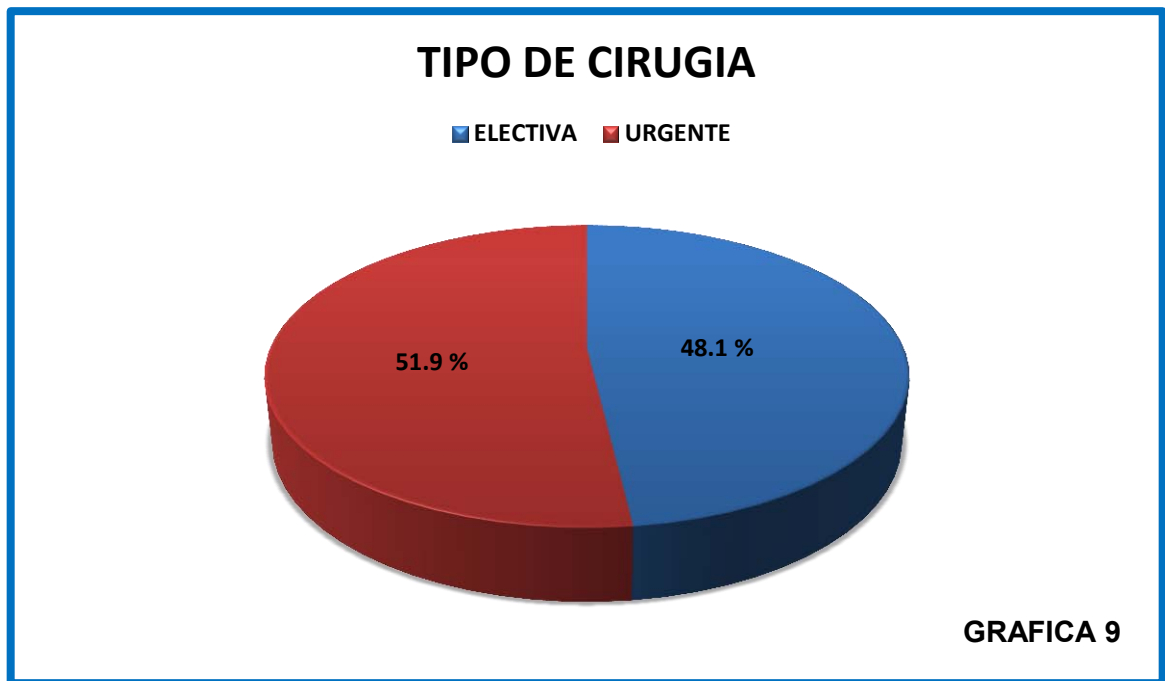
■ ONDANSETRON ■ DEXAMETASONA



GRAFICA 8

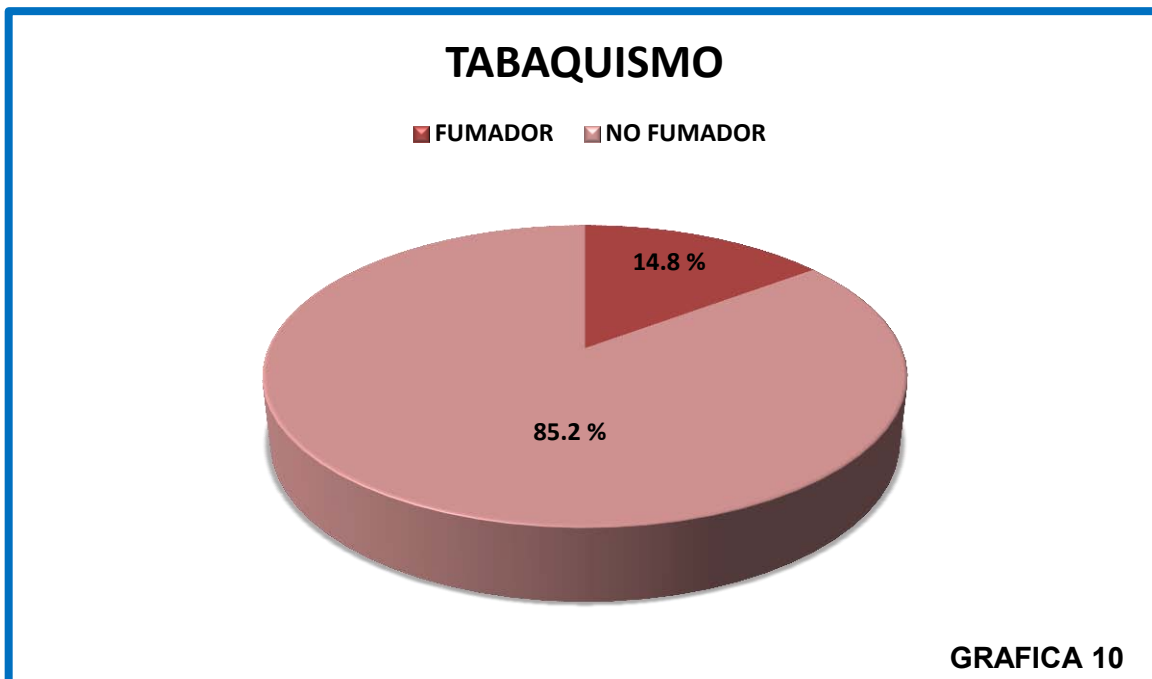
En este grupo, del total de las cirugías 14 (51.9%) fueron cirugías urgentes y 13 (48.1%) electivas (Gráfica 9); y según la extensión, 21 cirugías (77.8%) fueron cirugías mayores y 6 (22.2%) menores.





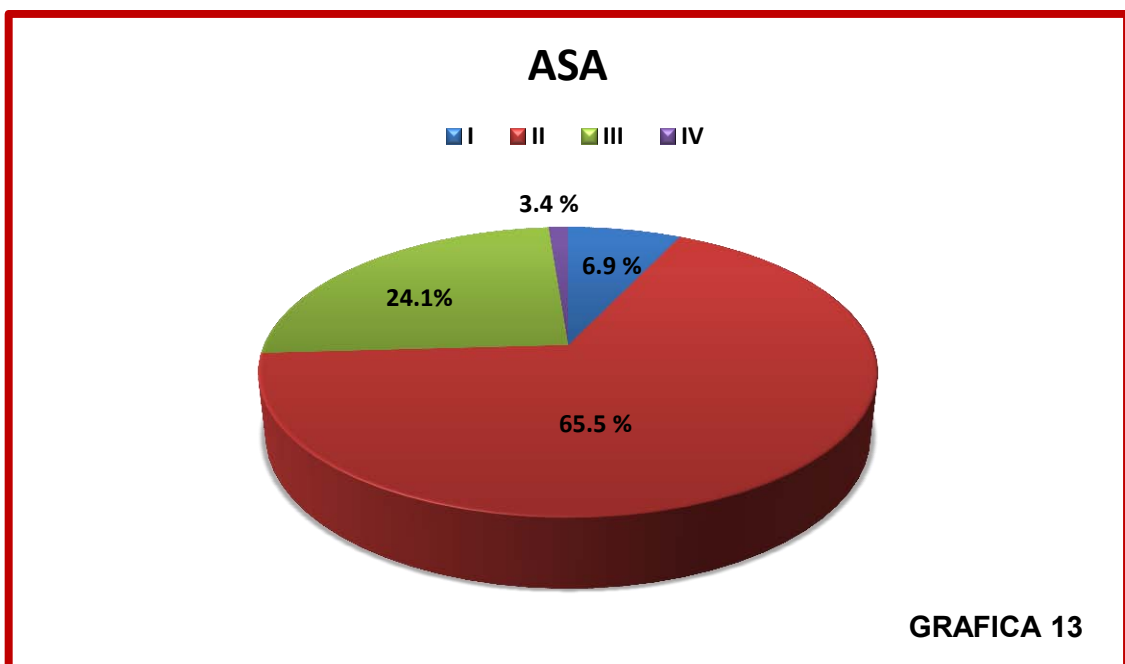
En cuanto al monitoreo transoperatorio del grupo 1, los valores iniciales de las tensiones arteriales sistólica y diastólica y la frecuencia cardiaca fueron en promedio de 134.8 +/- 14.6, 80.1 +/-13.8 y 73.5 +/-12.1 respectivamente, con una saturación de oxígeno basal mayor de 95% en todos los pacientes. Y durante la extubación se midieron los mismos parámetros, reportándose una tensión arterial sistólica promedio de 121.3 +/- 18.3, diastólica promedio de 73.3 +/- 13.1, una frecuencia cardiaca promedio de 82.4 +/- 11.2, y la oximetría de pulso final promedio fue de 95.5 +/-2.1. En cuanto al destino de los pacientes al salir de quirófano, 25 pacientes (92.6%) salieron a la Unidad de recuperación postanestésica; 23 pacientes (85.2%) salieron de la sala con Aldrete de 9.

De los antecedentes, el que consideramos de mayor relevancia fue el tabaquismo no suspendido antes del procedimiento quirúrgico, en este grupo, 4 pacientes (14.8%) refirieron este antecedente (Gráfica 10), además 15 pacientes (55.6%) presentaban otras comorbilidades (diabetes mellitus 2, hipertensión arterial sistémica, obesidad). A los pacientes de este grupo no se le administró fármaco alguno durante la emersión, y la tos se presentó en 9 casos (33.3%) con el 0% de otras complicaciones (Gráfica 11).



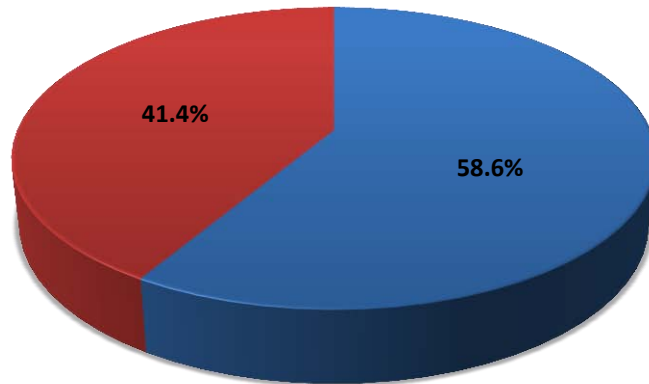
Al **grupo 2** con 29 pacientes, se le administró lidocaína intravenosa durante la emersión, 19 pacientes eran mujeres (65.2 %) y 10 hombres (34.5 %) (Gráfica 12), de los 29 pacientes, 2 (6.9 %) eran ASA I, 19 (65.5%) eran ASA II, 7 (24.1%) eran ASA III, y solo 1 (3.4%) era ASA IV (Gráfica 13), con edad promedio en años de 42.71 +/- 17.564, peso promedio en kilogramos de 62.10 +/-14.76, talla promedio en centímetros 153.54 +/-

11.18, con un tiempo quirúrgico en minutos de 157.94 +/- 79.4, tiempo anestésico en minutos de 179.4 +/- 85.6, tiempo de intubación en minutos de 163 +/- 48.6. Como ansiolítico se utilizó Midazolam únicamente en 17 cirugías (58.6 %) (Gráfica 14); se utilizó fentanil y propofol en el 100% de los pacientes y para la relajación neuromuscular, se empleó Vecuronio en 23 cirugías (79.3%) y cisatracurio en 6 (20.7%) (Gráfica 15). El halogenado más usado fue Sevoflurano en 23 cirugías (79.3 %) y en el resto se usó Desflurano (20.7 %) (Gráfica 16).



## ANSIOLITICO

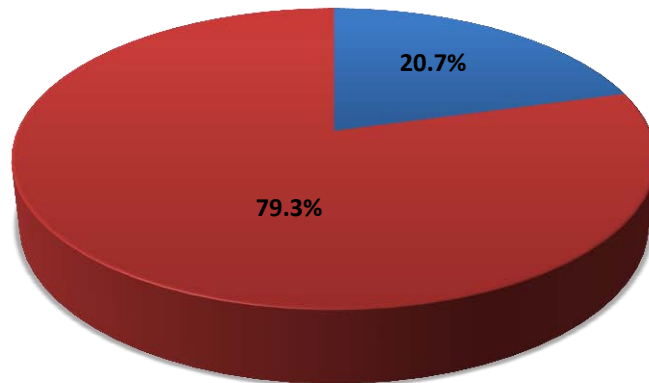
■ MIDAZOLAM ■ NINGUNO



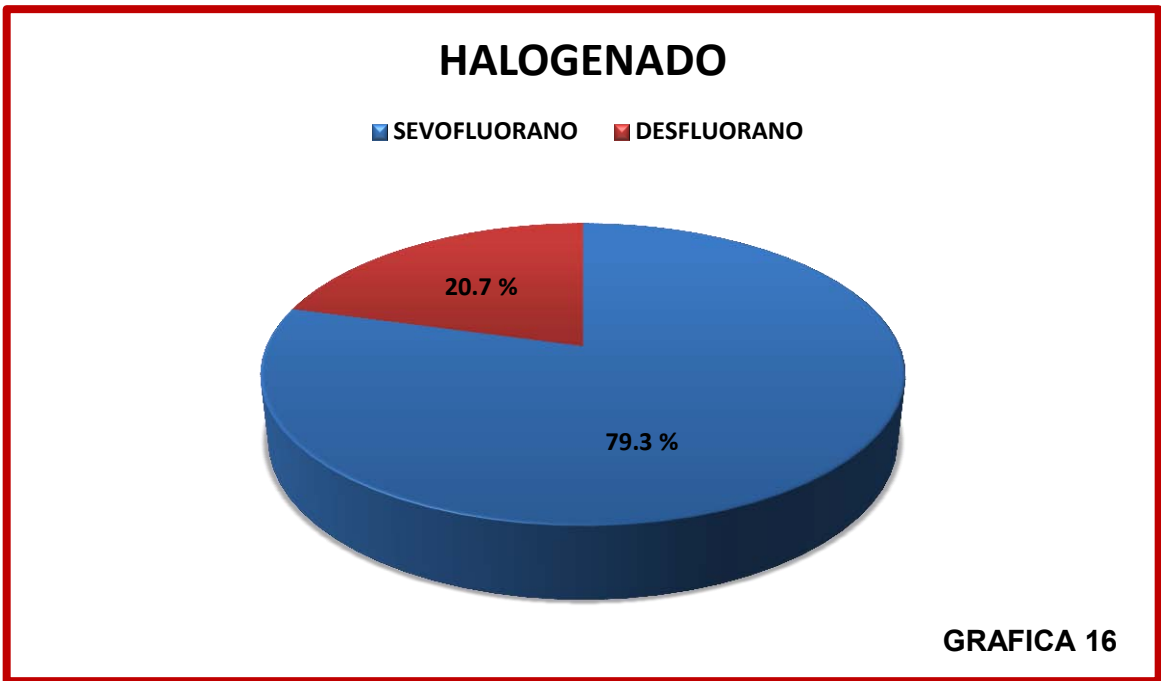
GRAFICA 14

## RNM

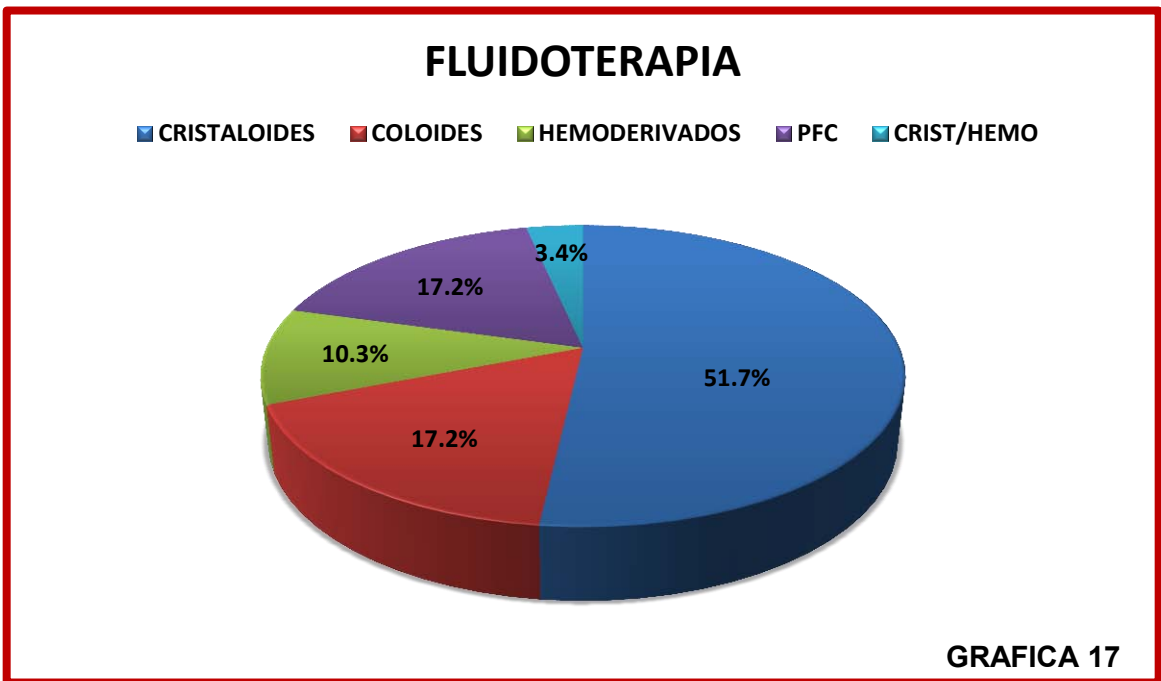
■ CISATRACURIO ■ VECURONIO



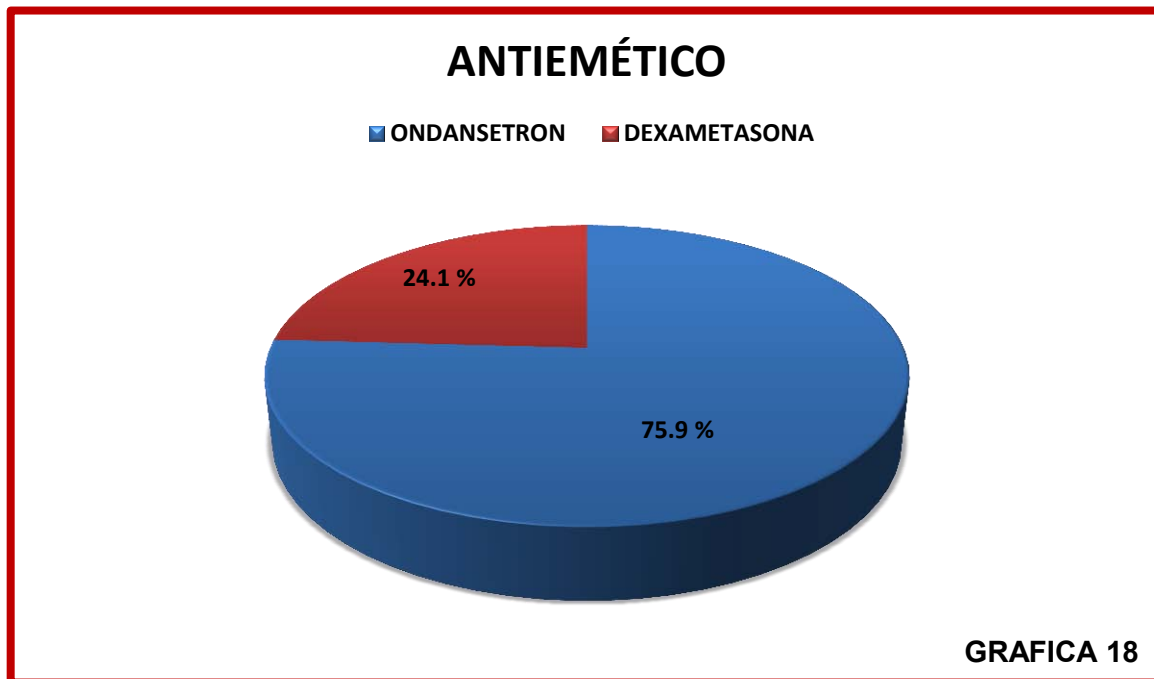
GRAFICA 15



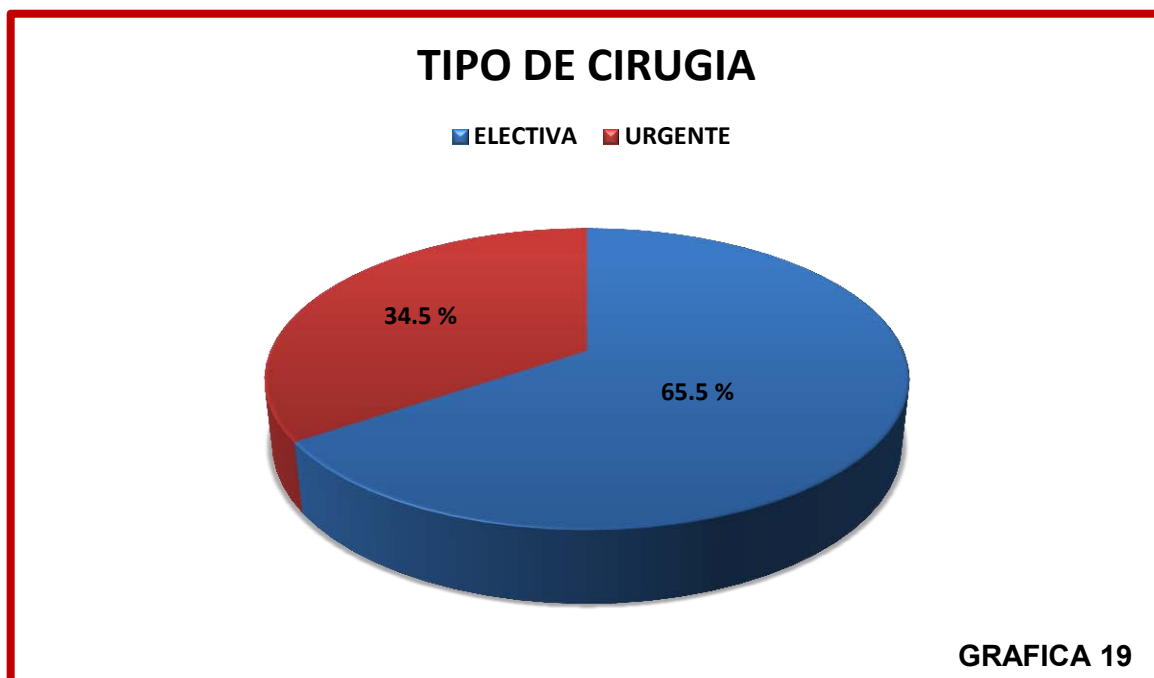
La reposición de líquidos se hizo a base de soluciones cristaloides en 15 pacientes (57.7%), coloides en 5 pacientes (17.2 %), hemoderivados en 3 pacientes (10.3 %), plasma fresco congelado en 5 pacientes (3.4 %) y cristaloides/hemoderivados en 1 paciente (3.4 %) (Gráfica 17).



Recibieron Ondansetrón 22 pacientes (75.9 %) y 7 pacientes (24.1 %) Dexametasona para evitar las náuseas postoperatorias (Gráfica 18).

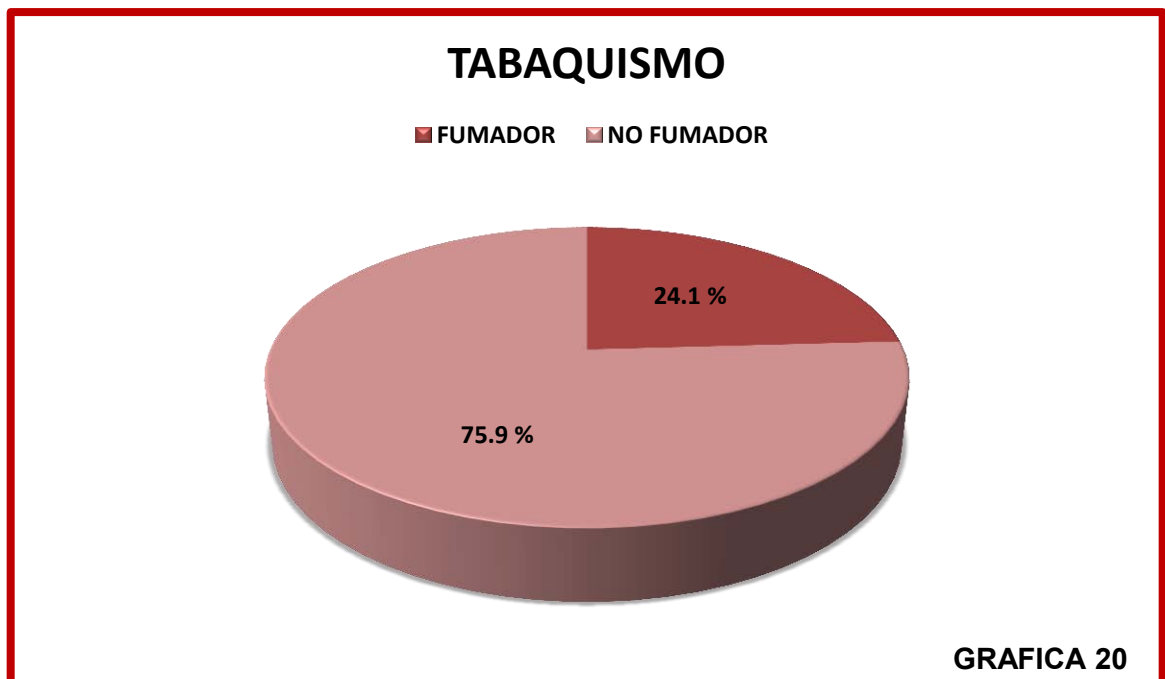


En este grupo, 10 (34.5 %) fueron cirugías urgentes y 19 (65.5 %) electivas (Gráfica 19); y según la extensión, 24 cirugías (82.8%) fueron cirugías mayores y 5 (17.2%) fueron menores.



En cuanto al monitoreo transoperatorio del grupo 2, los valores basales de la tensión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia cardiaca fueron en promedio de 135.3 +/- 14.8, 81.6 +/-9.7 y 81.5 +/-20.0 respectivamente. Con saturación de oxígeno inicial mayor de 95% en todos los pacientes. Y durante la extubación se midieron los mismos parámetros, reportándose una tensión arterial sistólica promedio de 129.21 +/- 13.0, diastólica promedio de 74.9 +/- 10.8, una frecuencia cardiaca promedio de 86.6 +/- 20.5, y la oximetría de pulso a la extubación en promedio fue de 95.9 +/-2.6. El total de los pacientes salieron de quirófano con destino a la Unidad de recuperación postanestésica con Aldrete de 9 en la mayoría de los pacientes (79.3 %).

Referente al antecedente de tabaquismo, 7 pacientes (24.1%) eran fumadores activos (Gráfica 20). La dosis de Lidocaína intravenosa mínima fue 40 mg y la dosis máxima fue de 90 mg +/- 60.6, el reflejo de tos se presentó en 2 pacientes (6.9 %) y 27 pacientes (93.1%) no presentaron dicho reflejo. No se reportaron complicaciones en ningún caso (Gráfica 21).





A todos se le colocó un tubo tipo Murphy, con tamaño 7-7.5 para mujeres y 8-8.5 para hombre, a todos se les realizó laringoscopia directa con hoja MAC no. 3, lográndose la intubación al primer intento y de forma atraumática. La emersión posterior al evento quirúrgico fue por lisis metabólica gradual sin uso de antagonismo farmacológico. A todos los pacientes se les administraron AINE`s para procurar la analgesia perioperatoria.

En la unidad de cuidados postanestésicos se monitorizó la saturación por oximetría de pulso, la presión arterial no invasiva y el registro cardioscopico de 5 derivaciones a cada paciente, y se mantuvo la ventilación espontanea con Oxígeno suplementario a 3 litros por minuto a través de puntas nasales.

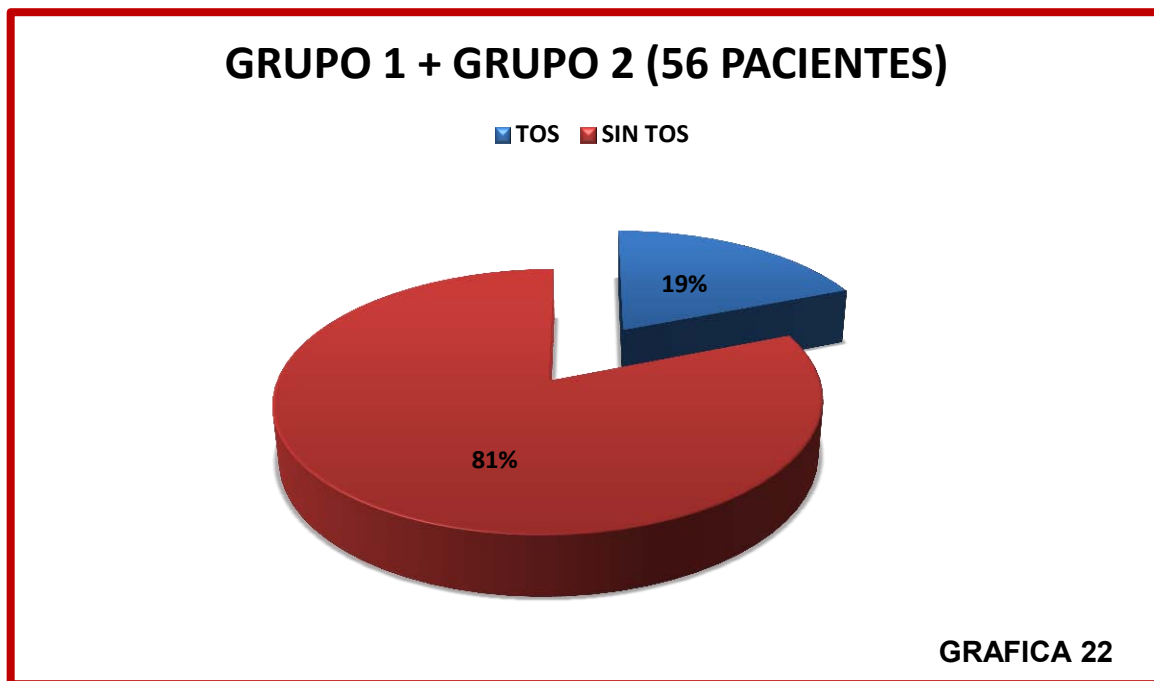
En el grupo 1, 9 pacientes presentaron tos durante la extubación (33.3%) y en el grupo 2, solo 2 pacientes la presentaron (6.9 %).

Con la Prueba t de muestras independientes (t de student) verificada con la prueba de Kolmogorov-Smirnov se demostró diferencia estadísticamente significativa con  $p < 0.05$  e IC 95% en la frecuencia cardiaca inicial (0.02) y tensión arterial sistólica a la extubación (0.03), en el resto de parámetros no hubo diferencias.

Para establecer las diferencias entre ambos grupos se utilizó la prueba Chi cuadrada, encontrando diferencias estadísticas entre halogenado y antecedente de tabaquismo con



$p < 0.05$ . No hubo diferencias en cuanto el ansiolítico, sexo, comorbilidad y presencia de tos a la extubación.



La gráfica 22 muestra que de los 56 pacientes estudiados, 11 (19%) presentaron tos durante la extubación y 45 pacientes (81%) no presentaron tal complicación.

## **DISCUSION**

Se estudiaron un total de 56 pacientes que fueron sometidos a anestesia general ya sea de forma electiva o de urgencia, durante el período comprendido entre marzo y agosto del 2014, de los cuáles el 62.5 % era del sexo femenino y el 32.5 % era del sexo masculino con un promedio de edad 42.71 +/-17.56 de años para el grupo 1 y de 37.33 +/-17.10 de años para el grupo 2. Todos los pacientes fueron intubados al primer intento y de forma atraumática.

Las variaciones hemodinámicas en cuanto a Tensión arterial sistólica inicial fue de 134.8 +/- 14.6, tensión diastólica inicial de 80.1 +/-13.8 para el grupo 1, tensión arterial sistólica inicial 135.3 +/-14.8 y tensión arterial diastólica inicial de 81.6 +/- 9.7 para el grupo 2, en cuanto a las cifras tensionales finales, la tensión sistólica promedio fue de 121.3 +/- 18.3 para el grupo control y de 129.2 +/- 13.0 para el grupo 2. Las cifras tensionales finales diastólicas fueron en promedio de 73.3 +/- 13.1 para el grupo 1 y de 74.9 +/- 10.8 en el

grupo 2. La frecuencia cardiaca inicial promedio fue de 73.5 +/-12.1 en el grupo 1 y de 81.5 +/-20.0 para el grupo 2 y la frecuencia cardiaca final promedio fue de 82.4 +/- 11.2 en el grupo 1 y de 86.2 +/- 20.5 en el grupo 2. La oximetría de pulso final promedio fue de 95.5 +/-2.1 en el grupo 1 y de 95.9 +/-2.6 en el grupo 2.

## **CONCLUSIÓN**

En los pacientes sometidos a anestesia general en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, se observó que el porcentaje de pacientes que presentaron tos al momento de la extubación usando lidocaína intravenosa a dosis de 0.5-1 mg/kg administrada durante la emersión, fue menor que en el grupo en el que no se utilizó el bolo de dicho fármaco. En este estudio, se determina de forma clínica más no estadística que la lidocaína administrada vía intravenosa previo a extubación es útil para disminuir el reflejo tusígeno, logrando disminuir las molestias y los cambios hemodinámicos que acompañan a esta complicación. Sin embargo, la Lidocaína a dosis de 60.7 mg (+/- 12.2) no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de tos a la extubación. Por lo anterior tendrá que realizarse un estudio con mayor tamaño en la muestra para poder considerar los resultados como concluyentes.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Diachun CA, Tunink BP, Brock-Utne JG:** *Suppression of cough during emergence from general anesthesia: laryngotracheal lido caine through a modified endotracheal tube.* J Clin Anesth 2001;13: 447-51.
2. **Hartley M, Vaughn RS.** *Problems associated with tracheal extubation.* British Journal of Anaesthesia 1993; 71: 561–8.
3. **S. Rassam,1 M. SandbyThomas,1 R. S. Vaughan2 and J. E. Hall3** *Airway management before, during and after extubation: a survey of practice in the United Kingdom and Ireland.* Anaesthesia, 2005, 60, pages 995–1001
4. **Elia S, Liu P, Chrusciel C, Hilgenberg A, Skourtis C, Lappas D.** *Effects of tracheal extubation on coronary blood flow, m-yocardial metabolism and systemic haemodynamic responses.* Canadian Journal of Anaesthesia 1989; 36: 2–8.
5. **Castella X, Gilabert J, Perez C.** *Arytenoid dislocation after tracheal intubation: an unusual case of acute respiratory failure?* Anaesthesiology 1991; 74: 613–5.
6. **Wellwood M, Aylmer A, Teasdale S, et al.** *Extubation and myocardial ischaemia.* Anesthesiology 1984; 61: A132.
7. **Chatterji S, Gupta NR, Mishra TR.** *Valvular glottis obstruction following extubation.* Anaesthesia 1984; 39: 246–7.
8. **Blanc VF, Tremblay NAG.** *The complications of tracheal intubation: a new classification with a review of the literature.* Anesthesia and Analgesia 1974; 53: 202–13.
9. **Asai T, Koga K, Vaughan RS:** *Respiratory complications associated with tracheal intubation and extubation.* Br J Anaesth 1998; 80: 767-75.
10. **Wohlner EC, Usubiaga LJ, Jacoby RM, Hill GE.** *Cardiovascular effects of extubation.* Anesthesiology 1979; 51: S194
11. **You Mi Ki, M.D., Nan Suk Kim, M.D., Sang Ho Lim, M.D., Myoung Hoon Kong, M.D., and Hee Zoo Kim, M.D.** *The Effect of Lidocaine Spray before Endotracheal Intubation on the Incidence of Cough and Hemodynamics during Emergence in Children.* Korean J Anesthesiology 2007; 53: 101-107.

12. **Cahraemmer-Jorgensen B, Hoilund-Carlsen PF, Marving J, Christensen V:** *Lack of effect of intravenous lidocaine on hemodynamic responses to rapid sequence induction of general anesthesia: a double-blind controlled clinical trial.* *Anesth Analg.* 1986; 65: 1037-41.
13. **Ishikawa T, Isono S, Tanaka A, Tagaito Y, Nishino T:** *Airway protective reflexes evoked by laryngeal instillation of distilled water under sevoflurane general anesthesia in children.* *Anesth Analg* 2005; 101: 1615-8.
14. **Dahlgren N, Messeter K:** *Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl.* *Anaesthesia* 1981; 36: 1022-6
15. **Hong JY, Kim WO, Kil HK, Kim JH, Lee SL:** *Dose response of fentanyl cough reflex through peripheral venous catheter.* *Korean J Anesthesiol* 1997; 33: 59-62.
16. **Burgess GE, Cooper JR, Marino RJ, Peuler MJ, Warriner RA.** *Laryngeal competence after tracheal extubation.* *Anaesthesiology* 1979; 51: 73–7.
17. **Y.-C. YOO<sup>1</sup>, S. NA<sup>1</sup>, J.-J. JEONG<sup>2</sup>, E.-M. CHOI<sup>3</sup>, B.-E. MOON<sup>1</sup>, J.-R. LEE<sup>1</sup>** *Dose-dependent attenuation by fentanyl on cough during emergence from general anesthesia.* *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2011; 55: 1215–1220
18. **Tagaito Y, Isono S, Nishino T.** *Upper airway reflexes during a combination of propofol and fentanyl anesthesia.* *Anesthesiology* 1998; 88: 1459–66
19. **Mendel P, Fredman B, White PF.** *Alfentanil suppresses coughing and agitation during emergence from isoflurane anesthesia.* *Journal of Clinical Anesthesia.* 1995; 7: 114–8.
20. **Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H.** *Fentanyl attenuates cardiovascular responses to tracheal extubation.* *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1995; 39: 85–9.
21. **Tsutomu Oshima MD, Yoshiko Kasuya MD, Yasuhisa Okumura MD, Tatsuo Murakami MD, Shuji Dohi MD** *Identification of independent risk factors for fentanyl-induced cough* *CAN J ANESTH* 2006 ; 53 (8): 753–758.
22. **Belvisi MG, Hele DJ. Cough sensors.** *Opioid and cannabinoid receptors on vagal sensory nerves.* *Handbook of Experimental Pharmacology* 2009; 187: 63–76.