



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Investigación científica y tecnológica

Efecto de dos concentraciones plasmáticas de remifentanilo a través de TACAN sobre la frecuencia e intensidad de la tos durante la extubación: ensayo clínico controlado aleatorizado[☆]



Luis Alberto Tafur-Betancourt^{a,*}, Marcela Arévalo-Sánchez^b y Eduardo Lema-Flórez^c

^a SEGANEST. Clínica Visual y Auditiva INCS, Cali, Colombia

^b Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Cali, Cali, Colombia

^c Universidad del Valle, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de junio de 2016

Aceptado el 2 de marzo de 2017

On-line el 2 de abril de 2017

Palabras clave:

Extubación traqueal

Anestesia

Tos

Manejo de la vía aérea

Ensayo clínico controlado

R E S U M E N

Introducción: La presencia de tos al momento de la extubación puede desencadenar eventos adversos asociados a la anestesia. Una técnica reportada para disminuir la tos durante esta parte del acto anestésico es la extubación con remifentanilo.

Objetivo: Comparar la frecuencia y la intensidad de la tos en el momento de la extubación con dos concentraciones plasmáticas de remifentanilo de 3-4 y de 2-3 ng/ml, a través de la técnica anestésica con objetivo controlado.

Materiales y métodos: Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado en el Instituto para Niños Ciegos y Sordos del Valle del Cauca, en pacientes sometidos a cirugía programada de oído. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos. El primer grupo (T) recibió una infusión de remifentanilo con una concentración plasmática entre 3-4 ng/ml (n=50). El segundo grupo (U) recibió una infusión de remifentanilo con una concentración plasmática entre 2-3 ng/ml (n=51). Los datos se analizaron mediante la prueba estadística de la t de Student y la prueba no paramétrica de la U de Mann Whitney; para establecer asociaciones se realizó la prueba Chi-cuadrado.

Resultados: La intensidad y la frecuencia de la tos fue menor en el grupo T que en el grupo U (OR: 3,73; IC 95%: 1,3-10,7); el tiempo de despertar no mostró diferencia entre ambos grupos.

Conclusiones: La presencia de al menos un episodio de tos durante la extubación es menor cuando se alcanzan concentraciones plasmáticas de remifentanilo entre 3-4 ng/ml que entre 2-3 ng/ml.

© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Clinical Trials: NCT02711904.

* Autor para correspondencia. Calle 5b2 No. 37a-50, barrio San Fernando. Cali, Colombia.

Correo electrónico: luis.tafur@seganest.com (L.A. Tafur-Betancourt).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2017.03.001>

0120-3347/© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Effect on cough frequency and intensity during extubation of two plasma concentrations of remifentanil using TACAN: Randomised controlled clinical trial

ABSTRACT

Keywords:

Airway extubation
Anesthesia
Cough
Airway management
Controlled clinical trial

Introduction: Cough at the time of extubation may trigger anaesthesia-related adverse events. A technique that has been found to limit cough during this stage of the anaesthesia procedure is the use of remifentanil.

Objective: To compare cough frequency and intensity at the time of extubation with two different plasma concentrations of remifentanil, 3-4 ng/ml and 2-3 ng/ml, using target controlled anaesthesia.

Materials and methods: Randomised controlled clinical trial carried out at the Institute for Blind and Deaf Children in Valle del Cauca, in patients taken to elective ear surgery. Patients were randomly assigned to one of two groups. The first group (T) received an infusion of remifentanil at a plasma concentration of 3-4 ng/ml (n = 50). The second group (U) received an infusion of remifentanil at a plasma concentration of 2-3 ng/ml (n = 51). Data were analysed using the Student t test and the non-parametric Mann Whitney U test; the Chi square test was used for determining associations.

Results: Cough intensity and frequency were less in group T compared to group U (OR: 3.73; 95% CI: 1.3-10.7), and there was no difference between the two groups regarding emergence from anaesthesia.

Conclusions: The presence of at least one cough episode during extubation is less with plasma concentrations of remifentanil of 3-4 ng/ml than 2-3 ng/ml.

© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La extubación es un momento en el que la concentración plasmática (CP) de los anestésicos está llegando a cero y el paciente aún tiene un estímulo mecánico y doloroso como es la intubación de la tráquea, generando tos y cambios hemodinámicos como hipertensión, taquicardia, incremento de las presiones (intraabdominal, intraocular, intracraneana), isquemia miocárdica y arritmias, entre otros. Se han usado dosis de opiáceos para suprimir el estímulo de la tos al momento de la extubación (TME), sin embargo los estudios publicados reportan una incidencia elevada de tos. Con CP de remifentanilo de 1,5 ng/ml, el 31% de los pacientes presentaron TME cuando se administró con sevoflurano. Estos estudios no hacen claridad sobre la concentración del hipnótico en la extubación, lo que permitiría explicar por qué, en diferentes estudios, distintas CP de remifentanilo tienen el mismo resultado sobre la frecuencia de tos. Lamentablemente los diseños previos no han tenido en cuenta el concepto de probabilidad de no respuesta (PNR) basado en la anestesia con objetivo controlado (TACAN), la cual consiste en tener presente las interacciones sinérgicas entre estos medicamentos.

Para evitar este sesgo se debe considerar la interacción sinérgica, razón por la cual es necesario ajustar la dosis del opiáceo de acuerdo a la edad y asegurarse de no tener efecto del hipnótico durante la extubación. En este trabajo se establecieron infusiones de acuerdo a la edad para conseguir una CP de remifentanilo y se garantizó que la concentración final del halogenado fuera inferior a 0,1 ET.

El objetivo de este estudio fue comparar la frecuencia y la intensidad de la tos al momento de la extubación con dos infusiones de remifentanilo que predicen una CP entre 3-4 y 2-3 ng/ml, mediante la TACAN.

Materiales y métodos

Después de recibir la aprobación del comité de ética de la institución y de obtener el consentimiento informado de los pacientes, se realizó un ensayo clínico aleatorizado con doble enmascaramiento en una clínica de la ciudad de Cali, en pacientes que fueron llevados a cirugía de oído. Los grupos fueron asignados aleatoriamente: el grupo intervención, al que se le administró una infusión de remifentanilo para predecir una CP entre 3-4 ng/ml, y el grupo control, a quienes se administró una infusión de remifentanilo para predecir una CP entre 2-3 ng/ml en el momento de la extubación.

Con base en estudios preliminares donde la frecuencia de tos con CP de 1,5 ng/ml de remifentanilo fue del 30%, el tamaño de muestra para reducir la frecuencia de tos de un 30 a un 10% con un error alfa de 0,05 y un poder de 0,8 a una cola es de 46 pacientes en cada grupo^{1,2}. Calculando un 20% de pérdidas, se obtiene un total de 55 pacientes en cada grupo.

Teniendo en cuenta que se trataba de dos grupos para el manejo —concentración de remifentanilo de 2-3 ng/ml (grupo U) y concentración de remifentanilo de 3-4 ng/ml (grupo T)—, el departamento de epidemiología del Hospital Departamental del Valle Evaristo García realizó una aleatorización usando bloques balanceados de 6 para conseguir que en cada grupo

quedaran 55 pacientes. Este resultado se mantuvo en sobres opacos con los formatos de recolección de información y fueron enumerados del 1 al 110, orden que fue respetado por el anestesiólogo de turno.

Para controlar el sesgo en la evaluación de los pacientes se realizó enmascaramiento del manejo para el paciente, para los observadores y para los investigadores.

Para asegurar el enmascaramiento del observador, el cual fue el anestesiólogo tratante, se entrenó a una enfermera en el ajuste de la bomba de infusión. Diez minutos antes de finalizar el procedimiento y a solicitud del anestesiólogo, la enfermera procedió a ubicar la bomba de tal forma que la infusión no pudiera ser vista por el anestesiólogo, luego abrió el sobre y ajustó la infusión de acuerdo a la aleatorización (U o T). La evaluación de la tos, la intensidad y la escala de Ramsay estuvieron a cargo del anestesiólogo, el cual no conocía la infusión de despertar.

Crterios de elegibilidad

Crterios de inclusión

Los pacientes que participaron en el estudio fueron aquellos cuyas edades estuvieron entre los 18 y 70 años, clasificación ASA I-II.

Crterios de exclusión

Se excluyeron pacientes con patología pulmonar (ASMA-EPOC), pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor de 35, fumadores y antecedentes de cuadro respiratorio en las 3 semanas anteriores al procedimiento.

Desenlaces primarios y secundarios

Las variables objeto de análisis fueron las siguientes: edad, género, IMC, procedimiento quirúrgico, duración de la cirugía, duración de la anestesia, presión arterial media, frecuencia cardiaca, *tren of four* (TOF) al final de la cirugía.

Los desenlaces primarios medidos fueron la frecuencia y la intensidad de la tos en la extubación, definida como:

Grado 0 = No tos.

Grado 1 = Leve (único episodio de tos).

Grado 2 = Moderado (más de un episodio de tos que dura menos de 5 segundos).

Grado 3 = Severa (más de un episodio de tos que dura más de 5 segundos o movimientos sin propósito de las extremidades).

Los desenlaces secundarios medidos fueron la escala de Ramsay y el tiempo de despertar definido como el tiempo que tardó el paciente en abrir los ojos después de haber cerrado el halogenado.

Descripción del procedimiento

Posterior a la firma del consentimiento informado, se procedió a medir y a tallar al paciente, se canalizó con un jello número 20 gauges, se tomaron los signos vitales previamente al inicio de la inducción y luego se ajustó el monitor para tomar los signos vitales cada 3 min. La técnica de inducción se hizo con

TACAN, estableciendo una PNR del 95% (CP de remifentanilo entre 7 y 8 ng/ml y CP de propofol entre 3 y 4 µg/ml) para la intubación del paciente.

Para evitar eventos adversos, la concentración de remifentanilo en solución salina fue de 8 µg/ml y la conexión de este medicamento se hizo proximal a la vena, utilizando una llave de 3 vías. El relajante utilizado fue rocuronio a una ED95 2 min antes de intubar al paciente. El ventilador se ajustó a un modo controlado por volumen para mantener una concentración espirada de CO₂ (ETCO₂) de 30 mmHg; posterior a la intubación el mantenimiento de la anestesia se realizó con remifentanilo para predecir una CP 4 a 5 ng/ml (PNR 50% para cirugía de tejidos blandos), alcanzando el *steady state* en 10 min; todas las infusiones fueron simuladas en el Rugloop para verificar que la concentración final fuera la predicha por el nomograma de Tafur. Se abrió el vaporizador de sevoflurano, siempre con un flujo máximo de 0,8 l/min de oxígeno y se mantuvo un V% espirado necesario para alcanzar 0,5 CAM según la edad, con la ayuda del nomograma de Lerou.

Diez minutos antes de finalizar el procedimiento quirúrgico, una auxiliar de enfermería, que no participó en el acto anestésico, ajustó la bomba de infusión de remifentanilo para alcanzar una CP entre 2-3 ng/ml o 3-4 ng/ml por grupo etario, de la siguiente forma:

20 años: Grupo U 6,0 µg/kg/h - Grupo T 9,0 µg/kg/h

30 años: Grupo U 5,7 µg/kg/h - Grupo T 8,5 µg/kg/h

40 años: Grupo U 5,3 µg/kg/h - Grupo T 8,0 µg/kg/h

50 años: Grupo U 5,0 µg/kg/h - Grupo T 7,5 µg/kg/h

60 años: Grupo U 4,6 µg/kg/h - Grupo T 7,0 µg/kg/h

70 años: Grupo U 4,3 µg/kg/h - Grupo T 6,5 µg/kg/h

80 años: Grupo U 4,0 µg/kg/h - Grupo T 6,0 µg/kg/h

La auxiliar colocó la bomba de infusión de tal forma que no pudiera ser vista por el anestesiólogo tratante y procedió a abrir el sobre correspondiente de acuerdo al consecutivo que le correspondió al paciente. Ajustó la dosis de remifentanilo de acuerdo a la aleatorización: letra U entre 2-3 ng/ml, letra T entre 3 y 4 ng/ml.

Cuando el cirujano finalizó la sutura y después de haber transcurredo al menos 5 min del cambio de remifentanilo, se procedió a cerrar el vaporizador de sevoflurano y se colocó el flujo de gases frescos en 4 l/min. Se realizó la monitorización de la relajación neuromuscular con un *tren of four* (TOF), y si el TOF era menor a 90% se revirtió al paciente.

Después de 10 min de haber cambiado la infusión de remifentanilo y que el analizador de gases mostrara 0,1 V% en el ET, se procedió a llamar al paciente cada minuto, pidiéndole que abriera los ojos o la boca; este fue definido como el tiempo de despertar. Cuando el paciente respondió al llamado y para evitar un estímulo en la tráquea generado por la descompresión súbita del balón del tubo endotraqueal, se cortó el conector del balón autorretentivo, permitiendo un desinflado pasivo. El paciente se extubó cuando obedeció la orden de abrir los ojos y abrir la boca. El observador ciego (anestesiólogo que administró la anestesia) registró el tiempo que tardó el paciente, después de cerrar el halogenado, en abrir los ojos o la boca, así como la frecuencia e intensidad de la tos, la escala de sedación de Ramsay al momento de la extubación y los signos vitales como frecuencia cardiaca y presión arterial media.

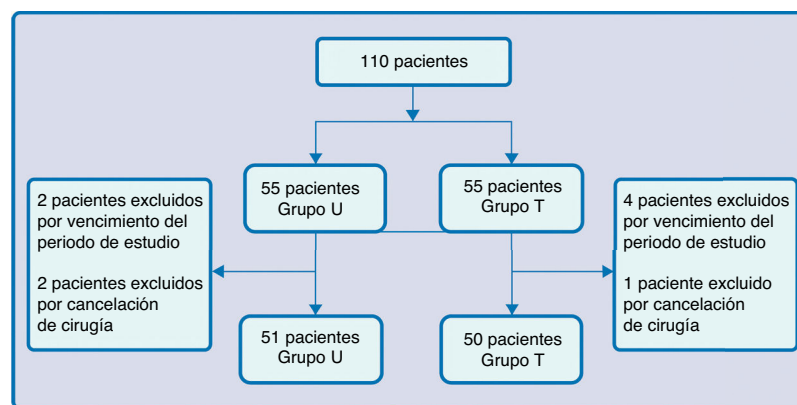


Figura 1 – Distribución de los pacientes en cada grupo de tratamiento.

Fuente: autores.

Posterior a la extubación del paciente, se apagó la bomba de infusión. Durante el traslado a la unidad de cuidados postanestésicos siempre se vigiló que el paciente estuviera ventilando. El paciente se dejó a cargo de la enfermera en la unidad de cuidados postanestésicos siempre y cuando tuviera una ventilación espontánea, una saturación mayor al 96% y una escala de Ramsay de 2.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron resumidas por medio de medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas. Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk con el objetivo de evaluar la normalidad de las variables para poder realizar la comparación entre grupos. La comparación bajo normalidad se realizó mediante la prueba estadística t de Student y bajo no normalidad por medio de la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney. Se hizo uso de la prueba Chi-cuadrado para estudiar asociaciones en las tablas de contingencia. Se estableció a priori un nivel de significación estadística $\alpha = 0,05$. El análisis estadístico se realizó en el software Stata 11.1. Total de pacientes analizados, 101: 51 en el grupo U y 50 en el grupo T.

Resultados

En el periodo de investigación ingresaron 101 pacientes: 51 para el grupo U y 50 en el grupo T. La distribución de los grupos se aprecia en la figura 1. En el grupo U, 2 pacientes fueron excluidos por vencimiento del periodo de estudio y 2 pacientes por cancelación de cirugía cuando se encontraban en el quirófano. En el grupo T, 4 pacientes fueron excluidos por vencimiento del periodo de estudio y un paciente excluido por cancelación de cirugía en el quirófano.

La tabla 1 describe las características sociodemográficas de los individuos pertenecientes a cada grupo.

La técnica TACAN exigía que las infusiones de extubación de remifentanilo estimaran una CP entre 2-3 ng/ml y entre 3-4 ng/ml y que el halogenado estuviera en 0,1 ET al momento de la extubación. Para el caso de las concentraciones de

Tabla 1 – Características generales

	Grupo T (n = 50)	Grupo U (n = 51)	p
<i>Edad (años)</i>			
Media \pm DE	44,7 \pm 14	42,1 \pm 15	0,37
Mediana	45,5	41	
Rango	18-68	18-75	
<i>Sexo n (%)</i>			
Femenino	28 (56)	30 (59)	0,77
Masculino	22 (44)	21 (41,2)	
<i>Peso</i>			
Media \pm DE	69 \pm 12,6	65,5 \pm 12	0,77
Mediana	72,8	64	
Rango	42-88	47-97	
<i>Talla</i>			
Media \pm DE	1,63 \pm 0,09	1,62 \pm 0,07	0,49
Mediana	1,64	1,62	
Rango	1,46-1,88	1,45-1,82	
<i>IMC</i>			
Media \pm DE	25,7 \pm 4,17	24,1 \pm 4,26	0,33
Mediana	25,6	24,1	
Rango	17-34	18-38	
<i>Procedimiento quirúrgico, n (%)</i>			
BAHA	0 (0,0)	2 (3,9)	
Implante	1 (2,0)	1 (1,2)	
Mastoide	12 (24,0)	10 (19,7)	
Tímpano	10 (20)	10 (19,7)	0,82
Tímpano + Mastoide	11 (22)	11 (22)	
Otra	16 (32)	17 (33,3)	

Fuente: autores.

remifentanilo, se utilizó el nomograma de Tafur; para verificar que las infusiones con el nomograma realmente hubieran predicho las concentraciones establecidas, se estimó la CP mediante simulación en el Rugloop, usando los datos demográficos de los pacientes y las infusiones registradas en el formato de recolección de datos.

En cuanto al comportamiento de la frecuencia cardiaca en el tiempo, se observa que no existen diferencias significativas. La frecuencia cardiaca en el momento de la extubación fue de

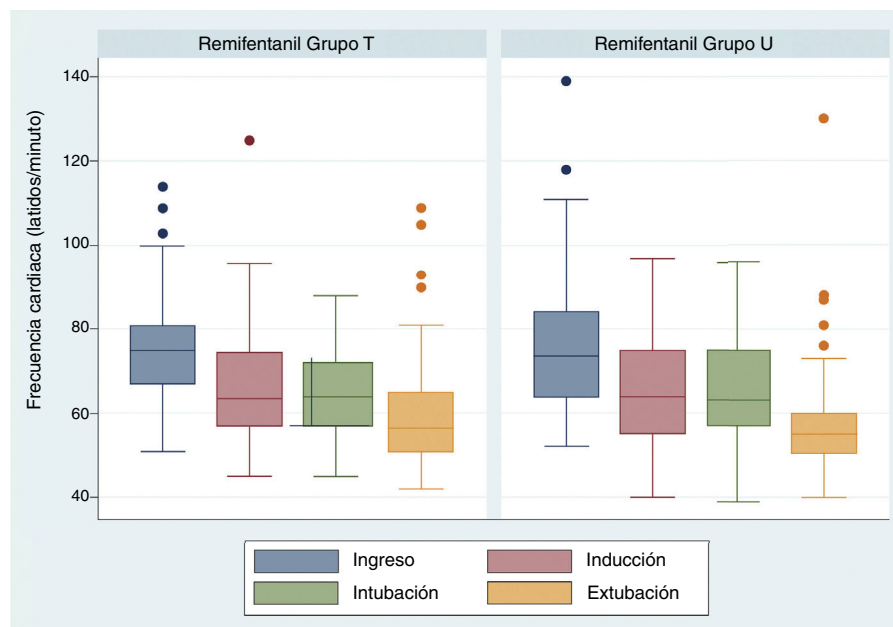


Figura 2 – Comportamiento de la frecuencia cardíaca en función del tiempo.

Fuente: autores.

$60,26 \pm 14,47$ en el grupo U y de $58,25 \pm 14,70$ en el grupo T, con un valor de $p = 0,3514$ (fig. 2).

En la comparación de la presión arterial media en los dos grupos estudiados no se encontraron diferencias al ingreso, postinducción, postintubación y durante la extubación. La presión arterial media al momento de la extubación fue de $67,47 \pm 11,29$ para el grupo T y de $67,67 \pm 13,61$ para grupo U; $p = 0,3811$ (fig. 3). No se registraron complicaciones en la función respiratoria asociadas con la intervención.

En la tabla 2 se observa que existen diferencias significativas entre los grupos de estudio con respecto a la frecuencia de al menos un episodio de tos. La frecuencia en el grupo U fue del 48% versus el 26% del grupo T (RR: 1,84; IC 95%: 1,08-3,13). A pesar de que la frecuencia fue alta, el porcentaje de pacientes con tos moderada a severa fue muy bajo; por lo tanto, no hay diferencia estadísticamente significativa en los subgrupos estudiados. Otro factor de riesgo asociado a la frecuencia de episodios de tos es el tiempo de duración de cirugía; con un valor de $p = 0,029$,

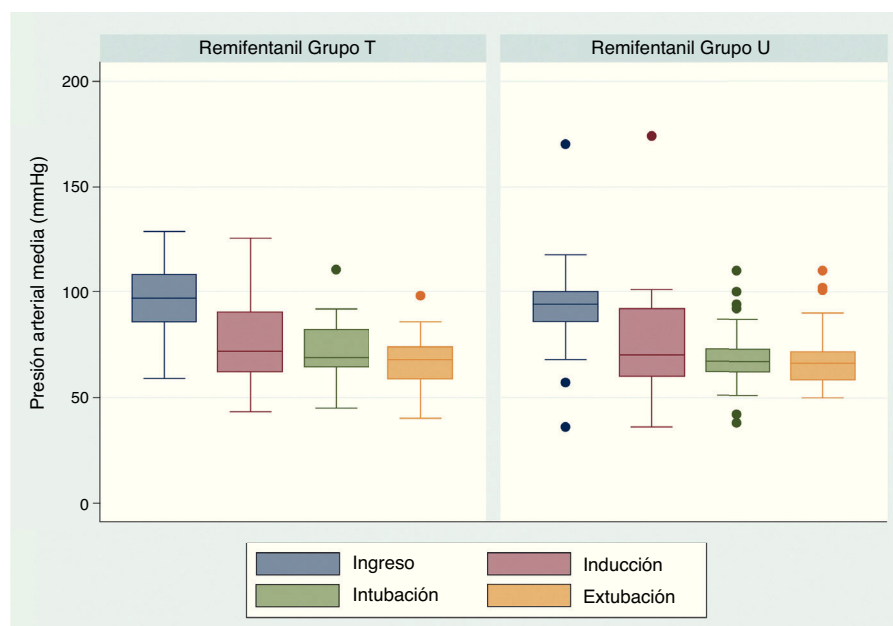


Figura 3 – Comportamiento de la presión arterial media.

Fuente: autores.

Tabla 2 – Frecuencia de al menos un episodio de tos según factores de riesgo

	Frecuencia de al menos un episodio de tos				p
	Sí	No	Frecuencia (%)	IC 95%	
Grupos					
Grupo T	13	37	26	14,6-40,3	0,023
Grupo U	24	26	48	33,6-62,5	
Sexo n (%)					
Femenino	19	38	33	6,24-21,4	0,38
Masculino	18	25			
Edad (años)					
18-29	8	14	36,4	17,2-59,3	0,47
30-39	11	11	50	28,2-71,8	
40-49	6	16	27,3	10,7-50,2	
50-75	12	22	35,6	19,7-53,5	
Talla (m)					
1,45-1,55	4	15	21	6,05-45,5	0,24
1,56-1,65	21	28	42,8	28,8-57,8	
1,66-1,88	12	20	37,5	21,1-56,3	
IMC					
Bajo peso	2	1	66,7		0,72
Normal	20	17	64	48,5-77,3	
Sobrepeso	31	19	62	47,1-75,3	
Tiempo de cirugía (min)					
Menor de 50	23	20	53,5	37,6-68,8	0,029
51-100	9	32	21,9	10,6-37,6	
101-150	2	9	18,8	2,3-51,7	
Mayor de 150	3	2	60	14,6-94,7	

Fuente: autores.

se observa que hay más frecuencia de tos en las cirugías que duran menos de 50 min que en las que duran más de 150 min; hay que resaltar que en el segundo caso el número de cirugías estuvo reducido. No existen diferencias significativas para el sexo, la edad, la talla y el IMC en relación a la frecuencia de al menos un episodio de tos.

El total de cirugías con un tiempo inferior a los 50 min fue de 43; de estas, el 39,53% (17) pertenecían al grupo T y el 60,47% (26) al grupo U. En los pacientes del grupo U, el 35,29% (6) presentaron al menos un evento de tos, y en los del grupo T, el 65,38% (17) presentaron algún episodio de tos. El RR de presentar al menos un episodio de tos para el grupo T comparado con el grupo U fue de 1,82 (IC 95%: 0,91-3,73; p = 0,0531).

Modelo logístico

En la **tabla 3** se observan los resultados obtenidos del modelo logístico para estudiar la asociación de la frecuencia de tos con base al grupo de estudio, sexo, edad, talla, IMC y tiempo de cirugía. Con el objetivo de que el modelo logístico fuera válido, se ingresaron las variables de forma dicotómica. El valor de p de la prueba de ajuste para este modelo fue de 0,002; por consiguiente, se puede concluir que a un nivel de significación del 0,05 el modelo se ajusta correctamente a los datos.

Del modelo completo, se observa que la única variable que influye en la frecuencia de los episodios de tos es el tipo de tratamiento recibido, con un OR de 3,73 (IC 95%: 0,77-1,29).

Tabla 3 – Modelo logístico completo

	OR	p	IC 95%
Grupos	3,73	0,015	1,3-10,7
Sexo	0,81	0,71	0,26-2,46
Edad (años)			
18-29	0,57	0,43	0,14-2,28
30-39	2,51	0,19	0,65-9,76
40-49	0,31	0,11	0,07-1,30
Talla (m)			
1,45-1,65	0,75	0,83	0,05-10,5
1,56-1,65	2,56	0,39	0,29-22,1
IMC			
Bajo peso	0,42	0,54	0,02-6,72
Sobrepeso	1,51	0,45	0,52-4,35
Tiempo de cirugía (min)			
Menor de 50	0,53	0,6	0,05-5,8
51-100	0,09	0,05	0,008-1,0
101-150	0,06	0,06	0,003-0,95

Fuente: autores.

Discusión

La frecuencia de tos al momento de la extubación es menor cuando se mantienen el paciente con una CP de remifentanilo entre 3-4 ng/ml (grupo T = 26%) que entre 2-3 ng/ml (grupo U = 48%) (p < 0,023); a pesar de que la frecuencia fue alta, el porcentaje de pacientes con tos moderada a severa fue muy bajo. Por lo tanto, al hacer una curva de dosis-respuesta encontraremos dosis extremadamente altas para suprimir episodios muy leves de tos que van a conllevar eventos adversos. La TME es solo un signo de una cascada de eventos cuya vía aferente inicia en el epitelio y la mucosa de la vía aérea hasta los alvéolos³⁻⁶ y que desencadena respuestas en el sistema ventilatorio y en el sistema nervioso autónomo, con manifestaciones clínicas como aumento de la presión arterial, broncoespasmo, arritmias, aumento de la presión intraocular, intracraneana y de la presión gástrica⁷⁻⁹.

Una estrategia es la extubación con el paciente profundo¹⁰, con el riesgo de espasmo laríngeo y complicaciones con la vía aérea. La dexmedetomidina¹¹ puede resultar dispendiosa y los resultados obtenidos no parecen concluyentes. La aplicación de lidocaína tópica^{12,13} puede tener algún beneficio; sin embargo, es dependiente de la duración de la cirugía.

Los opiáceos han sido utilizados para disminuir el estímulo de la tos al momento de la extubación¹⁴⁻¹⁶ Lee et al. documentaron que la CP efectiva 50 de remifentanilo para suprimir la tos era 1,5 ng/ml¹⁷⁻²⁰, con una eficacia en la disminución de la tos que puede considerarse variable. Jun et al. reportaron que hasta el 31% de los pacientes extubados con concentraciones de remifentanilo de 1,5 ng/ml presentaban tos²¹. Al realizar un análisis de los trabajos referenciados se observó que no se tuvieron en cuenta las interacciones farmacodinámicas entre los niveles de opiáceos e hipnóticos al momento de la extubación, lo que puede interferir en la interpretación de los resultados de dichos estudios. Esto podría explicar por qué se obtiene una frecuencia semejante en nuestro grupo con CP de remifentanilo entre 3 y 4 ng/ml (26%) y otros estudios con 1,5 y 2 ng/ml (incidencia de 31%). En el

presente estudio se tuvo en cuenta la farmacocinética de los medicamentos, de tal forma que al momento de la evaluación el paciente se encontrara tan solo bajo el efecto del remifentanilo. Para asegurar que se alcanzara la concentración deseada se simularon en el Rugloop todas las infusiones; por lo tanto, la diferencia en la frecuencia de la tos entre los grupos es atribuible tan solo a las diferentes CP de remifentanilo; no hubo diferencias significativas en cuanto a edad, sexo e IMC en los grupos.

Teniendo en cuenta que la extubación ocurre cuando los pacientes se encuentran sin el efecto del halogenado (ET: 0,1), es posible concluir que en los rangos de las concentraciones de remifentanilo estudiados el tiempo de despertar no depende de la CP del opiáceo sino de la CP del medicamento hipnótico.

El comportamiento farmacocinético de los anestésicos no es nuevo^{22,23}. A la fecha existen suficientes estudios que soportan la administración de medicamentos farmacocinéticamente seguros y costo-eficientes utilizados en anestesia enfocados en la búsqueda de una probabilidad de no respuesta deseada, programada y controlada por el anesthesiologo.

La realización de este trabajo con herramientas tecnológicas como sistemas de infusión computarizada podría aportar información que permitiera rangos más pequeños de concentraciones de remifentanilo. Sin embargo, el uso de representaciones gráficas de modelos matemáticos ya se encuentra validado en la literatura para el remifentanilo^{24,25}, lo cual destaca la utilidad de los nomogramas tanto para el desarrollo de este estudio como para la planeación de infusiones en cualquier quirófano, independientemente de la disponibilidad de recursos tecnológicos.

Conclusión

La presencia de al menos un episodio de tos durante la extubación es menor cuando se alcanzan CP de remifentanilo entre 3-4 ng/ml que entre 2-3 ng/ml, diferencia estadísticamente significativa; la tos al momento de la extubación no solo es un evento desagradable; además de dramático, representa mayores niveles de dolor, ronquera y efectos sistémicos que se pueden prevenir con un uso adecuado del opiáceo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

Recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Dennis R. Cómo estimar el tamaño de la muestra en investigación con humanos. *Acta Med Colomb.* 1989;14:92-9.
- Dobson AJ. Calculating simple size. *Transactions of the Menzie Foundation.* 1984;7:75-9.
- Coleridge HM, Coleridge JCG. Reflexes Evoked from Tracheobronchial Tree and Lungs. En: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology.* Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2011 [consultado 26 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.comprehensivephysiology.com/WileyCDA/CompPhysArticle/refidcp030212.html>
- Sant'Ambrogio G, Widdicombe J. Reflexes from airway rapidly adapting receptors. *Respir Physiol.* 2001;125:33-45.
- Widdicombe JG. Vagal reflexes in the airways. En: Kaliner M, Barnes PJ, editores. *Neural Regulation of the Airways in Health and Disease.* New York: Marcel Dekker; 1988. p. 187-202.
- Lema FE, Tafur LA, Giraldo C, Delgado MA. Incidence of cough after desflurane and sevoflurane administration through a laryngeal mask: A controlled clinical trial. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2010;57:141-6.
- Lee DH, Park S-J. Effects of 10% lidocaine spray on arterial pressure increase due to suspension laryngoscopy and cough during extubation. *Korean J Anesthesiol.* 2011;60:422-7.
- Irwin RS. Complications of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129 1 Suppl:54S-8S.
- Leech P, Barker J, Fitch W. Proceedings: Changes in intracranial pressure and systemic arterial pressure during the termination of anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1974;46:315-6.
- Neelakanta G, Miller J. Minimum alveolar concentration of isoflurane for tracheal extubation in deeply anesthetized children. *Anesthesiology.* 1994;80:811-3.
- Lee JS, Choi SH, Kang YR, Kim Y, Shim YH. Efficacy of a single dose of dexmedetomidine for cough suppression during anesthetic emergence: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth.* 2015;62:392-8.
- Saghaei M, Reisinejad A, Soltani H. Prophylactic versus therapeutic administration of intravenous lidocaine for suppression of post-extubation cough following cataract surgery: A randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2005;43:205-9.
- 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;99:1253-7.
- Tagaito Y, Isono S, Nishino T. Upper airway reflexes during a combination of propofol and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology.* 1998;88:1459-66.
- Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H. Fentanyl attenuates cardiovascular responses to tracheal extubation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995;39:85-9.
- Mendel P, Fredman B, White PF. Alfentanil suppresses coughing and agitation during emergence from isoflurane anesthesia. *J Clin Anesth.* 1995;7:114-8.
- Lee B, Lee J-R, Na S. Targeting smooth emergence: The effect site concentration of remifentanil for preventing cough

- during emergence during propofol-remifentanil anaesthesia for thyroid surgery. *Br J Anaesth.* 2009;102:775-8.
18. 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;99:587-91.
 19. Shajar MA, Thompson JP, Hall AP, Leslie NA, Fox AJ. Effect of a remifentanil bolus dose on the cardiovascular response to emergence from anaesthesia and tracheal extubation. *Br J Anaesth.* 1999;83:654-6.
 20. Wilhelm W, Schlaich N, Harrer J, Kleinschmidt S, Müller M, Larsen R. Recovery and neurological examination after remifentanil-desflurane or fentanyl-desflurane anaesthesia for carotid artery surgery. *Br J Anaesth.* 2001;86:44-9.
 21. 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;65:930-5.
 22. Tafur LA, Lema E. Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética. *Rev Colomb Anestesiología.* 2010;38:215-31.
 23. Tafur LA, Serna AM, Lema E. Fentanilo PK/PD, un medicamento vigente. *Rev Colomb Anestesiología.* 2010;38:68-83.
 24. Tafur LA, Gómez JM, Parra LE. Validación de nomogramas de remifentanil y propofol para la administración de anestesia total endovenosa. *Rev Colomb Anestesiología.* 2009;37:21-8.
 25. Tafur LA, Lema E. Aplicación práctica de los nomogramas de remifentanilo y propofol. *Rev Colomb Anestesiología.* 2010;37:310-20.