

**Universidad Autónoma de Baja California
Facultad de Medicina Mexicali**



Análisis comparativo del uso de fentanilo a dosis bajas versus lidocaína versus placebo para disminuir el riesgo de tos a la inducción anestésica.

Hospital General de Tijuana. Baja California.

Tesis recepcional para obtener el diploma de la especialidad en:

Anestesiología

Presenta:

Dra. Odeth González Gómez Llanos

Director de trabajo terminal:

Dra. María Luisa García Pérez

Mexicali, B. C.

Febrero 2013

DEDICATORIA

Para ti, por formar parte de mi vida y hacerme el regalo más grande y hermoso: mi Sofía.

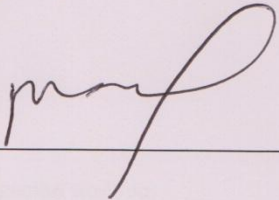
A mi mejor amiga y la mejor mamá. Los amo.

HOJA DE FIRMAS:

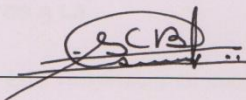
Dr. José Manuel Robles Barbosa
Director General
Hospital General de Tijuana



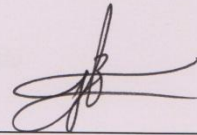
Dra. María Luisa García Pérez
Jefa de Enseñanza e Investigación
Hospital General de Tijuana



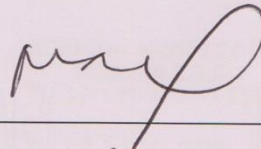
Dra. Silvia Castel Brito
Anestesióloga
Jefe del Departamento de Anestesiología



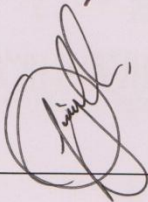
Dr. Francisco Flores Flores
Titular adjunto del curso de Anestesiología



Dra. María Luisa García Pérez
Asesor de Tesis



Dra. Odeth González Gómez Llanos
Residente de Anestesiología
Hospital General de Tijuana





ENTIDAD: Instituto de Servicios de Salud Pública del Edo. De B.C.
 SECCIÓN: Hospital General de Tijuana
 SUBSECCIÓN: Jefatura de Enseñanza
 NUMERO DE OFICIO:

"216,000 CONSULTAS EN EL PROGRAMA DE CARAVANAS DE LA SALUD"

ASUNTO: INVESTIGACION APROBADA

Tijuana, Baja California a 28 de noviembre 2012

DRA ODETH GONZALEZ GOMEZ LLANOS.
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T E:

Por medio del presente se hace constar que el proyecto de investigación titulado:

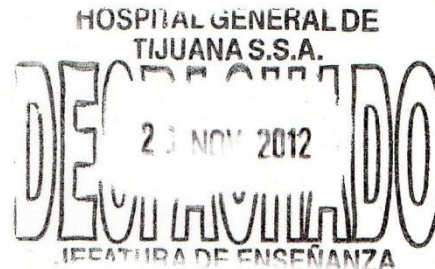
" ANALISIS COMPARATIVO DEL USO DE FENTANIL A DOSIS BAJAS VS LIDOCAINA VS PLACEBO PARA DISMINUIR EL RIESGO DE TOS A LA INDUCCION ANESTESICA"

Ha sido revisado por el Comité de Etica e Investigación de este Hospital, y se considero **aprobado.**

Sin otro particular, me despido de usted enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE:


DRA. MARIA LUISA GARCIA PEREZ
JEFA DE ENSEÑANZA



C.c.p. Carpeta Comité de Etica.

MLGP



Índice

Portada	¡Error! Marcador no definido.
Hoja De Firmas:.....	¡Error! Marcador no definido.
Carta De Aprobacion De Investigacion Por Parte Del Comité De Etica	¡Error! Marcador no definido.
Antecedentes.....	6
Planteamiento Del Problema	8
Objetivo Especifico	8
Objetivos Generales	9
Hipotesis De Trabajo:	9
Hipótesis Nula:.....	9
Hipótesis Alterna:.....	9
Diseño Del Estudio	9
Material Y Metodos	10
Universo De Estudio	10
Tamaño De La Muestra	10
Forma De Asignación De Los Sujetos.....	10
Criterios De Selección.....	11
Criterios De Inclusión	11
Criterios De Exclusión	11
Resultados.....	12
Conclusiones	15
Bibliografia	24

ANTECEDENTES

Los opioides han sido utilizados durante cientos de años con el fin de quitar la ansiedad y disminuir el dolor en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos. Son utilizados de manera rutinaria por sus propiedades en la premedicación y analgesia.

El fentanilo es un opioide sintético, que es comúnmente administrado previa a la inducción anestésica por su rápido inicio de acción, potente analgesia, estabilidad cardiovascular y por no ser histaminérgico. Sin embargo, múltiples estudios han encontrado que una dosis bolo de fentanilo en la preinducción causa tos en un 65% de los pacientes, aún a dosis bajas. ⁱⁱⁱⁱⁱⁱ

La inducción de tos por fentanilo es común pero no se ha demostrado algún problema anestésico serio. Sin embargo la tos no es siempre inocua, y puede presentarse de manera explosiva requiriendo una intervención inmediata. La presencia de tos puede ser indeseable en pacientes con aneurisma cerebral, trauma cerebral, hernia cerebral, daño ocular, aneurisma disecante de la aorta, neumotórax, e hipersensibilidad de la vía aérea. ^{iv}

Dentro de los artículos que demuestran la presencia de tos tras la inducción de fentanilo, se encuentran los descritos por Tweed y Dakin, quienes reportan un caso de tos explosiva y espasmódica después de la inducción con fentanilo que fue lo suficientemente severa para producir petequias periorbitarias la cual desapareció únicamente después de la inducción anestésica. SushilPrakashAmbesh et al, reportan el caso de un paciente de 12 años quien fue sometido a aspiración citológica intrabdominal de nódulos linfáticos guiada por ultrasonido, quien desarrollo tos con espasmo severo después de la inducción intravenosa que posteriormente lo llevó a edema masivo de lengua e hipofaringe, quien tenía malformación arteriovenosapreexistente, causando obstrucción aguda de vía aérea superior y tratamiento de por vida para la hipoxia.

Dimitriou V. et al, realizó un estudio con el fin de evaluar la influencia de historia de tabaquismo (más de 10 cigarros/día) y la presencia de tos durante la inducción anestésica con fentanilo. En dicho artículo se hicieron dos grupos, uno de los cuales fue premedicado con temazepam 20mg y el otro sin ser premedicado; ambos grupos recibieron fentanilo 2-3 mcg/kg. Dentro de los resultados no se encontró ninguna relación entre ser fumador y presentar tos a la inducción con fentanilo. ^v

Con el fin de disminuir el riesgo de tos producida por fentanilo a la inducción anestésica, se han descrito varios medicamentos que podrían ayudar a evitar este riesgo. Los medicamentos primordialmente efectivos para suprimir la tos incluyen la lidocaína, efedrina, agonistas B2, ketamina, y clonidina. Estas drogas tienen un efecto de relajación bronquial en el músculo liso de la vía aérea. ^{vi}

QifengTang et al, realizaron un estudio en donde utilizaron diferentes dosis preliminares de propofol, por su efecto broncodilatador, con el fin de suprimir la tos inducida por fentanilo. Se dividieron a los pacientes en 4 grupos, el grupo I placebo, grupo II propofol 1mg/kg, grupo III 1.5mg/kg y grupo IV 2mg/kg un minuto previo a la administración de fentanilo a 2.5mcg/kg. La incidencia de tos en el grupo I fue del 80%, 40% en el grupo II, 6.7% en el grupo III y 3.3% en el grupo IV. En los grupos II, III y IV tuvieron una menor incidencia y menor severidad de la tos que en el grupo I con una $p < 0.05$. El grupo III y IV tuvieron menor incidencia y severidad de tos que el grupo II con una $p < 0.05$, sin existir diferencia significativa entre el grupo III y grupo IV. ^{vii}

K.C. Hung et al, realizaron un estudio en el que se administraron dosis bajas de fentanilo previas a un bolo de fentanilo intravenoso. El grupo I recibió solución salina al 0.9% 3ml; y el grupo II recibió 25mcg de fentanilo 1 minuto antes de la administración de 125 y 150mcg de fentanilo. La incidencia de tos fue de significativamente menor en el grupo II y III con una $p < 0.001$. ^{viii}

El artículo publicado en 2004 por Chandra K. Pandey et al, afirma que el uso de lidoacína no sólo disminuye la reactividad bronquial al momento de realizar alguna manipulación en vía aérea, sino que también disminuye el riesgo de tos a la inducción anestésica producida por fentanil. ^{ix}

No solo se han descrito métodos farmacológicos para disminuir la incidencia de tos inducida por fentanilo. S.P. Ambesh et al, describieron que una exhalación forzada previa inducción con fentanilo puede suprimir el efecto indeseable de la tos espasmódica, con una significativa de $p < 0.049$. ^x

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es el uso de fentanilo a dosis bajas superior a lidocaína o al placebo para disminuir el riesgo de tos al momento de la inducción de la anestesia?

JUSTIFICACION

El riesgo de presentar tos a la inducción anestésica tras el uso de fentanilo es relativamente frecuente, que en casos extremos puede llevarnos a un espasmo laríngeo con la consiguiente imposibilidad para poder ventilar a nuestro paciente de manera efectiva, llevándonos a un desenlace posiblemente fatal. Es por esto que realizamos este estudio con el fin de disminuir riesgos con medicamentos que contamos de manera rutinaria en nuestro hospital, sin implicar un gasto extra para la institución.

OBJETIVO ESPECIFICO

Determinar si el uso de fentanilo a dosis bajas administrado previamente a la inducción de la anestesia disminuye el riesgo de tos; comparando con lidocaína y con placebo.

OBJETIVOS GENERALES

1. Conocer las características demográficas
2. Comparar el uso de lidocaína versus placebo para disminución del riesgo de tos durante la inducción.
3. Identificar factores asociados a mayor tos durante la inducción de la anestesia.

HIPOTESIS DE TRABAJO:

El Fentanilo a dosis bajas (50 mcg), un minuto previo a la inducción anestésica, vs lidocaína (1 mg/kg) vs placebo (sol. Salina al 0.9%), es más efectiva para reducir el riesgo de tos inducida por fentanilo.

HIPÓTESIS NULA:

El fentanilo a dosis bajas (50mcg), un minuto previo a la inducción anestésica, vs lidocaína (1 mg/kg) vs placebo (sol. Salina 0.9%), no es más efectiva para reducir el riesgo de tos inducida por fentanilo.

HIPÓTESIS ALTERNA:

La lidocaína (1 mg/kg), un minuto previo a la inducción anestésica, vs fentanilo a dosis baja (50 mcg) vs placebo (sol. Salina 0.9%), es más efectiva para reducir el riesgo de tos inducida por fentanilo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo:

Descriptivo.

De carácter:

Abierto, observacional, prospectivo, longitudinal.

MATERIAL Y METODOS

Universo de estudio

Se incluyó en este estudio a todo paciente sometidos a cirugía en el Hospital General de Tijuana bajo anestesia general mayor o igual a una hora de duración, en el periodo comprendido entre el 01 de julio del 2012 a 27 de octubre 2012.

Tamaño de la muestra

En base al cálculo con un alfa de 0.05 y delta de 0.2, se determina un grupo de 50 pacientes para el grupo de Fentanilo, 50 de lidocaína y 50 de placebo.

Forma de asignación de los sujetos

La asignación a cada uno de los tres grupos fue de manera aleatoria, hasta completar 50 pacientes para el grupo I, 50 pacientes para el grupo II y 50 pacientes para el grupo III.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se llevo a cabo utilizando los programas Excel 2010 de Microsoft y el programa SPSS V.19 de IBM. Para las variables categóricas se utilizaron medidas de frecuencia y de porcentaje. Para las variables continuas se utilizo además de las medidas de frecuencia, las de análisis descriptivo que incluyen promedio, media y desviación estándar.

Se estableció la relevancia de las variables categóricas utilizando tablas de contingencia, con pruebas tanto de chi cuadrada como prueba de spearman y de mantel

haezel, estableciendo como significancia estadística todas aquellas P por debajo de 0.005 con intervalo de confianza al 95%. También se realizaron modelos de regresión lineal para establecer significancia y los multivariados para comparación entre varios grupos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios De Inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes que estén de acuerdo en ser sometidos al estudio
3. Pacientes manejados bajo a anestesia general balanceada en el Hospital General de Tijuana
4. Duración de evento quirúrgico mayor a una hora
5. Tabaquismo inactivo por más de un año.
6. Pacientes con peso menor de 100kg

Criterios De Exclusión

1. Ser menor de 18 años.
2. No aceptar ser sometido a anestesia general balanceada o a participar en dicho protocolo
3. Duración de evento quirúrgico menor a una hora
4. Ser portador de cualquier padecimiento respiratorio: EPOC, asma, infecciones respiratorias agudas, etc.
5. Ser fumador activo en el último año.
6. Fallecimiento durante evento quirúrgico que no tenga relación con el uso de fentanilo.

RESULTADOS

Se estudiaron a tres grupos de pacientes, el grupo 1 comprendido por aquellos con fentanilo, el grupo 2 con lidocaína y el grupo 3 perteneciente a placebo, con 50 pacientes cada uno.

La edad mínima general fue de 18 y la máxima de 86 con una media de 40.58 ± 15.07 para el grupo 1, la mínima fue de 18 y la máxima de 70 con media de 36.84 ± 12.04 en el grupo 2, la mínima fue de 18 y la máxima de 79 con una media de 45.46 ± 16.719 y finalmente del grupo 3 la mínima fue de 19 y la máxima de 86 con una media de 39.44 ± 15.040 (ver tabla 1).

El sexo en los tres grupos fue femenino en el 69.3% [104 pacientes] y masculino en el 30.7% [46 pacientes]. La distribución por grupos fue en el primero de 68% femenino y 32% masculino; en los grupos 2 y 3 fue de 72 % femenino y 28 % masculino (ver ilustración 1 y 2) .

El diagnóstico inicial más frecuente fue colecistitis crónica litiásica en el 44 % [66 casos], seguido por abdomen agudo en el 7.3 % [11 casos], paridad satisfecha en el 6 % [9 casos], miomatosis en 5.3 % [8 casos], hernia hiatal en el 3.3 % [5 casos], derrame pleural y nódulo tiroideo en el 2.7 % cada una [4 casos cada uno], apendicitis y quiste ovárico en el 2 % cada uno [3 casos cada uno], drenaje de absceso en el 1.3% [2 casos] y el 21.4 % [35 casos] correspondía a otros diagnósticos los cuales incluyen: aneurisma, embarazo ectópico roto, endometriosis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, fractura de clavícula, cubito izquierdo, humero izquierdo y radiocubial izquierda, hemotórax, hernia encarcerada, hidrocolecisto, hipertrofia mamaria, herida por arma de fuego en abdomen y en genitales, oclusión intestinal, infertilidad con oclusión tubárica, osteomielitis de muñeca, pancreatitis biliar resuelta, pirocolecistico, politraumatizado, prolapso de colostomía, pseudoquiste pancreático, quiste hepático, quiste ovárico, status colostomía, tumor de piel cabelluda y tumor abdominal.

En cuanto a la cirugía realizada la más frecuente fue colecistectomía laparoscópica en el 46 % [69 casos], laparotomía exploradora en el 7.3 % [11 pacientes], oclusión tubaria bilateral en el 6 % [9 casos], histerectomía laparoscópica en el 5.3 % [8 pacientes], funduplicatura en el 4 % [6 pacientes], resección ovárica, reducción abierta con fijación interna y toracoscopia asistida por video en 3.3 % cada una [4 casos cada una], desbridación y tiroidectomía en el 2 % [3 casos cada una] finalmente dentro de otros que corresponden al 11.4 % [18 casos].

Ninguno de los parámetros tanto demográficos como de los diagnósticos pre y postquirúrgicos tuvieron diferencias significativas, indicativo de homogeneidad de la muestra.

Los procedimientos que se realizaron de carácter urgente comprendieron el 19.3 % de los casos, que corresponde a 29 pacientes. La comparación intergrupo no demostró diferencia en la presentación de accesos de tos (ver ilustración 5) .

La clasificación del riesgo quirúrgico según la ASA tuvo la siguiente distribución para la población total en estudio: I A en 63 casos o el 42 %, seguido en frecuencia por II A en 44 pacientes o el 29.3%, II B en 15 pacientes o el 10%, III B en 14 pacientes o el 8.3%, I B en 7 pacientes o el 4.7%, III A en 6 pacientes o el 4% y finalmente IV B en dos pacientes o el 1.3%. No se encontró diferencia significativa entre ocurrencia de tos y el riesgo quirúrgico (ver ilustración 3) .

Al clasificar los tipos de cirugía en torácica, abdominal y de extremidades encontramos que en el grupo de fentanilo 5 fueron torácicas, 42 abdominales y 2 en extremidades; en el grupo de lidocaína fueron 2 torácicas, 46 abdominales y 1 de extremidades finalmente en el grupo placebo se realizaron 3 torácicas, 43 abdominales y finalmente 4 en extremidades sin diferencia en la comparación entre los grupos (ver ilustración 4) .

El resultado se midió en accesos de tos, en general 123 pacientes tuvieron 0, 18 pacientes 1 acceso de tos, 8 pacientes 2 accesos de tos y finalmente 1 paciente únicamente 3 accesos de tos. El desglose por grupos es como siguió: 0 accesos en 40 del grupo 1, 49 accesos en el grupo 2 y 34 del grupo 3. Un acceso de tos se presentó en seis pacientes del grupo 1, cero del grupo dos y 12 del grupo tres. Dos accesos de tos en 4 pacientes del grupo uno, 0 en el grupo dos y 4 en el grupo 3. Finalmente solo un paciente tuvo tres accesos de tos y correspondió al grupo de la lidocaína(ver tabla 3) .

Las características descriptivas de los accesos de tos son como sigue: en el grupo fentanilo mínima de 0 y máxima de dos con media de 0.28 ± 0.60 ; en el grupo lidocaína mínimo de 0 y máximo de 3 con media de 0.6 ± 0.42 ; del grupo placebo la mínima fue de 0 y máxima de 2 con media de 0.40 ± 0.63 . Para el total de los tres grupos la mínima fue 0 máxima 3 y media de 0.24 ± 0.57 .

En el grupo de fentanilo los pacientes tuvieron acceso de tos en 10 casos y estuvo ausente en 40 de ellos, en el grupo de lidocaína un paciente únicamente tuvo acceso de tos y 49 no lo tuvieron y finalmente en el grupo de placebo 16 pacientes tuvieron accesos de tos y 34 de ellos no tosieron. Para valorar los efectos de los medicamentos en los pacientes se compararon a los grupos con el placebo; los resultados de la comparación de fentanilo versus placebo y los accesos de tos en estos nos da una p significativa menor de 0.001 con IC al 95 % de 1.50 a 2.19. La comparación con el grupo de lidocaína con placebo también dio significativo con una p <0.001 con IC al 95 % de 1.76 a 2.8. finalmente se comparo a los dos medicamentos, fentanilo versus lidocaína con una p <0.01 con IC al 95% de 0.316 a 0.530.

En ninguno de los tres grupos se registraron espasmos respiratorios, por lo que no existe diferencia significativa.

Para identificar condiciones asociadas que se pudiesen asociar a un incremento en el riesgo de tos postinducción se dividió a los procedimientos en torácicos,

abdominales y de extremidades. En ninguno de los grupos se obtuvo diferencia estadísticamente significativa, ya que todas las p se registraron por arriba de 0.05.

También se examinó la existencia de diferencia entre el sexo y la ocurrencia de accesos de tos, siendo mas frecuentes en el sexo femenino con significancia de $p = 0.002$ [IC 95 % de 1.303 a 1.770].

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en este estudio, contradicen lo que el artículo de K.C Hung et al afirman, ya que ellos afirman que el uso de fentanil a dosis bajas previa a la inducción anestésica reducen la incidencia de tos, y se sustenta el hecho de que la lidocaína es útil para disminuir dicho riesgo, como lo describen Chandra K. Pandey et al en su artículo publicado en 2004.

En la literatura no existe un artículo que compare dichos medicamentos para prevenir o disminuir la incidencia de tos a la inducción anestésica, siendo este un precursor para demostrar la efectividad de la lidocaína como medicamento ideal, e inclusive más económico, para prevenir el riesgo de tos.

CONCLUSIONES

No se registraron diferencias significativas entre los tres grupos, lo cual indica que los grupos son homogéneos y por lo que se procedió a la comparación. A pesar de la falta de diferencia significativa, pudimos observar que el grupo de lidocaína era un poco mas grande en edad que el resto, pero de nuevo, sin diferencia estadística.

El objetivo principal de este estudio es demostrar si existe efectividad en el uso de fentanilo como profilaxis para los accesos de tos y al tener una significancia estadística medida por p y un intervalo de confianza que no sobrepasa la línea de significancia junto

con resultados en frecuencias que se reflejan en el ámbito clínico, podemos decir que, el fentanilo es efectivo comparado con el placebo.

También se logro comprobar la efectividad del uso de la lidocaína para este mismo fin, teniendo resultados similares y con rangos estadísticamente significativos.

El grupo de comparación o control al que solo se le administró placebo no tuvo diferencia significativa en los accesos de tos.

La comparación de efectividad entre ambos grupos de medicamentos demostró la existencia de diferencia significativa con menos accesos de tos en el grupo de la lidocaína con un intervalo de confianza adecuado.

Con estos datos tenemos que, aunque el fentanilo es efectivo en la prevención de los accesos de tos a esta dosis, la lidocaína es aún más efectiva para dicho fin. Con lo que se comprueba la hipótesis alterna.

En ninguno de los tres grupos se registraron casos de broncoespasmo, inclusive los casos severos por lo que el perfil de seguridad es igual en los tres grupos y se puede concluir que el uso de fentanilo a dosis bajas previo a la inducción de anestésico es seguro al menos para el ámbito de los parámetros respiratorios.

En cuanto a los factores de riesgo, se examinaron los diferentes tipos de cirugía en categorías generales; no se registró diferencia entre cirugía torácica, abdominal o de extremidades, por lo que esto no es un factor predictivo para que se presente este tipo de complicación. Tampoco existió relación alguna con el grado asignado según la escala de riesgo quirúrgico ni con la necesidad de cirugía de urgencia.

Por otra parte el sexo del paciente si fue predictivo para accesos de tos, siendo mas frecuente en el sexo femenino; aunque este hecho puede estar influenciado por la predominancia de estas mismas.

Sugiero que se realice un estudio para darle seguimiento al presente, en el cual se logre registrar no solo el efecto del uso de fentanilo comparado con lidocaína y placebo,

sino que se utilicen mas variables para complementar el perfil de seguridad de esta medida terapéutica.

ANEXOS

Tabla 1 Edades de los pacientes en cada grupo

TABLA: Edad de los pacientes			
	Medicamento		
	Fentanilo	Lidocaína	Placebo
	Edad	Edad	Edad
N	50	50	50
Mínimo	18	18	19
Máximo	70	79	86
Media	36.84	45.46	39.44
Desv. típ.	12.045	16.719	15.040

Tabla 2 Edades, sexo, ASA, urgencia o electiva y tipo de cirugía de cada grupo

	Fentanilo n=50	Lidocaína n=50	Placebo n=50	Total N=150
Edad				
Mínima	18	18	18	18*
Máxima	70	79	86	86*
Media	36.84 ± 12.045	45.46 ± 16.17	39.44 ± 15.04	40.58 ± 15.07*
Sexo n (%)				
Femenino	34 [68]	36 [72]	36 [72]	104 [69.3]*
Masculino	16 [32]	14 [28]	14 [28]	46 [30.7]*
Clasificación ASA				
I A	20	14	29	63
I B	3	2	2	7
II A	11	22	11	44
II B	8	1	6	15
III A	0	5	1	6
III B	7	6	0	13
IV A	0	0	0	0
IV B	1	0	1	2
Urgencia n(%)	13 [26]	8 [16]	8 [16]	29 [19.3]
Tipo de Cirugía				

Torácica	5	2	3	10
Abdominal	42	46	43	131
Extrem.	2	1	4	7

*Se realizó análisis comparativo de los grupos con placebo y ninguna P resultado estadísticamente significativa

Tabla 3 Número de accesos de tos en cada grupo

	Fentanilo n=50	Lidocaína n=50	Placebo n=50	Total N=150
Accesos de Tos				
Ninguno	40	49	24	123
Uno	6	0	12	18
Dos	4	0	4	8
Tres	0	1	0	1

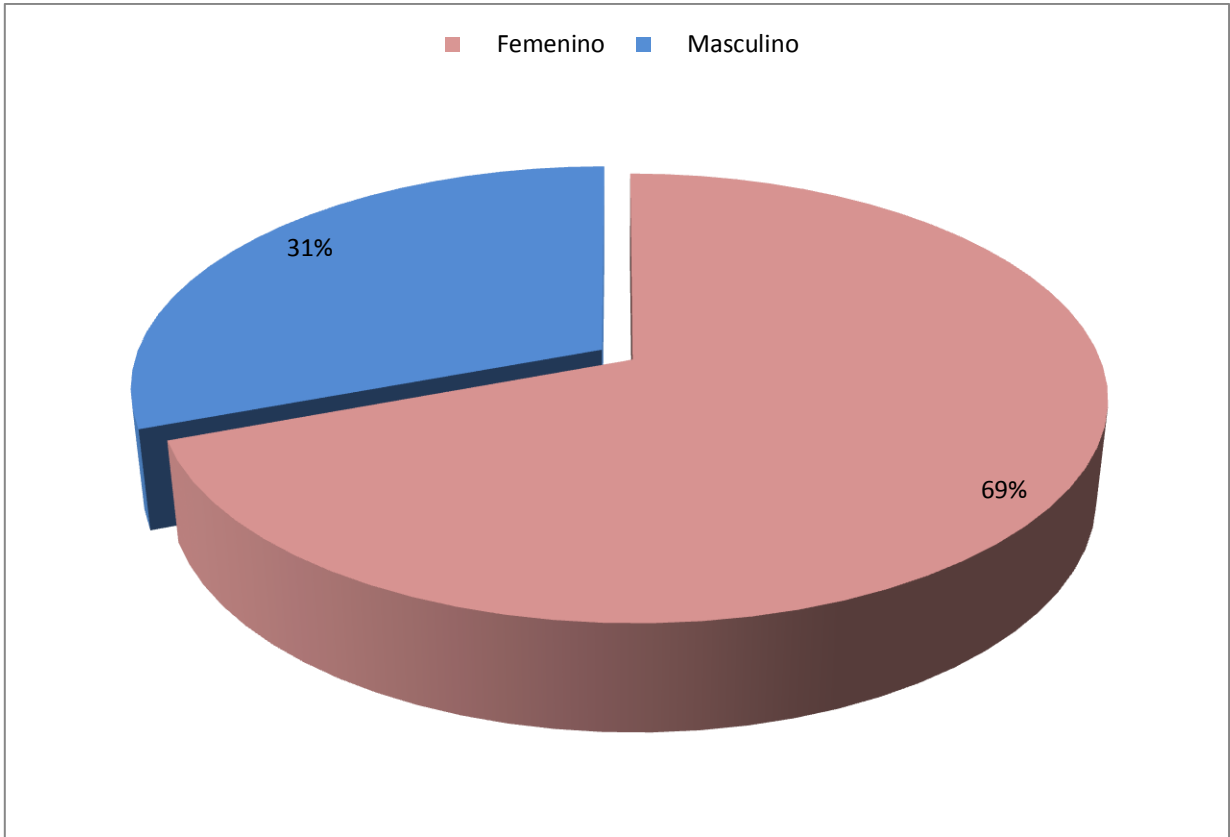


Ilustración 1 Distribución por sexo de todos lo grupos

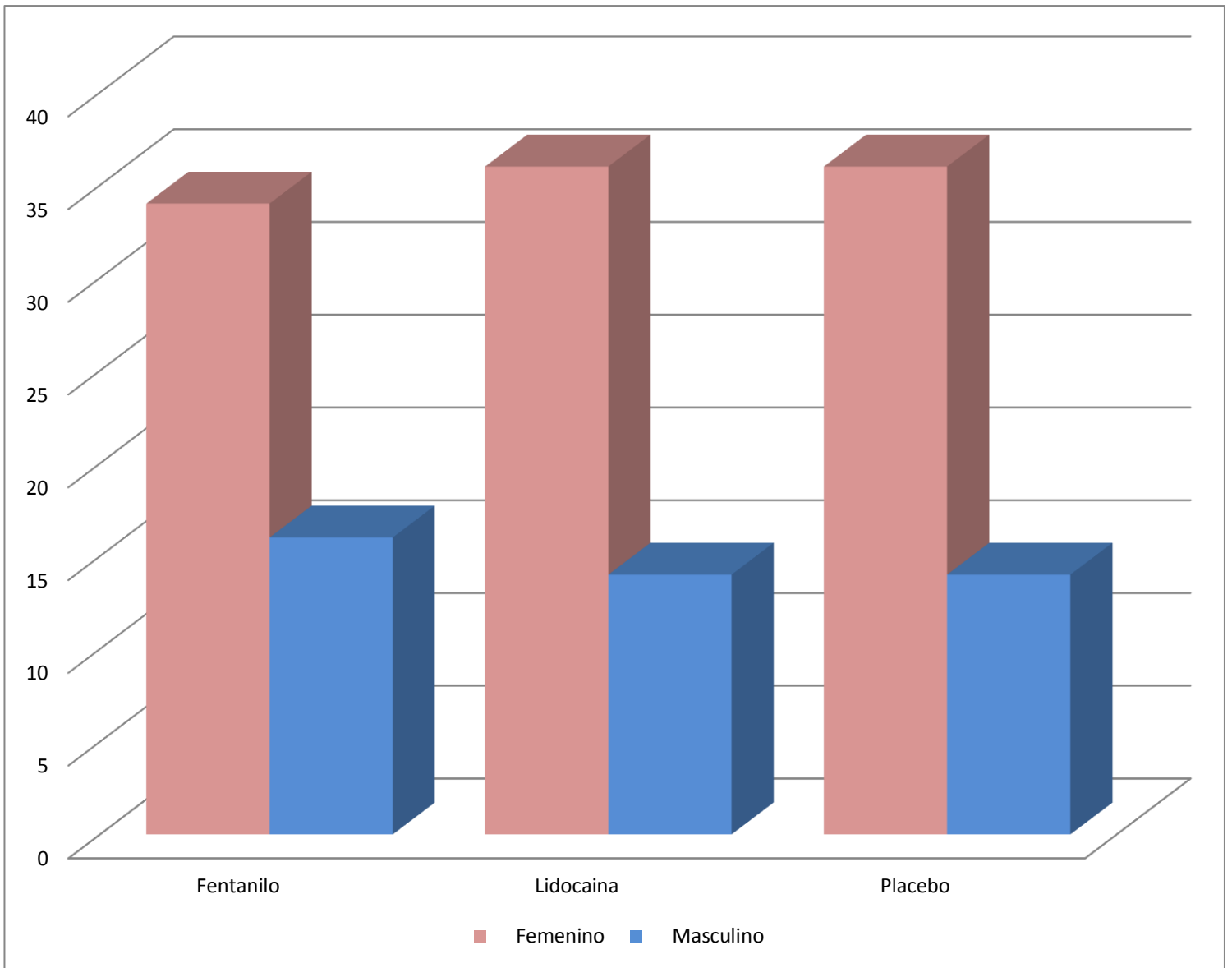


Ilustración 2 Distribución por sexo de cada grupo

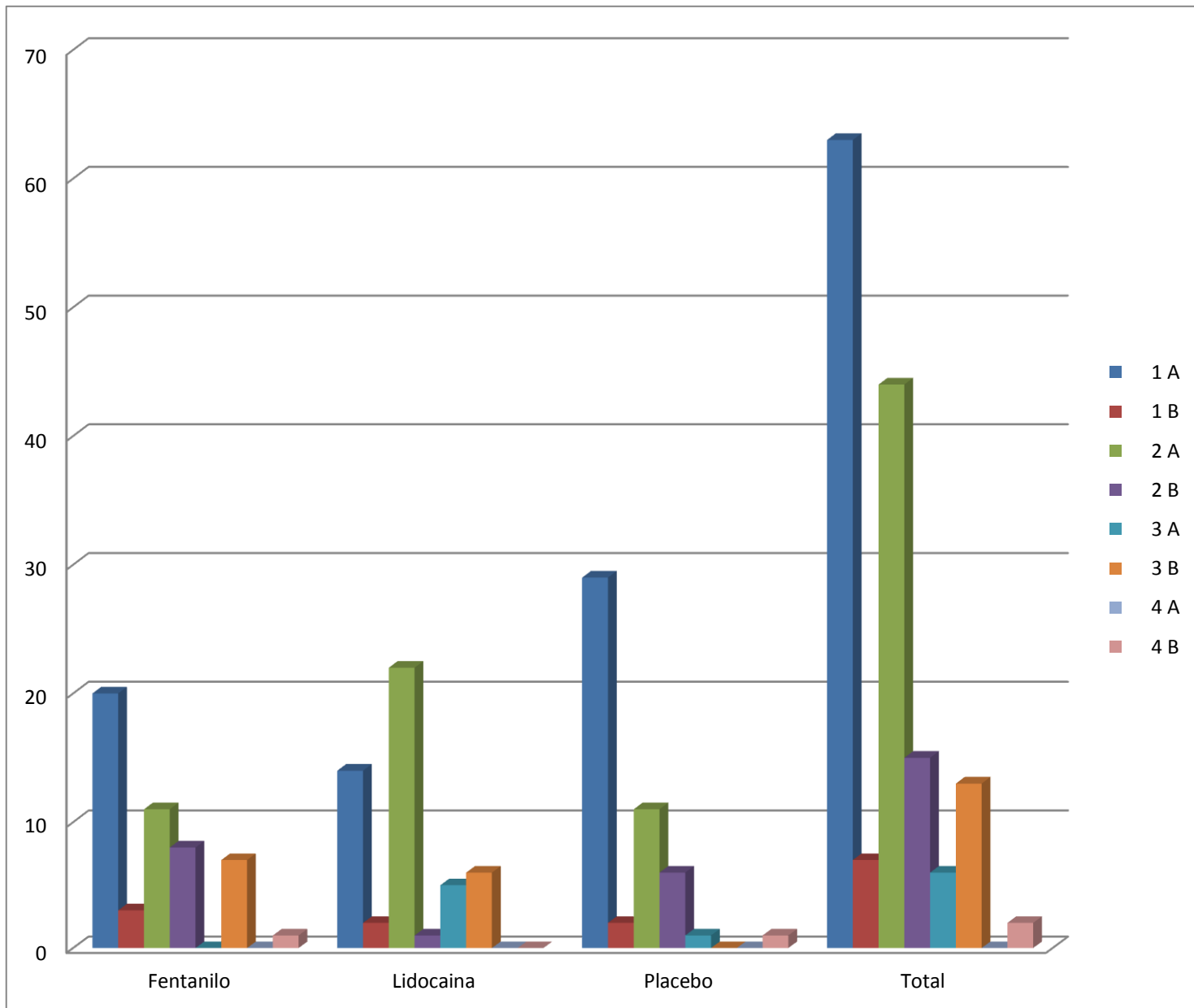


Ilustración 3 Distribución de riesgo quirúrgico

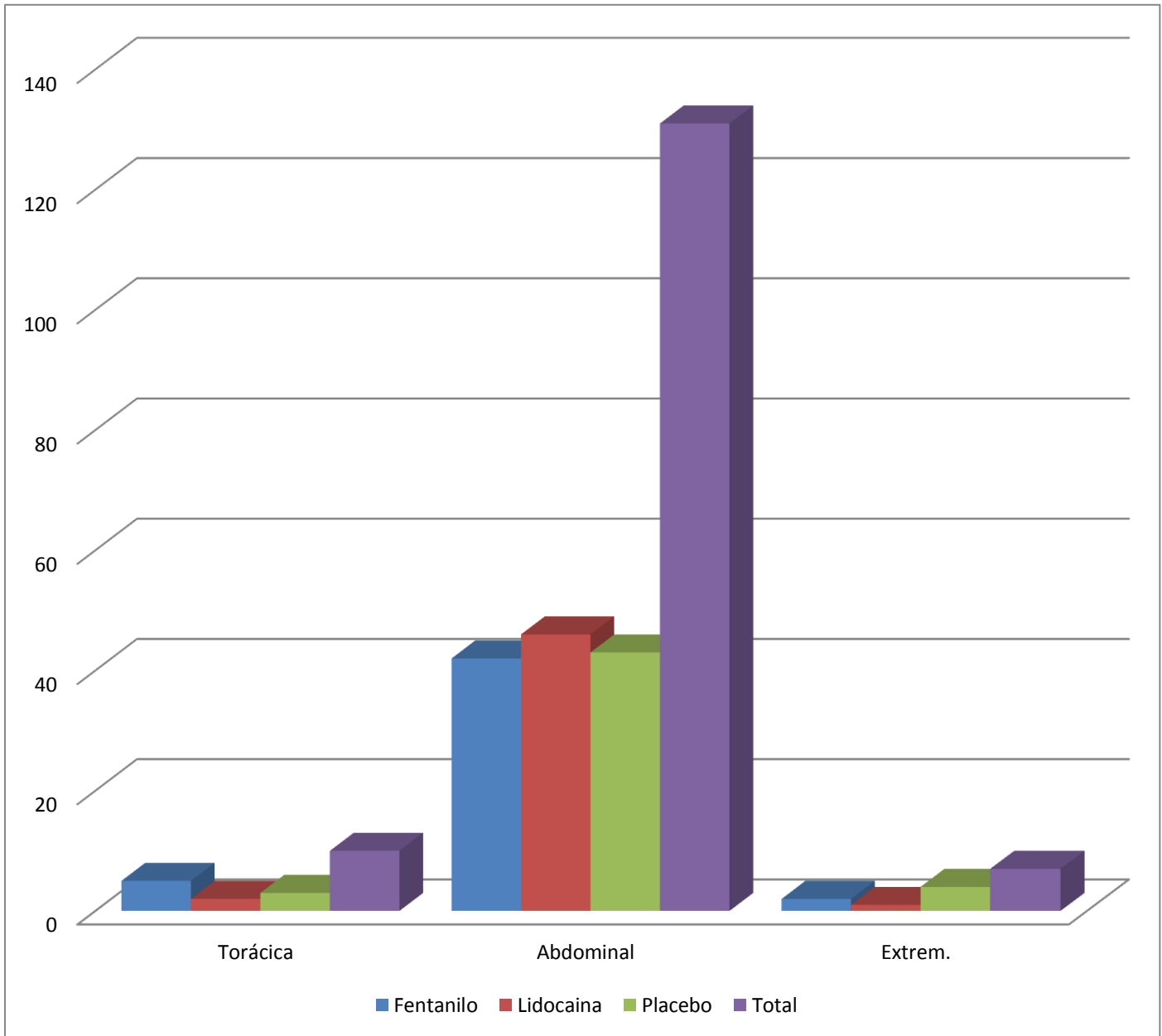


Ilustración 4 Clasificación de cirugía por grupos

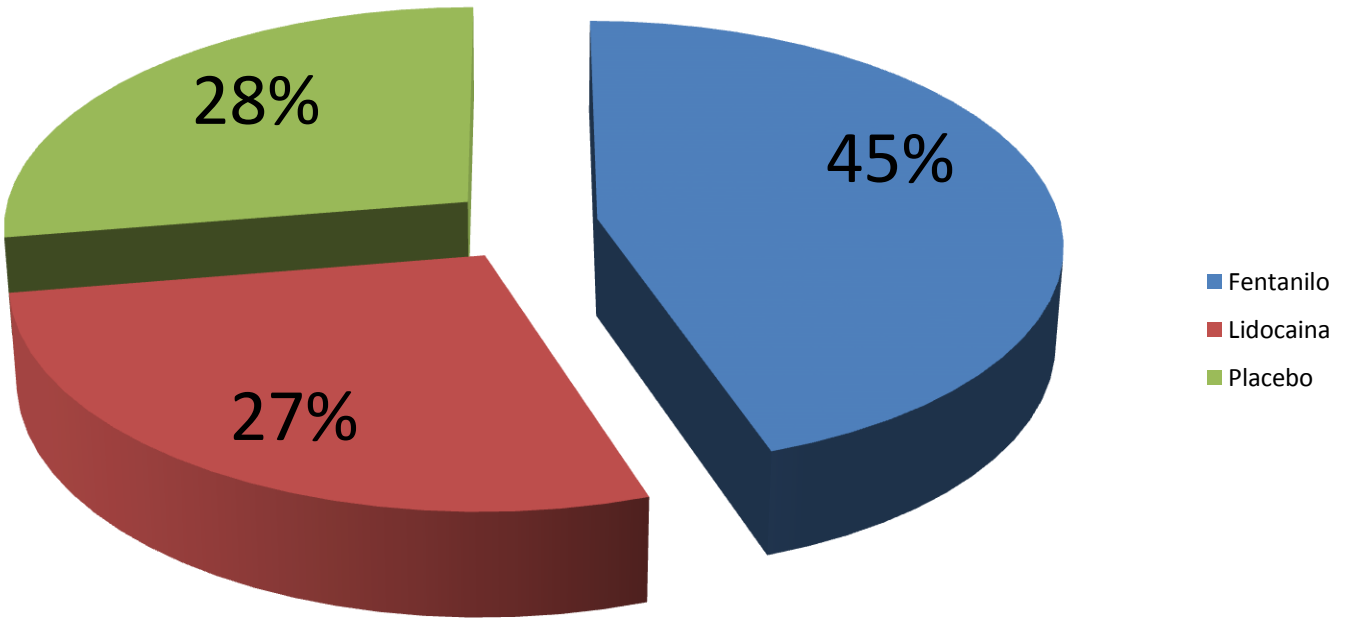


Ilustración 5 Proporciones de la cirugía de urgencia

BIBLIOGRAFIA

- ⁱ K.-C. Hung, C.-W. Chen, V. C.-H. Lin, H.-C.Weng and S.-W.Hsieh. The effect of pre-emptive use of minimal dose fentanyl on fentanyl-induced coughing. *Anaesthesia* 2010; 65: 4–7
- ⁱⁱ S. P. Ambesh, N. Singh, D. Gupta, P. K. Singh and U. Singh.. A huffing manoeuvre, immediately before induction of anaesthesia, prevents fentanyl-induced coughing: a prospective, randomized, and controlled study. *BJA* 2009; 2:1-4
- ⁱⁱⁱ Q. Tang, Y. Qian, Q. Zhang, J. Yang & Z. Wang. Effects of different priming doses of propofol on fentanyl-induced cough during anesthesia induction: A preliminary randomized controlled study. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2010; 115: 121–124 .
- ^{iv} K.-C. Hung, C.-W. Chen, V. C.-H. Lin, H.-C.Weng and S.-W.Hsieh. The effect of pre-emptive use of minimal dose fentanyl on fentanyl-induced coughing. *Anaesthesia* 2010; 65: 4–7
- ^v Dimitrius V, Spyrou A, Ioakimidou A, Stranomiti J, Koursoumi E, Atsalakis J and Saranteas T. The Fentanyl-Induced cough at induction. The Influence of Premedication and Smoking. *MEJ ANESTH* 2006; 18: 943-946.
- ^{vi} L. He, J. Meixu & R. Ping Dai. Dexmedetomidine reduces the incidence of fentanyl-induced cough: A double-blind, randomized, and placebo-controlled study . *Upsala Journal of Medical Sciences* 2012; 117: 18–21.
- ^{vii} Q. Tang, Y. Qian, Q. Zhang, J. Yang & Z. Wang. Effects of different priming doses of propofol on fentanyl-induced cough during anesthesia induction: A preliminary randomized controlled study. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2010; 115: 121–124 .
- ^{viii} K.-C. Hung, C.-W. Chen, V. C.-H. Lin, H.-C.Weng and S.-W.Hsieh. The effect of pre-emptive use of minimal dose fentanyl on fentanyl-induced coughing. *Anaesthesia* 2010; 65: 4–7.
- ^{ix} Chandra K. Pandey, Mehdi Raza, Rajeev Ranjan, Archana Lakra, Anil Agarwal, Uttam Singh, R. B. Singh, and Prabhat K. Singh. Intravenous Lidocaine Suppresses Fentanyl-Induced Coughing: A Double-Blind, Prospective, Randomized Placebo-Controlled Study. *Anesth Analg* 2004;99:1696 –8.
- ^x S. P. Ambesh, N. Singh, D. Gupta, P. K. Singh and U. Singh.. A huffing manoeuvre, immediately before induction of anaesthesia, prevents fentanyl-induced coughing: a prospective, randomized, and controlled study. *BJA* 2009; 2:1-4