

Ketamina nebulizada para la prevención del dolor faríngeo postoperatorio

Dra. Montserrat Franco-Cabrera,* Dra. Claudia Patricia Aguirre-Ibarra,* Dr. Jorge Arturo Nava-López,*
Dra. Ariadna Zoé Méndez-Hernández,* Dra. Karla Jael Duarte-Pérez,*
Dra. Dulce Miriam Vargas-Aguilar,* Dra. Ana de la Cajiga-León*

* Departamento de Anestesiología. Hospital Ángeles Lomas.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Montserrat Franco-Cabrera
Av. Vialidad de la Barranca S/N, Col. Valle de las Palmas,
52763, Hacienda de las Palmas, Huixquilucan de
Degollado, Estado de México.
Teléfono: 5246 5000
E-mail: monfran89@gmail.com

Abreviaturas:

5HT = 5-hidroxíptamina.
AP1 = Proteína activadora 1.
ASA = American Society of Anesthesiologists.
cmH₂O = Centímetros de agua.
DFPÓ = Dolor faríngeo postoperatorio.
EKG = Electrocardiograma.
ENA = Escala numérica análoga.
EtCO₂ = Dióxido de carbono al final de la espiración.
FiO₂ = Fracción inspirada de oxígeno.
IL = Interleucina.
iNOS = Sintetasa de óxido nítrico.
μM = Micromoles.

NADPH = Nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato.
NF-KB = Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activada.
NMDA = N-metil D-aspartato.
NNT = Número necesario a tratar.

OR = Odds ratio, razón de momios.
PVC = Policloruro de vinilo.
RNAm = Ácido ribonucleico mensajero.
SIRA = Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

SNC = Sistema nervioso central.
SRIS = Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
TNF-α, FNT-α = Factor de necrosis tumoral alfa.
TRL = Receptores de tipo Toll.
UCPA = Unidad de cuidados postanestésicos.

Recibido para publicación: 22-05-2017

Aceptado para publicación: 03-05-2018

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

Introducción: El dolor faríngeo postoperatorio es una complicación frecuente posterior a la intubación endotraqueal, caracterizado por odinofagia. **Objetivo:** Comparar ketamina nebulizada preoperatoria contra placebo para la disminución del dolor faríngeo postoperatorio en cirugía electiva bajo anestesia general. **Material y métodos:** Estudio experimental prospectivo, aleatorizado, doble ciego, realizado de febrero a julio del 2016. Dos grupos de pacientes aleatorizados: grupo K: ketamina nebulizada (50 mg: 1 mL de ketamina + 2 mL de solución salina 0.9%); grupo P: placebo (nebulización de 3 mL solución salina 0.9%). Se evaluaron signos vitales así como síntomas e intensidad del dolor faríngeo postoperatorio de acuerdo con la escala numérica análoga a la hora 1 y a la hora 4. **Resultados:** El uso de ketamina nebulizada no representa una ventaja estadísticamente significativa con relación al placebo para el dolor faríngeo postoperatorio. La incidencia de éste en nuestro estudio fue de 59.29%. **Conclusiones:** Se necesitan más estudios con ketamina nebulizada en vía aérea difícil en la población mexicana, así como una mayor muestra para poder determinar el estándar de oro para el tratamiento del dolor faríngeo postoperatorio.

Palabras clave: Ketamina, nebulizada, nebulización, dolor faríngeo postoperatorio, profilaxis, satisfacción.

SUMMARY

Introduction: The postoperative sore throat is a frequent complication, characterized by odynophagia after endotracheal intubation. **Objective:** To compare nebulized ketamine in the preoperative period against nebulized placebo for the reduction of the postoperative sore throat on elective surgery under general anesthesia. **Material and methods:** We performed an experimental, prospective, randomized, double blind study; conducted from February to July 2016. Patients were randomly assigned into two groups: group K: preoperative nebulized ketamine (50 mg: 1 mL of ketamine + 2 mL of saline solution 0.9%) against group P: placebo (nebulization of 3 mL saline solution 0.9%). We collected vital signs as well as symptoms and intensity of postoperative sore throat according to the analog numeric scale at the first and forth postoperative hours **Results:** The use of nebulized ketamine does not represent a statistically significant difference compared to placebo for postoperative sore throat. The incidence of postoperative sore throat in our study was of 59.29%. **Conclusions:** We need further studies of nebulized ketamine in the Mexican population, as well as a larger study to determine the gold standard for the treatment of POST.

Key words: Ketamine, nebulized, nebulization, postoperative sore throat, prophylaxis, satisfaction.

INTRODUCCIÓN

El dolor faríngeo postoperatorio (DFPO) es una complicación frecuente caracterizada por la presencia de odinofagia⁽¹⁾. Es una experiencia subjetiva que consiste en la sensación de malestar o dolor en la faringe posterior a la intubación endotraqueal⁽²⁾.

La bibliografía mundial reporta una frecuencia de entre 20 y 70%^(1,3-7), aunque las últimas revisiones sistemáticas al respecto concluyen una frecuencia del 40%⁽⁸⁾. El DFPO generalmente se autolimita en menos de 96 horas; sin embargo, existen reportes que afirman que hasta el 10% de los pacientes con DFPO pueden tener una duración mayor^(9,10).

Se le considera como una morbilidad de importancia en el postoperatorio^(5,9), ya que provoca un aumento en el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Postanestésicos, con el subsecuente aumento de costos y riesgos⁽¹⁾.

Además en la actualidad es mundialmente considerado un marcador de calidad en la atención médica, ya que los pacientes han calificado al DFPO como una de las 10 condiciones más incómodas que presentaron^(1,5) y se le ha definido como uno de los motivos más importantes de insatisfacción del paciente^(5,10-12).

Los fármacos más frecuentemente descritos en la literatura mundial para la prevención del DFPO incluyen: Tramadol⁽¹³⁾, Dexametasona (RR 0.68)⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, Budesonida⁽¹⁷⁾, Lidocaína (RR 0.71 IC 0.47-1.09)^(1,18-20), Betametasona^(16,18), Aspirina^(1,21,22), Bencidamina (RR 0.42)⁽²²⁾, Sulfato de Magnesio^(6,21,23,24), Fluticasona⁽²⁵⁾ y Ketamina^(1-3,5,11,26,27); en diferentes dosis y vías de administración; todos ellos con efectos benéficos en mayor o menor escala^(9,21,28-35).

Por otro lado, las medidas no farmacológicas descritas incluyen: uso de tubos endotraqueales más pequeños^(14,36-38), lubricación del tubo endotraqueal⁽²¹⁾, uso de humidificadores en el circuito⁽³⁷⁾, relajación neuromuscular efectiva^(39,40), aspiración gentil^(1,37), presión del globo de menos de 25 cmH₂O^(9,11), evitar la tos al momento de extubación⁽¹⁾, desinflado completo del globo previo a la extubación^(9,11) y evitar en lo posible cambiar la cabeza de posición como en rotación, extensión y flexión⁽³⁹⁾.

La ketamina tiene múltiples propiedades farmacológicas incluyendo: analgésicas⁽⁴¹⁾, antiinflamatorias^(5,9,42-45) y broncodilatadoras^(41,46). Varios estudios han validado su uso por diferentes vías de administración (nasal, oral, rectal, nebulizada)^(11,47-50) para obtener efectos locales.

El mecanismo de acción es a través del antagonismo no competitivo de los receptores NMDA, que se encuentran en el SNC, en los nervios periféricos y las células adyacentes a éstos^(9,11,51). Por ello, el bloqueo de los receptores NMDA tiene efectos antinociceptivos⁽⁴⁾ y antiinflamatorios^(5,9,42,43), que evitan las respuestas exageradas del sistema inmune^(42,43).

Otros sitios de acción de la ketamina son: en receptores opioides (μ , κ , δ) a concentraciones mayores de 30 μ M, en

transportadores de monoaminas (noradrenalina, dopamina, serotonina) a más de 60 μ M, en receptores D2 a 0.5 μ M y en receptores 5-HT₂ a 15 μ M. También tiene efecto de bloqueo en varios receptores tales como: nicotínicos y muscarínicos a concentraciones plasmáticas de 10-80 μ M y en canales de calcio-sodio, sodio-potasio y calcio-potasio a concentraciones más altas (más de 50 μ M)^(41,43).

Con respecto al DFPO, debido a que la fisiopatología se debe, por un lado, al trauma directo sobre la mucosa que provoca inflamación y edema⁽⁵²⁻⁵⁶⁾, y, por otro lado a la excesiva contractura muscular ejercida por el tubo^(41,55), varios estudios han utilizado ketamina de manera local,⁽⁵⁷⁾ por sus propiedades antiinflamatorias ya descritas, sin presentar efectos adversos debido a su efecto local y no sistémico. Tal es el caso de la ketamina utilizada en colutorio por 30 a 40 segundos, que ha demostrado en múltiples estudios la disminución en la frecuencia de esta complicación^(1,5,11,41,46), alcanzando una concentración plasmática de 16 mg/mL⁽⁷⁾. Incluso se calcula un NNT de tres de acuerdo con Shaaban y colaboradores⁽⁴¹⁾. Ahuja y colaboradores probaron que la ketamina nebulizada es efectiva para disminuir el DFPO en la población india⁽⁵⁸⁾. Las ventajas de esta vía de administración son: la ausencia de sabor amargo del colutorio, el menor volumen requerido y la mejor cooperación del paciente. Sin embargo, esto no se ha comprobado en nuestra población. La literatura reporta que la concentración plasmática necesaria para provocar analgesia sistémica es de 100 a 300 ng/mL⁽⁴¹⁾, y que los efectos adversos psicotrópicos se han visto en concentraciones plasmáticas de 50 a 300 mg/mL con concentraciones cerebrales de 500 mg/mL, de los cuales se vio que el nistagmus se presenta a los 200 ng/mL⁽⁵⁹⁾. Finalmente se demostró que las concentraciones plasmáticas en la emersión de pacientes en los que se utilizó ketamina intravenosa como inductor en dosis anestésicas (a 2.2 mg/kg) son de 700 ng/mL a 1120 ng/mL^(45,60).

El objetivo del estudio es evaluar si la ketamina nebulizada en el preoperatorio es efectiva como profilaxis para la disminución del dolor faríngeo postoperatorio en cirugía electiva bajo anestesia general, en adultos de 18 a 80 años, comparada contra placebo.

Hipótesis alterna: la ketamina nebulizada es efectiva para la prevención del dolor faríngeo postoperatorio en cirugía electiva bajo anestesia general.

Hipótesis nula: la ketamina nebulizada no es efectiva para la prevención del dolor faríngeo postoperatorio en cirugía electiva bajo anestesia general.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Previa autorización del comité local de Investigación y Ética del Hospital Ángeles Lomas y una vez obtenido el conser-

timiento informado del paciente, se realizó un estudio prospectivo, experimental, aleatorizado, doble ciego en el cual se evaluó el DFPO. Se llevó a cabo dentro del servicio de las instalaciones de quirófanos y las habitaciones correspondientes del Hospital Ángeles Lomas.

Población de estudio

Se consideraron todos los pacientes programados para cirugía dentro del período de febrero hasta julio del 2016. Los siguientes fueron los criterios de inclusión: pacientes adultos entre 18 y 80 años, de cualquier género, estado físico I o II según la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), con valoración preoperatoria que especifique que se utilizará: anestesia general, para cirugía programada y cuyo anestesiólogo programado estuviera de acuerdo con el manejo estandarizado para el estudio. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedad pulmonar previa, infección de vías aéreas superiores, alergia conocida a la ketamina, deformidades de la vía aérea congénitas o adquiridas, estado de conciencia que les impidiera entender las explicaciones, incapacidad de entender la escala numérica para la evaluación del dolor, pobre comprensión del idioma español, plan de anestesia regional como método anestésico, plan de egreso de quirófano orointubados o directo a la Unidad de Terapia Intensiva, uso de tubo selectivo, embarazo, lactancia materna o que fueran programados para cirugías consideradas de exclusión (cuello, laringe, amígdalas).

Los criterios de eliminación consistieron en que los pacientes presentaran: uso de óxido nitroso en el transoperatorio, eventualidades durante la emersión como tos o espasmo laríngeo, vómito postoperatorio, incapacidad para asignar el valor de ENA en alguna de las dos tomas, cambio de técnica anestésica, pacientes que no fueron extubados al finalizar la cirugía y suspensión de la nebulización.

MATERIAL

Recursos humanos: anestesiólogos adscritos que previamente aceptaron apegarse al manejo establecido, residentes de anestesiología quienes administraron la nebulización de acuerdo al sobre cegado y evitaron revelar la información al resto del personal, residente de anestesiología diferente al que aplicó la nebulización, el cual realizó las entrevistas postoperatorias para investigar los datos de DFPO a través de las mismas preguntas estandarizadas: ¿tiene alguna molestia?, en caso afirmativo, ¿en la escala del 1 al 10, cómo calificaría su DFPO? ^(28,29).

Otros recursos: dos frascos idénticos: uno con ketamina y otro con solución salina 0.9%, nebulizador jet, toma de oxígeno en el área de preoperatorio, monitoreo no invasivo (pulsioximetría, presión arterial y EKG) en la Unidad de Cuidados Postanestésicos.

MÉTODOS

Consideraciones éticas

Se realizó previa aprobación tanto por el comité de ética como por el Comité de Investigación del Hospital Ángeles Lomas, y contando con el consentimiento informado de los pacientes.

Este protocolo ha sido diseñado con base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. No existen conflictos éticos para la realización de este estudio ya que a pesar de ser un estudio experimental, la maniobra evaluada no priva al paciente de ningún tratamiento; al contrario, le representa una posibilidad más de optimización en el manejo perioperatorio.

Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó una calculadora especializada, considerando los datos previamente reportados en un ensayo clínico que comparó ketamina nebulizada contra placebo, en el cual se observó que la ketamina disminuye la frecuencia del DFPO de 46 a 20% en la población india ⁽⁵⁸⁾. Basados en esta información, se estimó un tamaño de muestra de 56 pacientes en cada grupo, para un total de 112 pacientes. Esto con la finalidad de obtener una potencia estadística de 80% y una significancia del 5%, asumiendo pérdidas del 15%.

Aleatorización y cegamiento

La aleatorización de los pacientes se realizó mediante el programa *Random Allocation Software* versión 1.0, validado ^(61,62), en la cual se obtuvieron dos grupos.

Una persona ajena al estudio elaboró sobres cerrados opacos con la aleatorización, los cuales se abrieron hasta el momento de la inclusión del paciente. Los sobres decían «A» o «B». La misma persona ajena al estudio preparó dos frascos de las mismas características, uno con ketamina y otro con solución salina al 0.9%, a los cuales también asignó las letras «A» o «B».

Un primer observador en el área de preoperatorio, realizó la asignación de los pacientes a cada grupo según la aleatorización correspondiente, registrando sólo a aquellas personas que cumplieron con los criterios de inclusión al estudio.

Un residente de anestesiología administró la nebulización a 5 L/m por cinco minutos en preoperatorio de acuerdo con la asignación del sobre. Si el sobre decía «A», se nebulizó un mililitro del frasco A más 2 mililitros de solución salina. En cambio, si el sobre decía «B», se nebulizó un mililitro del frasco B más 2 mililitros de solución salina. Por lo tanto, se obtuvieron dos grupos: grupo K: ketamina nebulizada (50 mg: 1 mL de ketamina + 2 mL de solución salina 0.9%) y grupo P: placebo (nebulización de 3 mL solución salina 0.9%).

Posteriormente, la laringoscopía e intubación se llevó a cabo por personal considerado como «experto» (definido como aquél con una experiencia mayor de 100 intubaciones efectivas o > 90% de éxito en sus intentos de intubación)⁽⁶³⁾, quien se mantuvo cegado ante la maniobra que recibió el paciente.

El primer observador se aseguró de que, una vez llegado el paciente al área de Unidad de Cuidados Postanestésicos, la intubación y el manejo anestésico se hubieran llevado a cabo de acuerdo con los criterios del estudio y además verificó que el paciente no presentara criterios de eliminación. Los recolectores de la información postoperatoria estuvieron todo el tiempo cegados ante la intervención recibida.

Los resultados tanto del primero como del segundo observador fueron tomados en forma independiente, y al finalizar el estudio, se analizaron los registros de ambos observadores por un tercer sujeto investigador quien hizo la base de datos y permaneció ajeno al estudio.

Finalmente, el analista de la estadística fue un cuarto sujeto observador igualmente ajeno al estudio.

Manejo anestésico

Todos los pacientes contaron con el mismo manejo anestésico, el cual consistió en lo siguiente: a la llegada del paciente a quirófano se verificó la presencia de una vía venosa periférica permeable. Se colocó monitorización no invasiva (que consistió en EKG de cinco derivaciones, toma de presión arterial no invasiva, pletismografía, pulsioximetría y EtCO₂). Se realizó toma de signos basales al llegar a quirófano y se verificó que fueran similares a los basales reportados en la hoja de enfermería. El manejo anestésico debió apegarse a los siguientes fármacos: para la inducción fentanilo 3-5 µg/kg, relajante neuromuscular esteroideo (rocuronio 0.6 mg/kg, vecuronio 0.15 mg/kg), propofol (2-2.5 mg/kg). La laringoscopía se llevó a cabo con hoja curva 3 o 4, a discreción del anestesiólogo, y se tomó en cuenta si fue necesario el uso de GlideScope⁽⁶⁴⁾. Se utilizaron tubos endotraqueales tipo Mallinckrodt®, de PVC sin látex, transparentes, con ojo de Murphy, de tipo alto volumen y baja presión, tamaño 7 o 7.5 para el género femenino y de 8 a 8.5 para el género masculino. El neumotaponamiento se realizó con aire hasta que ya no se escuchara fuga en la auscultación con el estetoscopio. Se utilizó profilaxis analgésica con paracetamol y AINE. Profilaxis antiemética con inhibidores 5-HT₃ 30 minutos previos a la emersión (ondansetrón) y dexametasona al inicio de la anestesia. Mantenimiento a elección del anestesiólogo a cargo del caso, ya sea con inhalado o bien con anestesia total intravenosa, dosis subsecuentes a elección del anestesiólogo a cargo. Se anotó la tasa de opioide para el análisis estadístico posterior. Todos los pacientes se mantuvieron con ventilación mecánica controlada por volumen, con un volumen tidal de 6 a 8 mL/kg, frecuencia de 12 a 14 por minuto, con FiO₂ de

40 a 80%. Se verificó que la emersión no hubiera presentado criterios de eliminación (vómito, tos, espasmo), y se realizó con una FiO₂ 100%. La aspiración se llevó a cabo con cánula Yankauer. Al finalizar el procedimiento, el paciente pasó a la Unidad de Cuidados Postanestésicos en donde se volvió a colocar monitoreo tipo 1. En caso de presencia de dolor moderado a severo, se notificó al anestesiólogo tratante para que de acuerdo con su criterio, se llevara a cabo el manejo analgésico.

Recolección de la información

Previo a su egreso de la UCPA a piso, un segundo observador capacitado, independiente del primero, realizó la recolección de datos del postoperatorio (a los 60 minutos de la llegada del paciente a la UCPA), constatando que tuviera Ramsay de 2⁽⁶⁵⁾; es decir, que no tuviera datos de anestesia residual. Posteriormente, el segundo observador recolectó los datos a las cuatro horas de postoperatorio. El registro también incluyó: tiempo entre nebulización e intubación, clasificación de ASA del paciente, edad, sexo, tipo de cirugía y especialidad, antecedente de tabaquismo, número de intentos de intubación, Cormack-Lehane, uso de guía para la intubación, escala numérica de valoración del dolor (ENA) (28,29,66) específicamente con relación a DFPO en la hora 1 y en la hora 4 de postoperatorio, signos vitales a la hora 1 y a la hora 4 de postoperatorio, dosis total de los fármacos (propofol, fentanilo, rocuronio/vecuronio, antiemético, alfa 2-agonista, paracetamol y AINE), tiempo quirúrgico, tiempo anestésico, tipo de cirugía y cambios de posición.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de la información se llevó a cabo por medio de estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión. La sistematización de la información se realizó con el paquete SPSS para Windows y el nivel de significancia estadística aceptado se fijó como un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

De los 1,987 pacientes programados para cirugía en el período de febrero a julio del 2016 en el Hospital Ángeles Lomas, se seleccionaron 117 pacientes. Los otros 1,870 no cumplieron con criterios de inclusión como se detalla en la figura 1. Los 117 pacientes fueron programados a cirugía de Otorrinolaringología, Cirugía General, Neurocirugía, Ortopedia o Cirugía Plástica.

Los 117 pacientes seleccionados se aleatorizaron en dos grupos con el programa *Random Allocation Software*, de manera que el grupo K se compuso por 61 pacientes y el grupo P por 56. Se realizaron pruebas de normalidad en las

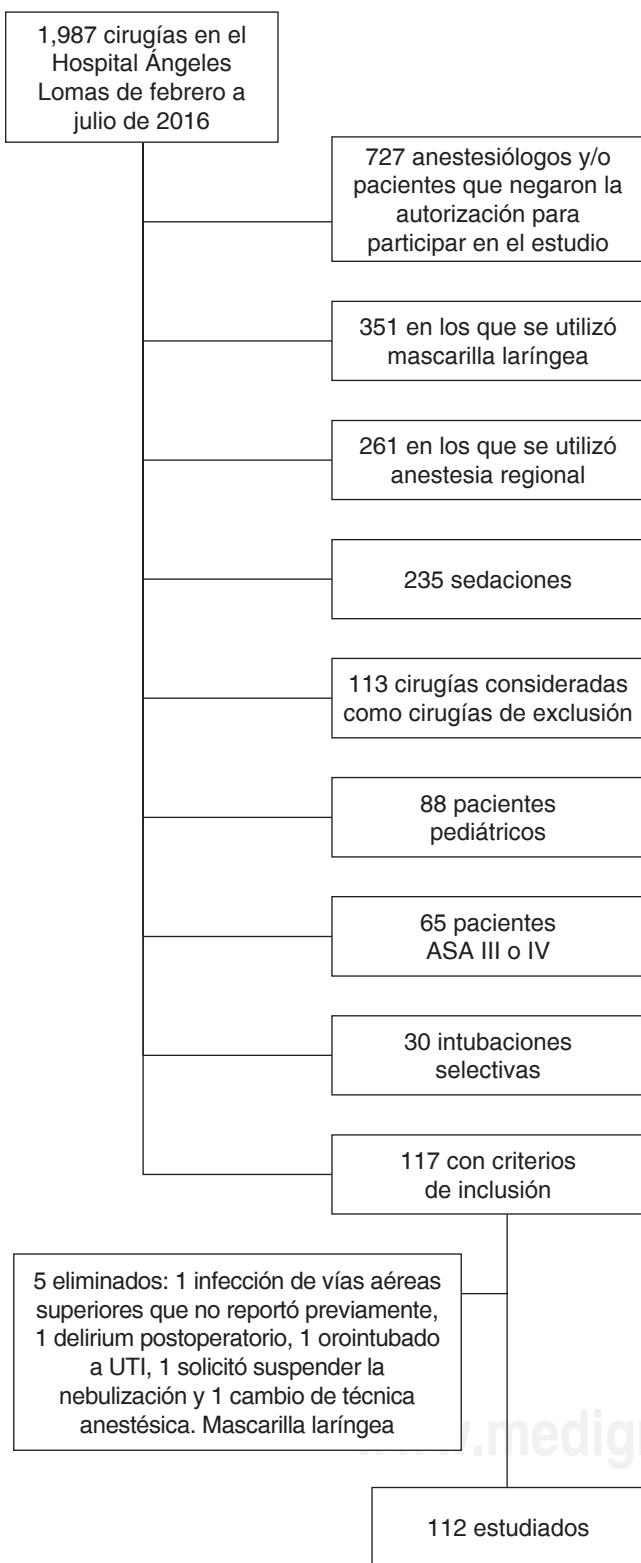


Figura 1. Cirugías en el Hospital Ángeles Lomas de febrero a julio 2016.

cuales se concluyó que la muestra no sigue una distribución normal, por lo que los datos se analizaron con Kolmogórov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Siendo escalas de medición y por tanto variables cuantitativas ordinales, la medida de tendencia central correcta a utilizar para expresar los resultados es la mediana. Debido a que los resultados obtenidos no siguen una distribución gaussiana, se obtuvo tanto la mediana como la media. Las características demográficas de ambos grupos se detallan en el cuadro I.

Las características de los grupos de acuerdo con las condiciones postnebulización se detallan en el cuadro II. Se eliminaron cinco pacientes posteriormente a que se administrara la nebulización, por las causas detalladas en la figura 1.

Para el análisis de resultados de DFPO, se realizaron las pruebas de χ^2 de Pearson y estadístico exacto de Fisher. Los resultados obtenidos demuestran que no existe diferencia estadísticamente significativa entre el uso de ketamina y placebo en la hora 1 ni en la hora 4 de postoperatorio, como se detalla en los cuadros III y IV. Se obtuvo una frecuencia de 59.29% de dolor faríngeo postoperatorio en la población del Hospital Ángeles Lomas, 40.71% en la primera hora de postoperatorio y 50.77% en la cuarta hora. Para el grupo de ketamina, se obtuvo una frecuencia total de 58.62% de DFPO, lo que favorece ligeramente a la ketamina con una diferencia de 0.66% total.

Se encontró que también se favorece a la ketamina de manera muy discreta no estadísticamente significativa si se analiza la frecuencia por horas, en la que hay una disminución en la frecuencia de DFPO de 1.33% a la primera hora y de 10.59% en la cuarta hora.

No se observaron efectos adversos tales como disociación, nistagmo, aumento en la frecuencia cardíaca o presión arterial al momento de llegar a sala quirúrgica. Únicamente se observó mareo en cuatro pacientes (3.53%) posterior a la nebulización. En ninguno de estos pacientes el mareo persistió en el postoperatorio.

Por otro lado, también se obtuvo la frecuencia de acuerdo con el género, en donde encontramos que en el femenino fue de 54.83% y para el masculino fue de 60.86%, con una *odds ratio* de 0.502 (IC 0.199-1.268) y con una diferencia entre géneros de 6.03%.

Se analizaron los otros factores de riesgo de acuerdo con los reportados en la literatura. Nuestros resultados reportan que los factores de riesgo principales para la aparición de DFPO en nuestra población son el uso de guía metálica (OR 1.56 IC 1.30-1.87) y tabaquismo previo (OR 3.778 IC 1.227-11.631). Otros factores reportados históricamente, como la posición de Trendelenburg (OR 0.485 IC 0.170-1.381), uso de anestesia total endovenosa versus anestesia general balanceada (OR 1.244 IC 0.480-3.224) y el uso de GlideScope (OR 0.947 IC 0.263-3.406), no resultaron ser significativos en nuestro estudio.

Cuadro I. Características demográficas.

Variable	Grupo K (n = 61)	Grupo P (n = 56)	Significación estadística
Sexo			
Femenino (n = 70)	33 (47.1%)	37 (52.8%)	0.811‡
Masculino (n = 48)	28 (58.3%)	20 (41.6%)	
Edad (años)			
Mediana	48 DE (\pm 16.46)	46 DE (\pm 17.496)	0.995‡
Media	46.07 RIQ (21.07-71.07)	43.89 RIQ (18.89-68.89)	
ASA			
ASA 1 (n = 65)	32 (49.2% de ASA 1)	33 (50.76% de ASA 1)	0.831‡
ASA 2 (n = 52)	29 (55.76% de ASA 2)	23 (44.23% de ASA 2)	
Peso (kg)			
Mediana	71 DE (\pm 17.6)	72 DE (\pm 16)	0.616‡
Media	74.82 RIQ (54.82-94.82)	72.88 RIQ (51.88-93.88)	
Talla (m)			
Mediana	1.6850 DE (\pm 0.092)	1.67 DE (\pm 0.098)	0.700‡
Media	1.69 RIQ (1.55-1.83)	1.69 RIQ (1.55-1.83)	
Tabaquismo (n = 29)	18 (62.06%)	11 (37.93%)	0.293*
Especialidad de cirugía			
Cirugía General: 48	27 (56.25%)	21 (43.45%)	0.005*
Cirugía Plástica: 33	18 (54.54%)	15 (45.45%)	
Otorrinolaringología: 10	2 (20%)	8 (80%)	
Ortopedia: 11	11 (100%)	0 (0%)	
Neurocirugía: 15	3 (20%)	12 (80%)	

*Análisis con χ^2 de Pearson. ‡Análisis con U de Mann-Whitney y Kolmogórov-Smirnov.

Grupo K = grupo ketamina; grupo P: grupo placebo; ASA = American Society of Anesthesiologists; DE = desviación estándar; RIQ = rango intercuartil.

En el análisis independiente sin considerar Neurocirugía, Ortopedia y Otorrinolaringología, se vio que no existe mayor riesgo de DFPO en Cirugía Plástica en comparación con Cirugía General (OR 0.854 IC 0.343-2.124).

Se realizó análisis de subgrupos para dolor intenso (moderado y severo), el cual tampoco demostró diferencias significativas.

En el análisis de U de Mann-Whitney se observó que la dosis de ketamina de acuerdo al peso fue de 0.761 mg/kg (0.34-1.0).

Observamos que hay una frecuencia de 15.17% de ronquera postoperatoria. De los 16 pacientes que la presentaron, nueve (56.25%) pertenecían al grupo de ketamina y siete (37.5%) al grupo placebo; sin embargo, la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ($p = 0.699$).

DISCUSIÓN

La validez e importancia de nuestro estudio radica en que es el primer estudio en nuestro país en el que se utiliza ketamina nebulizada para la prevención del DFPO; sin embargo, consideramos que hay varias mejoras que se deberían hacer para estudios subsecuentes.

Vale la pena recordar que el dolor es una experiencia altamente personal, que involucra no sólo lo que está sintiendo físicamente el paciente, sino también los cambios fisiológicos y la manera en que éste interpreta el dolor, dadas sus experiencias previas y su estado de ánimo⁽⁶⁷⁾. Ésta puede ser una de las razones por las que a pesar de las muchas similitudes metodológicas con el estudio de Ahuja et al., al tratarse de dos poblaciones cultural y geográficamente distintas, los resultados que ellos hayan encontrado no coincidan con los nuestros.

Nosotros no encontramos que la ketamina nebulizada presente una ventaja en el tratamiento para la prevención de DFPO. Consideramos que este resultado negativo se puede deber a varios factores: el primero es que la dosis que nosotros utilizamos, fue una dosis estándar de 50 mg para todos los pacientes, sin considerar el peso de cada uno. Nuestra media de tasa utilizada fue de 0.7 mg/kg de peso. El único otro estudio en la literatura que reporta la utilización de ketamina nebulizada con el mismo fin es el estudio de Ahuja et al.⁽⁵⁸⁾ Ellos utilizan la misma dosis estandarizada de 50 mg; sin embargo, no reportan la tasa por kilogramo de peso. Dadas las diferencias en IMC que podemos encontrar entre nuestra población mexicana y la población de la India, consideramos que sus resultados sobre la utilidad de la ketamina para la pre-

Cuadro II. Características postnebulización.

Variable	Grupo K (n = 58)	Grupo P (n = 54)	Significación estadística
Tiempo entre nebulización e intubación (minutos)			
Mediana	30 DE (\pm 23.55)	30 DE (\pm 11.88)	0.452 [‡]
Media	34.93 RIQ (8.93-60.93)	28.63 RIQ (16.63-40.63)	
Número de tubo endotraqueal			
Mediana	7.5 DE (\pm 0.57)	7.5 DE (\pm 0.48)	0.830 [‡]
Media	7.5 RIQ (6.5-8.5)	7.5 RIQ (6.5-8.5)	
Número de laringoscopías (media)	1.26 DE (\pm 0.548)	1.17 DE (\pm 0.505)	0.268 [‡]
Cormack-Lehane			
Mediana	1.9 DE (\pm 0.83)	1 DE (\pm 0.8)	0.289*
Media	1.9 RIQ (1-2)	1.67 RIQ (1-2)	
Grado 1: 48	21 (36.2%)	29 (53.7%)	
Grado 2: 42	24 (41.4%)	15 (27.8%)	
Grado 3: 18	11 (19%)	9 (16.7%)	
Grado 4: 2	2 (3.4%)	1 (1.9%)	
Tipo de anestesia			
General balanceada	41 (70.7%)	38 (66.7%)	0.646*
Total intravenosa	17 (29.3%)	18 (33.3%)	
Relajante neuromuscular			
Rocuronio	48 (82.8%)	48 (88.9%)	0.283*
Vecuronio	10 (17.2%)	6 (11.2%)	
Tasa de opioide			
Mediana	2.4 DE (\pm 1.9)	2.3 DE (\pm 2.05)	0.677 [‡]
Media	2.786 RIQ (1.286-4.286)	2.767 RIQ (0.767-4.767)	
Posición en prono*	5 (8.6%)	8 (14.8%)	0.045*
Posición en Trendelenburg	8 (13.8%)	12 (22.2%)	0.244*
Cambios en la posición del paciente durante la cirugía	11 (19%)	9 (16.7%)	0.751*
Uso de guía metálica	10 (17.2%)	12 (22.2%)	0.507*
Dosis de dexametasona (mg)			
Mediana	8 DE (\pm 5.684)	8 DE (\pm 7.969)	0.937*
Media	10.62 RIQ (2.62-18.62)	10.96 RIQ (2.96-18.96)	
Dosis de alfa dos agonistas (μ g)			
Mediana	0	0	0.837 [‡]
Media	11.47	14.44	
Minutos totales de anestesia			
Mediana	120 DE (\pm 66.659)	132.50 DE (\pm 72.092)	0.407 [‡]
Media	139.46 (48.46-139.37)	148.86 (60.86-236.86)	
Dosis de opioides postoperatorios (mg)			
Mediana	0	0	0.941 [‡]
Media	4.71	6.04	

*Análisis con χ^2 de Pearson. [‡]Análisis con U de Mann-Whitney y Kolmogórov-Smirnov.

Grupo K = grupo ketamina; grupo P = grupo placebo; ASA = American Society of Anesthesiologists; DE = desviación estándar; RIQ = rango intercuartil.

vención del DFPO no son realmente extrapolables a nuestra población; por lo que en futuros estudios se debería considerar una dosis por kilogramo de peso y no una estándar; así como la utilización de mediciones plasmáticas de ketamina.

La segunda posible explicación a la diferencia de resultados obtenidos en ambos estudios es el volumen y el tiempo de nebulización utilizado en cada uno. Ahuja y colaboradores utilizaron 5 mL (50 mg aforados) nebulizados

Cuadro III. Dolor en la primera hora de postoperatorio.

Hora 1 de postoperatorio		p = 0.109*	
Intensidad	Grupo K n = 58 n (%)	Grupo P n = 54 n (%)	p = 0.161‡
Sin dolor	34 (58.6)	34 (63)	
Leve	19 (32.8)	9 (16.7)	
Moderado	4 (6.9)	7 (13)	
Severo	1 (1.7)	4 (7.4)	

Dolor leve considerado como 1-3, moderado 4-6, severo 7-10 en escala de ENA.

Grupo K = grupo ketamina; grupo P = grupo placebo.

* χ^2 de Pearson. ‡Estadístico exacto de Fisher.

Cuadro IV. Dolor en la cuarta hora de postoperatorio.

Hora 4 de postoperatorio		p = 0.784*	
Intensidad	Grupo K n = 58 n (%)	Grupo P n = 54 n (%)	p = 0.304‡
Sin dolor	35 (60.3)	29 (53.7)	
Leve	16 (27.6)	15 (27.8)	
Moderado	6 (10.34)	8 (14.81)	
Severo	1 (1.7)	2 (3.7)	

Dolor leve considerado como 1-3, moderado 4-6, severo 7-10 en escala de ENA.

Grupo K = grupo ketamina; grupo P: grupo placebo.

* χ^2 de Pearson. ‡Estadístico exacto de Fisher.

durante 15 minutos, mientras que nosotros utilizamos 3 mL (50 mg aforados) nebulizados durante cinco minutos. Estamos conscientes de que esta diferencia metodológica puede haber hecho menos extrapolables los resultados entre un estudio y otro; sin embargo, dada la naturaleza de nuestra población y al ser un hospital privado de las características sociodemográficas del nuestro, permanecer más de cinco minutos en el área de preoperatorio no es algo común, por lo que se estandarizó ese tiempo para todos los pacientes, para poder así comparar un grupo contra otro dentro de nuestra misma población.

La tercera explicación que encontramos es que al realizar una revisión de la literatura sobre lo reportado en el metabolismo de los fármacos en general en la población india, encontramos algunos estudios⁽⁶⁸⁾ que demuestran que la población india del sur tiene variaciones genéticas en el metabolismo, debido a un polimorfismo de la enzima CYP2C19. Esta variación provoca que tengan una metabolización lenta de ciertos fármacos como sertralina y omeprazol⁽⁶⁸⁾. Algunos autores como Hijazi⁽⁶⁹⁾ estudiaron la influencia de esta enzima en la actividad de la N-desmetilación de la ketamina, concluyendo que existe una disminución del 15% en la conversión a norketamina⁽⁶⁹⁾. Valdría la pena considerar que estas diferencias en el metabolismo entre ambas poblaciones podrían explicar que la misma dosis de fármaco en ellos tuviera un mayor efecto que en nosotros, al considerarse «metabolizadores lentos» para ciertos fármacos.

Sería importante también considerar que el diámetro de las micropartículas que se obtienen con los diferentes tipos de nebulizadores varía: con los tipo jet, estas partículas miden de 10 a 25 micrómetros, de las cuales se considera que se pierden en el ambiente de uno a dos tercios de la dosis administrada y que logran depositarse solamente en la boca y en la vía aérea superior⁽⁷⁰⁾. En cambio, con los nebulizadores ultrasónicos se obtienen partículas más pequeñas (de 5 a 10 micrómetros de

diámetro) que son capaces de cubrir un territorio más extenso de la vía aérea⁽⁷⁰⁾. Consideramos que en posteriores estudios se podría intentar utilizar un tipo de nebulización más efectiva que la que utilizamos tanto Ahuja et al. como nosotros.

También concluimos que se debieron monitorizar algunas otras variables como la presión del globo endotraqueal durante la cirugía^(1,11,36,68,71), así como el monitoreo de la relajación neuromuscular^(2,72), ya que en la literatura se han reportado como factores que pueden aumentar el riesgo de DFPO.

En este estudio se intentó generalizar los resultados y obtener un panorama amplio del DFPO en nuestro hospital, para que los resultados fueran aplicables a nuestra población. Por ello, se decidió incluir las cinco especialidades quirúrgicas con mayor número de intervenciones por año en nuestro hospital (Cirugía General, Cirugía Plástica, Otorrinolaringología, Ortopedia y Neurocirugía), con un porcentaje diferente de participación de cada una y con un número diferente de procedimientos quirúrgicos, lo cual puede afectar la heterogeneidad en algunos de los análisis; sin embargo, esto permite que los resultados sean aplicables a un sector mayor.

La distribución de ketamina y placebo no resultó uniforme en algunas de las especialidades (Ortopedia, Neurocirugía y Otorrinolaringología), así como en el uso de la posición de prono, por lo que inicialmente consideramos que esto podría representarnos un sesgo. Para comprobarlo, se realizaron dos análisis, uno considerando esto y otro descartando estas tres especialidades. Los resultados que encontramos fueron los mismos en ambos casos. Aun así, consideramos que la utilización de una muestra poblacional más grande podría evitar este conflicto.

Respecto a los factores de riesgo más importantes para presentar DFPO, la evidencia publicada es controversial. En el análisis de regresión logística de la revisión sistemática de El-Boghdadly y colaboradores⁽⁸⁾ se estableció

que los principales factores de riesgo son: género femenino (OR 1.66), enfermedad pulmonar previa (OR 3.12), duración de la anestesia (OR 1.27) y presencia de sangre en el tubo (OR 4.81)⁽⁸⁾. A diferencia de ellos, en nuestro estudio encontramos que los principales factores de riesgo para DFPO son el uso de guía metálica y tabaquismo previo. Biro⁽³⁸⁾ y colaboradores también encontraron que el tabaquismo es uno de los principales factores de riesgo, así como el género femenino, enfermedad pulmonar previa, duración de la anestesia, náusea postoperatoria y presencia de sangre en el tubo.

Acerca del género como factor de riesgo, otros estudios, incluido un metaanálisis del 2013⁽⁶⁰⁾, han demostrado que la disminución del tamaño del tubo puede disminuir el riesgo, por lo que el género femenino ha dejado de ser considerado para algunos como un factor de riesgo para el DFPO^(11,73-75). Se concluye que el riesgo aumentó en el estudio original de Biro et al.⁽³⁸⁾ debido a que se utilizaron tubos 7.5 que no son adecuados para todas las mujeres. En nuestro estudio, 39 mujeres fueron intubadas con tubo 7.0 y 27 con tubo 7.5, sin diferencia estadística. Sin embargo, al igual que en el estudio de Canbay⁽¹¹⁾, Rajkumar⁽⁷⁶⁾ y el metaanálisis de Clayton-Smith⁽⁷⁴⁾, no encontramos que el género femenino sea un factor de riesgo para el DFPO, por el contrario, nuestro resultado muestra que el DFPO es más común en el género masculino por 6.03% (54.83% vs. 60.86%).

Dependiendo de la fuente consultada, la frecuencia de DFPO es variable; sin embargo, en la revisión sistemática del 2016⁽⁸⁾, se concluyó que es del 40%. En nuestro estudio, obtuvimos una frecuencia mayor, del 59.29%: la cual se acerca más a la reportada por Canbay⁽¹¹⁾ (en el que se reportó del 60.8 al 74%) y Rudra (del 60 al 85%)⁽²⁶⁾.

Jaansson y colaboradores describen que personal con poca experiencia puede aumentar el riesgo de DFPO⁽⁷⁰⁾; sin embargo, en el estudio retrospectivo de 21,606 pacientes de Inoue⁽¹¹⁾ se encontró que no había diferencia. En nuestro estudio tratamos de evitar esto, estandarizando desde un inicio que el personal intubador fuera considerado experto⁽⁶⁴⁾.

No se encontraron diferencias significativas entre el uso de ketamina nebulizada o placebo a la primera hora de postoperatorio ni a la cuarta hora, por lo que se comprueba la hipótesis nula, al igual que en el estudio de Young-Park y colaboradores en el que se utilizó ketamina intravenosa para evitar el DFPO⁽⁷¹⁾. Existe una ligera diferencia no estadísticamente significativa en frecuencia que favorece a la ketamina nebulizada por 0.66%.

Observamos que hay una frecuencia de 15.17% de ronquera postoperatoria. De los 16 pacientes que presentaron ronquera en el postoperatorio, 56.25% pertenecían al grupo ketamina y 37.5% al grupo placebo. Esta frecuencia también resultó más alta que la de Satish y colaboradores que

reportaron 10%⁽⁹⁾. Sin embargo, la diferencia entre grupos en nuestro estudio tampoco fue estadísticamente significativa ($p = 0.699$).

Con respecto al efecto adverso de mareo durante la nebulización, observamos que la tasa de ketamina fue similar en todos los pacientes que presentaron mareo, además de ser cercana a la media del grupo (0.7) por lo que concluimos que existen otros factores predisponentes que se deben analizar en un estudio posterior.

CONCLUSIONES

Estamos conscientes de que nuestro estudio tiene varias oportunidades de mejora, como lo hemos mencionado previamente; sin embargo, al comparar nuestros resultados con los de los únicos autores que han estudiado la misma maniobra que nosotros, concluimos lo siguiente. En el estudio de Ahuja⁽⁵⁸⁾, no se menciona el sistema de aleatorización que siguieron, ni se reportan variables importantes que se sabe que influyen el riesgo de presentar DFPO, como tabaquismo, ASA y tipo de cirugía^(70,77). Esto puede constituir un riesgo de sesgo ya que no sabemos si los dos grupos fueron balanceados de inicio. Por otro lado, no se menciona la proporción de intubaciones difíciles o el grado de Cormack-Lehane, por lo que tampoco sabemos si los grupos permanecieron balanceados después de la nebulización, con un sesgo de información importante. Finalmente, excluyeron un grupo amplio de población, por lo que su muestra no constituye más que una fracción muy pequeña y sus resultados son aplicables a un grupo reducido de pacientes; factores que disminuyen su validez interna y externa y que podrían llegar a explicar la diferencia de resultados encontrados entre nuestro estudio y el de ellos.

Consideramos que otra área de oportunidad para la realización de nuevos trabajos podría ser el estudio sobre los usos variados recién descubiertos de la ketamina. Tal es el caso del uso en el asma, donde se utilizó ketamina nebulizada en un modelo animal en el que se aprovecharon sus efectos antiinflamatorios^(78,79). La ketamina también tiene implicaciones en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes admitidos a la terapia intensiva⁽⁴³⁾, ya que hubo mejoría en los parámetros ventilatorios y disminución de IL-6 posterior a cinco días de tratamiento con ketamina nebulizada, o bien ketamina intravenosa⁽⁶³⁾. En ortopedia, se ha implementado su uso intraarticular en cirugía de hombro y de menisco ya que ha demostrado disminuir el dolor postoperatorio^(56,59,80). Otra área que ha aprovechado los efectos benéficos de la ketamina es la psiquiatría, ya que existen estudios que han demostrado su efectividad en el tratamiento de la depresión mayor⁽⁸¹⁻⁸⁴⁾. La vía intranasal también ha demostrado efectividad como premedicación

anestésica en el paciente pediátrico^(41,48,85-87) y en el dolor crónico^(88,89). Por otro lado, la ketamina tiene aplicaciones en el dolor neuropático, en el que estudios demuestran que vía tópica (en crema) es efectiva en el tratamiento de seis a 12 meses, con la ventaja de no tener otros efectos sistémicos^(83,88). Finalmente, otro estudio demostró que postextracción dental, la ketamina aplicada de manera tópica en los alveolos disminuyó el dolor^(90,91). Tal vez valdría la pena continuar estudiando las distintas posibles aplicaciones de la ketamina en nuestra población mexicana.

Existen múltiples estudios que utilizan diversos fármacos en diversas vías de administración para el DFPO. Todos ellos con efectos benéficos en mayor o menor escala^(9,13-16,25,27,39,92). Consideramos que probablemente en un futuro, valdría la pena realizar no sólo una revisión sistemática como la que ya existe, sino un metaanálisis que valore, de manera global, la eficacia de todos los métodos propuestos para DFPO; para así poder determinar un estándar de oro para la prevención y para el tratamiento de una complicación postoperatoria tan frecuente como el DFPO.

REFERENCIAS

1. Kalil D, Silvestro L, Austin P. Novel Preoperative Pharmacologic Methods of Preventing Postoperative Sore Throat due to Tracheal Intubation. *AANA J*. 2014;82:188-196.
2. Chaparro L, Grisales D, Montes D, Gutiérrez JP, Valencia AM. La omisión de la relajación neuromuscular en pacientes ambulatorios que requieren intubación orotraqueal incrementa temporalmente la incidencia de síntomas laríngeos postoperatorios: estudio cuasi-experimental. *Rev. Col. Anest.* 2010;38:335-346.
3. Chan L, Le ML, Lo YL. Postoperative sore throat and ketamine gargle (letter to the editor) *Br J Anaesth*. 2010;105:1-97.
4. Stenqvist O, Nilsson K. Postoperative sore throat related to tracheal tube cuff design. *Can Anaesth Soc J*. 1982;29:384-386.
5. Inoue S, Abe R, Tanaka Y, Kawaguchi M. Tracheal intubation by trainees does not alter the incidence or duration of postoperative sore throat and hoarseness: a teaching hospital-based propensity score analysis. *Br J Anaesth*. 2015;115:463-469.
6. Teymourian H, Mohajerani SA, Farahbod A. Magnesium and Ketamine Gargle and Postoperative Sore Throat. *Anesth Pain Med*. 2015;5:1-5.
7. Piriypatsom A, Dej-Arkam S, Chinachoti T, Rakkarungnang J, Sriszewachart P. Postoperative sore throat: incidence, risk factors, and outcome. *J Med Assoc Thai*. 2013;96:936-942.
8. El-Boghdady K, Bailey CR, Wiles MD. Postoperative sore throat: a systematic review. *Anaesthesia*. 2016;71:706-717.
9. Satish-Kumar MN, Madgaonkar V, Srikanamurthy TN, Sharavanan E. Comparison of topical application of ketamine aspirin and lignocaine on effects of intubation. *IJRHS*. 2014;2:1050-1056.
10. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*. 1999;89:652-658.
11. Canbay O, Celebi N, Sahin A, Celiker V, Ozgen S, Aypar U. Ketamine gargle for attenuating postoperative sore throat. *Br J Anesth*. 2008;100:490-493.
12. Weber F, Wulf H, el Saeidi G. Premedication with nasal s-ketamine and midazolam provides good conditions for induction of anesthesia in preschool children. *Can J Anaesth*. 2003;50:470-475.
13. Rashwan S, Abdelmawgoud A, Badawy A. Effect of tramadol gargle on postoperative sore throat: a double blinded randomized placebo controlled study. *Eg J Anaesth*. 2014;30:235-9.
14. Cruz-Villaseñor JA, Ochoa-Anaya G, Montoya-Peña T, Valdez-Ortíz R, Gómez-Moctezuma C. Eficacia de la dexametasona en micronebulizaciones para mejorar el dolor faríngeo postintubación. *An Med (Mex)*. 2015;60:19-23.
15. Sun L, Guo R, Sun L. Dexamethasone for preventing postoperative sore throat: a meta-analysis of randomized controlled trials. *IRISH J MED*. 2014;183:593-600.
16. Tabari M, Soltani G, Zirak N, Alipour M, Khazaeni K. Comparison of Effectiveness of Betamethasone gel Applied to the Tracheal Tube and IV Dexamethasone on Postoperative Sore Throat: A Randomized Controlled Trial. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*. 2013;25:215-220.
17. Chen Y-Q, Li JP, Xa J. Prophylactic effectiveness of budesonide inhalation in reducing postoperative throat complaints. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:1667-1672.
18. Sumathi PA, Shenoy T, Ambareesha M, Krishna M. Controlled comparison between betamethasone gel and lidocaine jelly applied over tracheal tube to reduce postoperative sore throat, cough, and hoarseness of voice. *Br J Anaesth*. 2008;100:215-218.
19. Camacho-Navarro LH, Moreira e Lima R, Simões-Aguiar A, Cerqueira-Braz JR, Carness JM, Pinheiro-Mödolo NS. The effect of intracuff alkalinized 2% lidocaine on emergence coughing, sore throat, and hoarseness in smokers. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58:248-253.
20. Tanaka Y, Nakayama T, Nishimori M, Tsujimura Y, Kawaguchi M, Sato Y. Lidocaine for preventing postoperative sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;14.
21. Chattopadhyay S, Das A, Nandy S, RoyBasunia S, Mitra S, Halder PS, Chhaule S, Mandal SK. Postoperative sore throat prevention in ambulatory surgery: A comparison between preoperative aspirin and magnesium sulfate gargle – a prospective, randomized, double-blind study. *Anesth Essays Res*. 2017;11:94-100.
22. Agarwal A, Nath SS, Goswami D et al. An evaluation of the efficacy of aspirin and benzodiazepine hydrochloride gargle for attenuating postoperative sore throat: a prospective, randomized, single-blind study. *Anesth Analg*. 2006;103:1001-1003.
23. Dostalova K, Doubravská L, Fritscherova S. Monitoring sore throat after the introduction of laryngeal masks. *Anestesiologie a Intenzivní Medicína*. 2015;26:72-8.
24. Yadav M, Chalamuru N, Gopinath R. Effect of magnesium sulfate nebulization on the incidence of postoperative sore throat. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32:168-71.
25. Tazeh-kand NF, Eslami B, Mohammadian K. Inhaled fluticasone propionate reduces postoperative sore throat, cough, and hoarseness. *Anesth Analg*. 2010;111:895-898.
26. Rudra A, Suchanda R, Chatterjee S, Ahmed A, Ghosh S. Gargling with ketamine attenuates the postoperative sore throat. *Indian J Anaesth* 2009;53:40-43.
27. Shetha SK, Bhattarai B, Singh J. Ketamine gargling and posoperative sore throat. *J Nepal Med Assoc*. 2010;53:40-43.
28. Rauh KH, Andersen RS, Rosenberg J. Visual analogue scale for measuring post-operative pain. *Ugeskr Laeger* 2013;175:1712-1716.
29. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101:17-24.
30. Shaaban AR, Kamal SM. Comparison between betamethasone gel applied over endotracheal tube and ketamine gargle for attenuating postoperative sore throat, cough, and hoarseness of voice. *Middle East J Anesthesiol*. 2012;21:513-519.
31. Celiker V, Ozgen S, Aypar U. Ketamine gargle for attenuating postoperative sore throat. *Br J Anaesth*. 2008;100:490-3
32. Hartvig P, Valtysson J, Lindner KJ, Kristensen J, Karlsten R, Gustafsson LL, Persson J, Svensson JO, Oye I, Antoni G, et al.. Central nervous

- system effects of subdissociative doses of (S)-ketamine are related to plasma and brain concentrations measured with positron emission tomography in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58:165-173.
33. Yadav M, Chalumuru N, Gopinath R. Postoperative sore throat: cause, prevention and treatment. *Anaesthesia.* 1999;54:444-453.
 34. Royblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Grremberg L, Fisher A. Postoperative Pain: The Effect of Low- Dose Ketamine in Addition to General Anesthesia. *Anesth Analg.* 1993;77:11-61.
 35. Eidi M, Seyed Toutounchi SJ, Kolahdunz K, Sagehian P, Seyed Toutounchi N. Comparing the Effect of Dexamethasone before and after Tracheal Intubation on Sore Throat after Tympanoplasty Surgery: A Randomized Controlled trial. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2014;26:89-95.
 36. Jones MW, Catling S, Evans E, Green DH, Green JR. Hoarseness after tracheal intubation. *Anaesthesia.* 1992;47:213-216.
 37. Ahmed A, Abbasi S, Biin Ghafoor I, Ishaq M. Postoperative sore throat after elective surgical procedures. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007;19(2):11-14.
 38. Biro P, Seifert B, Pasch T. Complaints of sore throat after tracheal intubation: a prospective evaluation. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22:307-311.
 39. Brimacombe J, Keller C, Giampalmo M, Sparr HJ, Berry A. Direct measurement of mucosal pressures exerted by cuff and non-cuff portions of tracheal tubes with different cuff volumes and head and neck positions. *Br J Anaesth.* 1999;82:708-711.
 40. Higgins PP, Chung F, Mezei G. Postoperative sore throat after ambulatory surgery. *Br J Anaesth.* 2002;88:582-4.
 41. Garcia-Velasco P, Roman J, de Beltran HB, Metje T, Villalonga A, Vilaplana. Nasal ketamine compared with nasal midazolam in premedication in pediatrics. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 1998;45:122-125.
 42. Jones MW, Catling S, Evans E, Green DH, Green JR. Hoarseness after tracheal intubation. *Anaesthesia.* 1992;47:213-216.
 43. Elhefny R, Elsonbaty M, Nassib S, Mansour M. Is this the time to introduce ketamine in acute respiratory distress syndrome? A pilot study. *Egypt J Cardiothorac Anesth.* 2015;9:23-28.
 44. SAWYNOK J. Topical and Peripheral Ketamine as an Analgesic. *Anesth Analg.* 2014;119:170-178.
 45. Isik C, Demirhan A, Yetis T, Oktem K, Sarman H, Teklioglu UY, Duran T. Efficacy of intraarticular application of ketamine or ketamine-levobupivacaine combination on post-operative pain after arthroscopic meniscectomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23:2721-2726.
 46. Ayoglu H, Altunkaya H, Bayar A, Turan IO, Ozer Y, Ege A. The effect of intraarticular combinations of tramadol and ropivacaine with ketamine on postoperative pain after arthroscopic meniscectomy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010;130:307-312.
 47. Lauretti GR, Lima Izabel CPR, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral Ketamine and Transdermal Nitroglycerin as Analgesic Adjuvants to Oral Morphine Therapy for Cancer Pain Management. *Anesthesiol.* 1999;90:1528-1533.
 48. Roelofse JA, Shipton EA, de la Harpe CJ, Blignaut R. Intranasal sufentanil/midazolam versus ketamine/midazolam for analgesia/sedation in the pediatric population prior to undergoing multiple dental extractions under general anesthesia: A prospective, double-blind, randomized comparison. *Anesth Prog.* 2004;51:114-121.
 49. Combes X, Schauvliege F, Peyrouset O, et al. Intracuff pressure and tracheal morbidity: influence of filling with saline during nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiol.* 2001;95:1120-1124.
 50. Liu FL, Chen TL, Chen RM. Mechanisms of ketamine-induced immunosuppression. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2012;172-177.
 51. Higgins PP, Chung F, Mezei G. Postoperative sore throat after ambulatory surgery. *Br J Anaesth.* 2002;88:582-584.
 52. Banihashem N, Alijanpour E, Hasannasab B, Zarei A. Prophylactic Effects of Lidocaine or Beclomethasone Spray on Post-Operative Sore Throat and Cough after Orotracheal Intubation. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2015;27:179-184.
 53. Soltani HA, Aghadavoudi O. The effect of different Lidocaine application methods on postoperative cough and sore throat. *J Clin Anesth.* 2002;14:15-18.
 54. Clements JA, Nimmro WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth.* 1981;53:27-30.
 55. Breivik EK, Bjornsson GA, Skovlund E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical data. *Clin J Pain.* 2000;16:22-28.
 56. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002;30:119-141.
 57. De Kock M, Loix S, Lavand Homme P. Ketamine and Peripheral Inflammation. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19:403-410.
 58. AHUJA V, MITRA S, SARNA R. Nebulized ketamine decreases incidence and severity of post operative sore throat. *Indian J Anaesth.* 2015;59:37-42.
 59. Crowley KL, Flores JA, Hughes CN, Iscono RP. Clinical application of ketamine ointment in the treatment of sympathetically maintained pain. *Int J Pharmaceut Compound.* 1998;2:122-127.
 60. Hu B, Bao R, Wang X, et al. The size of endotracheal tube and sore throat after surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2013;8:e74467.
 61. Saghaei M. An Overview of Randomization and Minimization Programs for Randomized Clinical Trials. *J Med Signals Sens.* 2011;1:55-61.
 62. Saghaei M. Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol.* 2004;4:26.6.
 63. Simpson GD, Ross MJ, McKeown DW, Ray DC. Tracheal intubation in the critically ill: a multi-centre national study of practice and complications. *BJA.* 2012;108:792-799.
 64. Cortelazzi P, Caldiroli A, Sommariva A, Orena EF, Tramacere I. Defining and developing expertise in tracheal intubation using a GlideScope for anaesthetists with expertise in Macintosh direct laryngoscopy: an in-vivo longitudinal study. *Anaesthesia.* 2015;70:290-295.
 65. Consales G, Chelazzi C, Rinaldi S, De Gaudio AR. Bispectral Index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units. *Minerva Anestesiol.* 2006;72:329-36.
 66. Krebs E, Carey T, Weinberger M. Accuracy of the Pain Numeric Rating Scale as a Screening Test in Primary Care. *J Gen Intern Med.* 2007;22:1453-1458.
 67. Breivik EK, Bjornsson GA, Skovlund E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical data. *Clin J Pain.* 2000;16:22-28.
 68. Arun KP. Pharmacokinetic variability of sertraline and desmethylsertraline in south Indian patients – implications of CYP2C19 genetic polymorphism. *Asian Conference on Pharmacoepidemiology.* 2012.
 69. Hijazi Y, Bolulieu R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9 isoforms to N-methylation of ketamine in human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;30:853-858.
 70. Jaansson M, Gupta A, Nilsson U. Gender differences in risk factors for airway symptoms following tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;14:1306-1313.
 71. Young-Park S, Hyun S, Noh JI, Lee SM, Gyu M, Ho S, et al. The effect of intravenous low dose ketamine for reducing postoperative sore throat. *Korean J Anesthesiol.* 2010;59:22-26.
 72. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, Fuchs-Buder T. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiol.* 2003;98:1049-1056.
 73. Jaansson M, Olowsson LL, Nilsson U. Endotracheal tube size and sore throat following surgery: a randomized controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:147-153.
 74. Clayton-Smith A, Bennett K, Alston RP, et al. A comparison of the efficacy and adverse effects of double-lumen endobronchial tubes and bronchial blockers in thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29:955-66.

75. American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiol*. 2003;98:1269-1277.
76. Rajkumar G, Eshwori L, Yanang P, Deban L, Bina M. Prophylactic ketamine gargle to reduce post operative sore throat following endotracheal intubation. *J Med Soc*. 2012;26:175-179.
77. Camacho-Navarro LH, Moreira e Lima R, Simões-Aguiar A, Cerqueira- Braz JR, Carness JM, Pinheiro-Mödolo NS. The effect of intracuff alkalinized 2% lidocaine on emergence coughing, sore throat, and hoarseness in smokers. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58:248-253.
78. Hendaus MH, Jomha FA, Alhammadi AH. Is ketamine a lifesaving agent in childhood acute severe asthma? *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:273-279.
79. Elkoudi A, Benthalha A, El Koraichi A, El Kettani SE. Nebulized ketamine to avoid mechanical ventilation in a pediatric patient with severe asthma exacerbation. *Am J Emerg Med*. 2018;36:734.e3-734.e4
80. Finch PM, Knudsen L, Drummond PD. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain síndrome: A double blind placebo controlled trial of topical Ketamine. *Pain*. 2009;146:18-26.
81. Lapidus K AB, Levitch CF, Perez AM, Brailler JW, Parides MK, Soleimani L, Feder A, Iosifescu D V, Charney DS, Murrough JW. A Randomized Controlled Trial of Intranasal Ketamine in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2014;76:970-976.
82. Xu Y, Hackett M, Carter G, Loo C, Galvez V, Glozier N, Glue P, Lapidus K, McGirr A, Somogyi AA, Mitchell PB, Rodgers A. Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;1-15.
83. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF e a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacol*. 2016;102:72-79.
84. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers. *Anesthesiol*. 1998;88:82-88.
85. Louon A, Reddy VG. Nasal midazolam and ketamine for paediatric sedation during computerised tomography. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38:259-261.
86. Weksler N, Ovadia L, Muati G, Stav A. Nasal ketamine for paediatric premedication. *Can J Anaesth*. 1993;40:119-121.
87. Diaz JH. Intranasal ketamine preinduction of paediatric outpatients. *Paediatr Anaesth*. 1997;7:273-278.
88. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan M. Topical amitriptyline and ketamine for post-herpetic neuralgia and other forms of neuropathic pain. *J Pain*. 2005;6:644-649.
89. Carr DB, Goudas LC, Denman WT, Brookoff D, Staats PS, Brennen L. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: A randomized, doubleblind, placebo-controlled, crossover study. *Pain*. 2004;108:17-27.
90. Park, H., Poo, M.M., 2013. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 14:7e23.
91. Gönül O, Satılmış T, Ciftci A, Sipahi A, Garip H, Göker K. Comparison of the Effects of Topical Ketamine and Tramadol on Postoperative Pain After Mandibular Molar Extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73:2103-2107.
92. Chen C-Y, Kuo C-J, Lee Y-W, Lam F, Tam K-W. Benzylamine hydrochloride on postoperative sore throat: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anesth*. 2014;61:220-228.