

¿Es la ketamina superior al etomidato como agente de inducción para la intubación endotraqueal en adultos críticamente enfermos en términos de seguridad y resultados clínicos?

Autores:

Daniela Olmos, Sofia Putruele

Afiliaciones:

Hospital Municipal Príncipe de Asturias Córdoba, Argentina.

Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Villa Sarmiento, Buenos Aires, Argentina.

Dirección para correspondencia:

danielaolmosk@gmail.com

Licsofy11@gmail.com

Referencia del artículo seleccionado:

Título Takatoshi Koroki, Yuki Kotani, Takahiko Yaguchi, Taisuke Shibata, Motoki Fujii, Stefano Fresilli, Mayuko Tonai, Toshiyuki Karumai, Todd C. Lee, Giovanni Landoni, Yoshiro Hayashi.: Ketamine versus etomidate as an induction agent for tracheal intubation in critically ill adults: a Bayesian meta-analysis Critical Care, 28, Article number: 48. 17 February 2024

(<https://doi.org/10.1186/s13054-024-04831-4>)

Resumen:

Justificación: La intubación orotraqueal en pacientes críticamente enfermos representa un procedimiento de alto riesgo donde la selección del agente de inducción puede determinar significativamente el desenlace clínico. El metaanálisis bayesiano actual examina exhaustivamente la comparación entre ketamina y etomidato, dos fármacos ampliamente utilizados en este contexto

debido a sus perfiles hemodinámicos relativamente estables. La evidencia científica disponible ha establecido que el Propofol se asocia frecuentemente con colapso cardiovascular, mientras que el etomidato ha sido vinculado con supresión adrenal y potencial aumento de la mortalidad según metaanálisis recientes. La ketamina, por su parte, presenta un perfil hemodinámico favorable carente de dichos efectos adversos, sugiriendo su posible superioridad en este escenario clínico.

El análisis bayesiano permite integrar la incertidumbre inherente a los estudios clínicos, maximizando la utilidad de datos disponibles incluso cuando estos son heterogéneos o limitados, una situación común en investigaciones de cuidados críticos. Los resultados indican una tendencia numérica hacia menor mortalidad con ketamina en comparación con etomidato, aunque la significancia estadística permanece bajo evaluación.

Objetivo Principal:

Estimar la probabilidad de que la ketamina, en comparación con otros agentes de inducción, reduzca la mortalidad en pacientes adultos críticamente enfermos que requieren intubación traqueal, mediante una revisión sistemática actualizada y un metaanálisis.

Objetivos Secundarios:

Proporcionar evidencia más sólida y actualizada para informar la práctica clínica en la selección del agente de inducción para la intubación traqueal en pacientes críticos.

Contribuir a la mejora de los resultados clínicos en esta población vulnerable mediante la identificación del agente de inducción con el perfil de seguridad más favorable en relación con la mortalidad.

Método, lugar y participantes:

Revisión Sistemática y Metaanálisis: Se declara el tipo de estudio realizado, siguiendo las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), lo que asegura transparencia y rigor metodológico.

Registro del Protocolo: El registro del protocolo en Open Science Framework (OSF) antes de la realización del estudio (30 de marzo de 2023) es una práctica excelente que previene el sesgo de publicación y aumenta la credibilidad de los resultados. Se proporciona el enlace para acceder al protocolo.

Pregunta de Investigación (PICOS):

Marco PICOS Definido: La pregunta de investigación se estructura claramente utilizando el marco PICOS, especificando la **Población** (adultos críticamente enfermos que requieren intubación traqueal de emergencia), la **Intervención** (ketamina), la **Comparación** (cualquier otro comparador), el **Resultado** (mortalidad por todas las causas con el seguimiento más largo disponible) y el **Diseño del Estudio** (ensayos controlados aleatorizados y estudios emparejados). Esta definición precisa ayuda a enfocar la búsqueda y la selección de estudios.

Estrategia de Búsqueda y Criterios de Selección:

Búsqueda Exhaustiva: Se realizó una búsqueda independiente por dos investigadores en tres bases de datos relevantes (MEDLINE, Embase y Cochrane Library) desde su inicio hasta una fecha específica (27 de abril de 2023), lo que sugiere un esfuerzo por identificar la mayor cantidad posible de estudios relevantes.

Criterios de Inclusión Claros: Se definieron claramente los criterios de inclusión, limitando los estudios a ensayos controlados aleatorizados (RCTs) y estudios emparejados que compararan ketamina con otros sedantes como agente de inducción en adultos críticamente enfermos que requirieran intubación traqueal de emergencia.

Población: Se proporcionó una definición de "adultos críticamente enfermos" como pacientes que requieren intubación de emergencia debido a una enfermedad grave con disfunción de órganos vitales y alto riesgo de muerte inminente si no se proporciona atención. También se consideraron diversos entornos donde se realizó la intubación.

Criterios de Exclusión Específicos: Se detallaron los tipos de estudios excluidos (ensayos no aleatorizados sin emparejamiento, estudios observacionales sin emparejamiento, revisiones sistemáticas, comentarios/editoriales, revisiones de literatura y estudios que no abordaran la pregunta de investigación).

Outcomes:

Resultado Primario: Mortalidad por todas las causas al seguimiento más largo disponible. Análisis mediante meta-análisis bayesiano de efectos aleatorios, utilización de priors neutros e informativos para los parámetros del modelo, establecimiento de un umbral de reducción del riesgo absoluto del 1% como clínicamente significativo.

Resultados Secundarios: Incluyeron la gravedad de la disfunción orgánica (SOFA), días libres de ventilador y vasopresores a los 28 días, presión arterial media post-inducción y éxito de la intubación al primer intento, éxito de la intubación al primer intento

Análisis Bayesiano para el Resultado Primario: Se utilizó un meta-análisis bayesiano de efectos aleatorios para estimar la probabilidad de que la ketamina reduzca la mortalidad. Se emplearon priors neutrales y informativos para los parámetros del modelo. Se definió un umbral de reducción del riesgo absoluto del 1% como clínicamente significativo.

Análisis Frecuentista para Resultados Secundarios: Se utilizaron métodos frecuentistas estándar (modelo de efectos aleatorios de Mantel-Haenszel) para analizar los resultados secundarios, con un umbral de significancia estadística de $p < 0.05$.

Análisis de Subgrupos y Sensibilidad: Se realizaron análisis para evaluar la robustez del resultado primario excluyendo estudios de alto riesgo de sesgo e incluyendo solo ensayos aleatorizados, además de un análisis de sensibilidad con un método frecuentista.

Análisis Secuencial de Ensayos (TSA): Se aplicó un TSA al resultado primario para evaluar si la evidencia acumulada era suficiente y controlar el riesgo de errores aleatorios.

En resumen, la sección describe una estrategia de análisis robusta que combina métodos bayesianos para el resultado primario (permitiendo estimar probabilidades de beneficio) con métodos frecuentistas para los resultados secundarios. Además, se realizaron análisis complementarios para evaluar la solidez de los hallazgos. Esta aproximación integral permite una caracterización comprehensiva del perfil comparativo de seguridad y eficacia entre ketamina y etomidato, facilitando la traducción de la evidencia científica en recomendaciones clínicas fundamentadas para la inducción anestésica en pacientes críticamente enfermos que requieren intubación de emergencia.

Resultados:

Se incluyeron siete ensayos controlados aleatorizados (RCTs) y un estudio emparejado por propensión, sumando un total de 2978 pacientes críticos adultos.

Exclusiones: Se menciona que las principales exclusiones y sus razones se detallan en un archivo adicional. No se obtuvieron respuestas de los autores de estudios sin datos de mortalidad.

Periodo y Ubicación de los Estudios: Los estudios se publicaron entre 2009 y 2023. La mayoría se realizaron en Estados Unidos, con un estudio en Francia, uno en los Países Bajos y uno en Tailandia.

Diseño de los Estudios: Todos los estudios, excepto uno, fueron monocéntricos.

Dosis de Ketamina: La dosis de ketamina utilizada fue generalmente de 1-2 mg/kg, con una excepción de un ensayo que combinó 0.5 mg/kg de ketamina con 0.5 mg/kg de Propofol.

Comparador: En todos los estudios, el comparador fue el etomidato.

Riesgo de Sesgo: La mayoría de los estudios (siete) se juzgaron con bajo riesgo de sesgo, y uno con algunas preocupaciones de sesgo.

Resultado Primario (Mortalidad):

Probabilidad de Reducción de la Mortalidad: El metaanálisis bayesiano estimó una probabilidad del 83.2% de que la ketamina redujera la mortalidad en comparación con el etomidato (25% vs. 27%; RR 0.93; IC creíble del 95%: 0.79-1.08).

Probabilidad de Reducción del Riesgo Absoluto del 1% : La probabilidad de que la ketamina lograra una reducción del riesgo absoluto de mortalidad del 1% se estimó en un 62.2%.

Sesgo de Publicación y TSA: La inspección visual del gráfico de embudo no sugirió un sesgo de publicación considerable. El Análisis Secuencial de Ensayos (TSA) indicó que los hallazgos aún no son concluyentes y se necesita más investigación.

Análisis de Subgrupos y Sensibilidad:

Al restringir el análisis solo a RCTs, la probabilidad de $RR < 1$ fue del 68.6%.

La exclusión de estudios con alto riesgo de sesgo (no hubo ninguno) no modificó el resultado principal.

Un análisis de sensibilidad utilizando un enfoque frecuentista no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Resultados Secundarios:

Puntuación SOFA: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Días Libres de Ventilador a los 28 Días: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Días Libres de Vasopresores a los 28 Días: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Presión Arterial Media Post-Inducción: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque el valor p (0.07) se acercó al umbral de significancia.

Éxito de la Intubación al Primer Intento: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Evaluación GRADE:

Se menciona que la evaluación GRADE se describe en un archivo adicional, lo que proporcionaría información sobre la certeza de la evidencia para los diferentes resultados.

En resumen, los resultados sugieren una alta probabilidad de que la ketamina pueda reducir la mortalidad en comparación con el etomidato en pacientes críticos que requieren intubación traqueal, aunque el intervalo creíble para la razón de riesgos incluye la posibilidad de ningún efecto. La probabilidad de un efecto clínico significativo (reducción del riesgo absoluto del 1%) es moderada. Los análisis de los resultados secundarios no mostraron diferencias significativas entre los dos agentes. El TSA indica que se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos.

Limitaciones Metodológicas

Especificación de priors: Potencial insuficiencia en la justificación de priors informativos.

Heterogeneidad clínica: Variabilidad en poblaciones y protocolos entre estudios incluidos.

Umbral de significancia clínica: Posible necesidad de mayor fundamentación para el umbral seleccionado.

Generalización: Incertidumbre sobre aplicabilidad en subpoblaciones específicas de pacientes críticos.

Entidad financiera de la investigación:

El Dr. Todd Lee recibe apoyo salarial para investigación del Fonds de recherche du Québec—Santé.

La agencia financiadora no participó en el diseño del estudio, la recopilación, la gestión, el análisis ni la interpretación de los datos, ni en la redacción del informe, ni en la decisión de presentar el informe para su publicación.

Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Palabras clave:

Systematic review, Meta-analysis, Ketamine, Intubation, Mortality, Intensive care units, Bayes theorem

Comentario Crítico del Artículo:

¿Es la Ketamina Superior al Etomidato como Agente de Inducción para la Intubación Traqueal en Adultos Críticamente Enfermos en Términos de Seguridad y Resultados Clínicos?

Este metaanálisis bayesiano aborda una pregunta clínica importante y relevante en el manejo de pacientes críticos que requieren intubación traqueal. La comparación entre ketamina y etomidato como agentes de inducción es crucial debido a los perfiles de efectos adversos conocidos de ambos fármacos y la necesidad de optimizar la seguridad y los resultados en esta población vulnerable.

La metodología general del estudio es sólida y transparente. Los autores siguieron las directrices PRISMA y registraron su protocolo, lo que minimiza el riesgo de sesgo de publicación y aumenta la credibilidad. La pregunta de investigación se definió claramente utilizando el marco PICOS. La estrategia de búsqueda fue exhaustiva, abarcando múltiples bases de datos relevantes. La selección de estudios se realizó de forma independiente por duplicado, y se implementó un proceso para resolver desacuerdos. La extracción de datos también se realizó de forma independiente con un formulario estandarizado.

La evaluación del riesgo de sesgo utilizando herramientas apropiadas (RoB 2 y ROBINS-I) es un punto fuerte, y la mayoría de los estudios incluidos se consideraron de bajo riesgo de sesgo. La evaluación de la certeza de la evidencia mediante GRADE se menciona, aunque los detalles se encuentran en un archivo adicional.

Este metaanálisis bayesiano sugiere una probabilidad moderada (83.2%) de que la ketamina reduzca la mortalidad en adultos críticamente enfermos que requieren intubación traqueal, en comparación con el etomidato. Sin embargo, el intervalo creíble incluye la posibilidad de ningún efecto, y la probabilidad de un beneficio clínico significativo (reducción del riesgo absoluto del 1%) es menor (62.2%).

Los análisis de subgrupos y el análisis de sensibilidad frecuentista resaltan la incertidumbre. No se encontraron diferencias significativas en los resultados secundarios (SOFA, días libres de ventilador/vasopresores, MAP, éxito de la primera intubación). El Análisis Secuencial de Ensayos (TSA) indica que la evidencia actual es inconclusa y se necesita más investigación.

Aunque el análisis bayesiano favorece la ketamina en términos de mortalidad, los autores concluyen que no se puede dar una recomendación clara para la práctica clínica. Se requiere más investigación para confirmar estos hallazgos y evaluar otros resultados relevantes. El nivel de evidencia se considera moderado debido a la incertidumbre y la necesidad de más estudios.

Conclusión:

Este es un metaanálisis bien realizado que utiliza métodos estadísticos avanzados para abordar una pregunta clínica relevante. Los resultados sugieren un posible beneficio de la ketamina sobre el etomidato en términos de mortalidad en pacientes críticos que requieren intubación traqueal, pero la evidencia no es concluyente y se necesitan más estudios, idealmente ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos, para confirmar estos hallazgos y evaluar otros resultados importantes.

Bibliografía:

1. Jaber S, Jung B, Corne P, Sebbane M, Muller L, Chanques G, et al. An intervention to decrease complications related to endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Intensive Care Med.* 2010; 36:248–55.
2. Russotto V, Myatra SN, Laffey JG, Tassistro E, Antolini L, Bauer P, et al. Intubation practices and adverse peri-intubation events in critically ill patients from 29 countries. *JAMA.* 2021; 325:1164–72.
3. Higgs A, McGrath BA, Goddard C, Rangasami J, Suntharalingam G, Gale R, et al. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br J Anaesth.* 2018; 120:323–52.
4. Quintard H, l'Her E, Pottecher J, Adnet F, Constantin J-M, De Jong A, et al. Experts' guidelines of intubation and extubation of the ICU patient of French society of anaesthesia and intensive care medicine (SFAR) and French-speaking intensive care society (SRLF). *Ann Intensive Care.* 2019; 9:13.
5. Russotto V, Tassistro E, Myatra SN, Parotto M, Antolini L, Bauer P, et al. Periintubation cardiovascular collapse in patients who are critically ill: insights from the INTUBE study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 206:449–58.
6. Dalia AA, Raines DE. Etomidate and adrenocortical suppression: Should we take the concerns to heart? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021; 35:1086–8.

7. Kotani Y, Piersanti G, Maiucci G, Fresilli S, Turi S, Montanaro G, et al. Etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in critically ill patients: A meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care*. 2023; 77:154317.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372: n71.
9. Kayambankadzanja RK, Schell CO, Gerdin Wärnberg M, Tamras T, Mollazadegan H, Holmberg M, et al. Towards definitions of critical illness and critical care using concept analysis. *BMJ Open*. 2022;12: e060972.
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.