



Informe rápido de evaluación de tecnologías sanitarias:

¿Debería usarse Ketamina para el tratamiento de la agitación/delirio en el ámbito pre-hospitalario /emergencias?

Solicitud:

Bioq. Mónica Guerra Labayén

Ministerio de Salud de Río Negro

Autores:

Mg. Tortosa, Fernando,

Lic. Prandi, Dana

Traversa, María José

Fecha de revisión:

Enero 2020

Contenido

- 1- Descripción de la tecnología y tecnologías alternativas**
- 2- ¿Debería usarse Ketamina para el tratamiento de la agitación/delirio en el ámbito prehospitalario/emergencias? Búsqueda bibliográfica**
- 3- Métodos**
- 4- Descripción de estudios incluidos**
- 5- Riesgo de sesgo de los estudios incluidos**
- 6- Resultados**
- 7- Costos directos del tratamiento**
- 8- Recomendaciones y juicios**
- 9- Bibliografía**

¿Debería usarse Ketamina para el tratamiento de la agitación/delirio en el ámbito prehospitalario/emergencias?

Descripción de la tecnología y tecnologías alternativas

La ketamina se ha utilizado durante más de 50 años para la inducción y el mantenimiento de la anestesia. Tiene propiedades únicas, incluida la capacidad de producir analgesia profunda y amnesia mientras se mantienen reflejos de las vías respiratorias, respiración espontánea y cardiopulmonar estabilidad.

Además, produce un estado cataléptico en el que los pacientes pueden tener sus ojos abiertos pero no responde a los comandos.

Como tal, la ketamina se ha denominado "anestésico disociativo". Además de su uso para anestesia, la ketamina se ha utilizado para una gran variedad de indicaciones como el manejo del dolor, la depresión, tendencias suicidas y más recientemente como agente alternativo para el tratamiento de agitación o delirio.

La ketamina ejerce sus acciones a través de interacciones con una variedad de receptores, que incluyen bloqueo de receptores de N-metil-D-aspartato, inhibición de óxido nítrico sintasa e interacciones con múltiples receptores opioides, entre otros.

La ketamina se absorbe rápidamente después de administración intramuscular (IM), intravenosa (IV) o intraósea (IO) y es altamente lipofílico, cruzando fácilmente la barrera hematoencefálica.

Otras posibles vías de administración incluyen oral, intranasal y rectal.

Después de la administración parenteral, inicio de acción es en minutos y generalmente dura de 5 a 30 minutos (mayor duración del efecto con IM que IV).

Se pueden requerir dosis repetidas o infusiones continuas para una actividad prolongada. La dosificación varía mucho según la vía de administración y la indicación.

Por ejemplo, se pueden usar dosis significativamente más bajas para la analgesia que para la anestesia y disociación.

La ketamina es una mezcla racémica de (S)-ketamina y (R)-ketamina, con el enantiómero (S) es el componente más potente. Sufre metabolismo hepático a norketamina con metabolismo posterior a metabolitos inactivos.

Ketamina está disponible comercialmente como viales de 10 mg / ml, 50 mg / ml y 100 mg / ml, pero tercerizados o formulaciones compuestas también están disponibles años.

A pesar de varias propiedades deseables asociadas con la ketamina en comparación con los agentes alternativos, también tiene múltiples efectos adversos que complican el uso. Los efectos cardíacos de la ketamina generalmente dan como resultado el mantenimiento o el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea en personas no enfermas críticamente, que se cree que están relacionadas con su efecto en centros del sistema nervioso e inhibición de la recaptación de catecolaminas.

Por lo tanto, enfermedad cardíaca generalmente se considera una contraindicación relativa para el uso de ketamina.

La hipersalivación puede ocurrir y, en ocasiones, puede ser lo suficientemente grave como para requerir intubación.

Náuseas y vómitos también puede ocurrir, así como reacciones en el sitio de inyección asociadas con la administración de IM.

La ketamina es bien conocido por su potencial para producir una "reacción de emergencia" que incluye alucinaciones y agitación cuando los pacientes se están recuperando de la administración inicial

Métodos

Pregunta PICO

P: Agitación/Delirio de presentación aguda en el contexto de pre-hospitalario/emergencias

I: ketamina

C: tratamiento estándar (benzodiacepinas IM/Haloperidol IM)

O: resolución agitación delirio/mejoría clínica, mortalidad, eventos adversos graves (intubación-ARM)

Estrategia de búsqueda

Se buscaron ERC, estudios no randomizados y estudios observacionales en el caso de no encontrarse los primeros y meta-análisis que cumplan con los criterios de la pregunta

Búsqueda en Pubmed

("Confusion"[Mesh] OR "Psychomotor Agitation"[Mesh]) AND "Ketamine"[Mesh]

1 metaanálisis seleccionados

0 ERC

Busqueda en Cochrane Library

ketamine AND delirium in Title Abstract Keyword

0 metaanálisis

0 ERC

Búsqueda en Epistemonikos

“ketamine”

Se seleccionó una revisión sistemática (Linder y col 2017) y se evaluó a través de la herramienta AMSTAR 2 con baja confianza. Posteriormente se realizó una búsqueda desde los años 2017 a 2019 que cumpliera con los criterios de búsqueda.

Fue incluido en ensayo clínico de tipo “open label” realizado por Cole y col 2016. El mismo fue evaluado a través de la herramienta Rob-2 para valorar el riesgo de sesgo.

Resultados

Ketamina comparado con Haloperidol con o sin benzodicepinas para delirio/agitación

Paciente o población : delirio/agitación

Configuración: servicios de emergencias/atención pre-hospitalaria

Intervención : Ketamina

Comparación: Haloperidol con o sin benzodicepinas

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Haloperidol con o sin benzodicepinas	Riesgo con Ketamina				
Resolución del delirio/agitación seguimiento: media 7 días	646 por 1000	1000 por 1000 (1000 a 1000)	RR 2.70 (2.00 a 3.63)	146 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) 1	⊕⊕⊕○ MODERADO a	La ketamina probablemente sea efectiva para el tratamiento del delirio/agitación en el contexto de la atención de emergencia.
Mortalidad seguimiento: media 1 días	12 por 1000	4 por 1000 (0 a 1000)	RR 0.34 (0.00 a 84.00)	146 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) 1	⊕⊕○○ BAJA a,b	La ketamina podría no estar asociada con mayor mortalidad respecto del grupo control
Depresión respiratoria/Intubación orotraqueal seguimiento: media 1 días	37 por 1000	123 por 1000 (123 a 1000)	RR 3.37 (3.37 a 33.79)	146 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) 1	⊕⊕⊕○ MODERADO a	La ketamina probablemente se asocie a mayor necesidad de intubación y depresión respiratoria con respecto al grupo control.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Costo de implementación

Fármaco/Tecnología	Nombre genérico	Presentación (en mg)	Precio por día (US\$)**	Gasto total anual por paciente (US\$)	Gasto total POR PACIENTE (Arg \$)	Gasto total mensual (Arg \$)
Nuevo fármaco (Intervención)	Ketamina	500	20,000	20,00	1.200,00	60.000,00
Fármaco/s en uso en el sistema de Salud (comparador/es)	HaloperidoL	10,00	1,000	1,00	60,00	18.000,00
						0,00
						0,00
Diferencia marginal en costos por paciente (\$)				19,00	1.140,00	95,00
Relación de costo total				20,00	20,00	1,67

10-Recomendaciones y Juicios

Hemos encontrado sólo un ensayo clínico de tipo “open label” que evaluó el uso de Ketamina asociado o no con benzodiacepinas frente a Haloperidol para el tratamiento del delirio o agitación en el contexto de la atención de emergencia en el ámbito pre-hospitalario. El resto de los estudios son de tipo observacional y son heterogéneos en cuanto a pacientes, intervenciones y desenlaces.

Es probable que la Ketamina sea más efectiva frente a Haloperidol para la resolución de la excitación psicomotriz o delirio en la emergencia, así como el tiempo de resolución del delirio se reduce aproximadamente a la mitad.

Asimismo, la Ketamina podría no asociarse con mayor mortalidad frente a Haloperidol, hallazgo sustentado en una baja certeza por imprecisión dado el escaso número de eventos.

Sin embargo, la Ketamina probablemente se asocie con mayor depresión respiratoria y necesidad de intubación frente al Haloperidol.

Por otra parte, el costo directo por paciente asociado del uso de ketamina es 20 veces superior al del Haloperidol, sin tener en cuenta la mayor probabilidad de intubación orotraqueal derivada de la depresión respiratoria asociada con el uso de ketamina así como tampoco la mayor efectividad, que podría reducir el uso de otros fármacos de rescate.

No existen meta-análisis en red que evalúen este uso frente al Haloperidol, así como tampoco estudios económicos que valoren el impacto en la costo-efectividad.

Tipo de decisión	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
Decisión	Se sugiere indicar Ketamina intramuscular como opción frente al tratamiento con Haloperidol en el caso de delirio/agitación grave en los servicios de emergencias (Recomendación CONDICIONAL sustentada en moderada certeza en los efectos de la intervención)				
Justificación	El panel priorizó la posibilidad de potencial beneficio por sobre la incertidumbre en los efectos de la intervención (moderada a baja certeza en la evidencia), los efectos adversos del tratamiento y la carga del tratamiento en términos de utilización de recursos necesarios para implementar la intervención.				
Subgrupos	<ul style="list-style-type: none"> • Agitación delirio grave • Paciente sin riesgo de depresión respiratoria • Falta de respuesta luego de 15 minutos con Haloperidol 10 mg/IM • No asociar otros depresores respiratorios (benzodiacepinas) • Precaución en enfermedad cardíaca (aumento de la frecuencia cardíaca y tensión arterial) 				
Implementación	Ketamina 5 mg/kg IM en dosis única				

Grado de recomendación	Resumen
¿Debería usarse Ketamina para el tratamiento de la agitación/delirio en el ámbito pre hospitalario/emergencias?	
Condicional a favor	Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○ a baja ⊕⊕○○

Bibliografía

Linder, L. M., Ross, C. A., & Weant, K. A. (2017). Ketamine for the Acute Management of Excited Delirium and Agitation in the Prehospital Setting. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 38(1), 139–151. doi:10.1002/phar.2060

Hayhurst, C. J., Farrin, E., & Hughes, C. G. (2018). The effect of ketamine on delirium and opioid-induced hyperalgesia in the Intensive Care Unit. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 37(6), 525–527. doi:10.1016/j.accpm.2018.11.001

Cole, J. B., Moore, J. C., Nystrom, P. C., Orozco, B. S., Stellpflug, S. J., Kornas, R. L., ... Ho, J. D. (2016). A prospective study of ketamine versus haloperidol for severe prehospital agitation. *Clinical Toxicology*, 54(7), 556–562. doi:10.1080/15563650.2016.1177652

GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación Original:
<http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>