



## Sinopsis de revisiones sistemáticas sobre el efecto clínico de la Ketamina en el paciente agitado

Synopsis of systematic reviews on the clinical effect of Ketamine in the agitated patient

Sinopse de revisões sistemáticas sobre o efeito clínico da Ketamina no paciente agitado

Marie Claire Berrouet-Mejía<sup>1,2\*</sup> [orcid.org/0000-0001-9292-7484](https://orcid.org/0000-0001-9292-7484)

Sebastián Moreno-Quimbay<sup>3</sup> [orcid.org/0000-0003-1448-4467](https://orcid.org/0000-0003-1448-4467)

Jaiberth Cardona<sup>4</sup> [orcid.org/0000-0002-7101-929X](https://orcid.org/0000-0002-7101-929X)

Alber Johnny Patiño-Ospina<sup>5</sup> [orcid.org/0000-0002-3231-9302](https://orcid.org/0000-0002-3231-9302)

1. Universidad CES. Medellín, Colombia.
2. Grupo de investigación clínica HGM – Universidad CES. Medellín, Colombia.
3. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.
4. Escuela de Microbiología - Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
5. Clínica Somer. Medellín, Colombia.

Recibido: Marzo 08 – 2021

Revisado: Agosto 17 - 2022

Aceptado: Enero 27 - 2023

Publicado: Abril 28 - 2023

**Citación:** Berrouet-Mejía MC, Moreno-Quimbay S, Cardona J, Patiño-Ospina AJ. Revisión de revisiones sistemáticas sobre el efecto clínico de la Ketamina en el paciente agitado. *Univ. Salud.* 2023;25(2):A7-A14. DOI: [10.22267/rus.232502.291](https://doi.org/10.22267/rus.232502.291)

### Resumen

**Introducción:** La literatura científica reporta estudios sobre la Ketamina, con alta heterogeneidad en los diseños, poblaciones, desenlaces y especialidades clínicas; sin embargo, no se encontró un documento que consolidara sistemáticamente la evidencia disponible y que oriente decisiones clínicas para el paciente agitado. **Objetivo:** Analizar la evidencia disponible en revisiones sistemáticas sobre el uso de Ketamina en paciente agitado. **Materiales y métodos:** Búsqueda sistemática en bases de datos multidisciplinarias. Se garantizó la exhaustividad del protocolo de búsqueda y selección de estudios, reproducibilidad y evaluación de la calidad metodológica según la herramienta *Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews-2*. Se realizó síntesis cualitativa de variables extraídas y estimación de proporciones con IC=95%. **Resultados:** Se tamizaron 134 estudios, 10 cumplieron los criterios del protocolo. Las revisiones sistemáticas incluyeron una población de 26.936 pacientes, la evidencia procede de dos series de caso, 7 estudios observacionales y 9 ensayos clínicos controlados. La Ketamina produce múltiples efectos adversos, algunos mayores a los causados por Midazolam. **Conclusión:** En algunos subgrupos se presentó alta proporción de efectos adversos respiratorios, neuropsiquiátricos y cardiovasculares, pero sin posibilidades de generalización a otros contextos. Es necesario mejorar la evidencia clínica y epidemiológica para la prescripción de Ketamina en el manejo de la agitación.

**Palabras clave:** Ketamina; agitación; revisión sistemática. (Fuente: DeCS, Bireme).

### Abstract

**Introduction:** The scientific literature about Ketamine use shows high heterogeneity in terms of design, populations, outcomes, and clinical specialties. Nevertheless, available evidence systematically consolidated to guide clinical decisions for anxious patients was not found. **Objective:** To analyze evidence available in systematic reviews about the use of Ketamine in anxious patients. **Materials and methods:** Systematic search in multidisciplinary databases. The “A measurement Tool to Assess Systematic Reviews-2” was used to guarantee comprehensiveness of the searching protocol and study selection, reproducibility, and analysis of the methodological quality. A quantitative synthesis of the extracted variables and proportion estimation with a 95% CI were performed. **Results:** 10 out of 134 screened studies met the protocol criteria. The systematic reviews included a population of 26,936 patients and the evidence comes mainly from two case series, 7 observational studies, and 9 controlled clinical trials. Ketamine has multiple adverse effects, some of them more critical than those caused by Midazolam. **Conclusion:** Some patient subgroups showed a high frequency of adverse effects such as respiratory, neuropsychiatric, and cardiovascular dysfunctions, but it was difficult to generalize them to other contexts. It is necessary to improve clinical and epidemiological evidence in order to prescribe Ketamine to manage anxiety.

**Keywords:** Ketamine; agitation; systematic reviews. (Source: DeCS, Bireme).

### Resumo

**Introdução:** A literatura científica relata estudos sobre *Ketamina*, com elevada heterogeneidade nos desenhos, populações, resultados e especialidades clínicas; no entanto, não foi encontrado nenhum documento que consolide sistematicamente as evidências disponíveis e que oriente às decisões clínicas para o paciente agitado. **Objetivo:** Analisar as evidências disponíveis em revisões sistemáticas sobre o uso da *Ketamina* em pacientes agitados e/ou agressivos. **Materiais e métodos:** Pesquisa sistemática em bases de dados multidisciplinares. A exaustividade do protocolo de pesquisa e seleção dos estudos, reprodutibilidade e avaliação da qualidade metodológica foram garantidos com a ferramenta *Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews-2*. Foi realizada uma síntese qualitativa das variáveis extraídas e estimativa de proporções com IC=95%. **Resultados:** 134 estudos foram selecionados, 10 preencheram os critérios do protocolo. As revisões sistemáticas incluíram uma população de 26.936 pacientes, a evidência vem de duas séries de casos, 7 estudos observacionais e 9 ensaios clínicos controlados. A *Ketamina* produz múltiplos efeitos adversos, alguns maiores que os causados pelo *Midazolam*. **Conclusão:** Em alguns subgrupos houve alta proporção de efeitos adversos respiratórios, neuropsiquiátricos e cardiovasculares, mas sem possibilidade de generalização para outros contextos. É necessário melhorar as evidências clínicas e epidemiológicas para a prescrição da *Ketamina* no manejo da agitação.

**Palavras chave:** Ketamina; agitação; revisão sistemática. (Fonte: DeCS, Bireme).

\*Autor de correspondencia

Marie Claire Berrouet- Mejía  
e-mail: [mberrouet@gmail.com](mailto:mberrouet@gmail.com)

## Introducción

La agitación es un síndrome comportamental causado por diferentes etiologías y presenta diversas manifestaciones clínicas como aumento de la actividad motora, irritabilidad, alteraciones autonómicas, un aumento de la impulsividad y de la reactividad a los estímulos. La agitación es una de las causas principales de autoagresión y heteroagresión con lesiones al personal hospitalario y sufrimiento físico y psicológico para los pacientes. No se conoce la fisiopatología exacta para la agitación psicomotora y la conducta agresiva, aunque las hipótesis más aceptadas en la actualidad mencionan un incremento en la actividad neuronal, así como una disminución en la actividad gabaérgica y serotoninérgica. Estas anomalías fisiopatológicas no se asocian con características clínicas específicas<sup>(1,2)</sup>.

A pesar de no disponer de datos epidemiológicos sobre su incidencia, según las cifras reportadas en el protocolo BETA (*Best Practices In Evaluation And Treatment of Agitation*) en los servicios de urgencias en Estados Unidos existen aproximadamente 1,7 millones de episodios de agitación anuales<sup>(1)</sup>. En España Casado Sánchez *et al.*<sup>(3)</sup>, reportaron en 2017, que las urgencias psiquiátricas tenían una incidencia de 6,2/1.000 habitantes/año, con un 46% correspondiente a pacientes agitados.

La Asociación Americana de Emergencias Psiquiátricas en el año 2010 creó el protocolo BETA para establecer guías de manejo seguro y efectivo para la atención de paciente con agitación en urgencias. En estas guías se hace especial énfasis a la contención verbal y manejo farmacológico con antipsicóticos y benzodiacepinas<sup>(1,2)</sup>. En tal sentido, en los últimos años la Ketamina se ha utilizado como alternativa de manejo en el paciente agitado, y autores como Sheik<sup>(4)</sup> y Ridell<sup>(5)</sup>, recomiendan su uso en agitación y dolor, además de su utilización como inductor anestésico.

La Ketamina es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato, con indicaciones para sedación, intubación y control del dolor<sup>(4,5)</sup>. Su uso en humanos se remonta casi a la década de 1970 cuando fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, ganando popularidad por su capacidad de analgesia y preservación de los reflejos de las vías respiratorias. Adicionalmente, la literatura reciente documenta sus efectos sedantes, antiinflamatorios y antidepresivos para muchas indicaciones no autorizadas<sup>(6)</sup>, y algunas revisiones narrativas que han abordado temas como la farmacología, indicaciones clínicas y efectos secundarios potenciales, sin embargo, este tipo de revisiones tiene bajo potencial para orientar decisiones clínicas<sup>(4,5)</sup>.

Las revisiones sistemáticas presentan varias ventajas a saber: valorar la efectividad y seguridad de una intervención en un escenario clínico real, resumir la evidencia disponible en estudios primarios con preguntas de investigación similares, identificar evidencia sólida o consistente para un determinado resultado, fundamentar hipótesis para estudios subsiguientes, cuantificar sesgos y generar el máximo nivel de evidencia científica<sup>(7,8)</sup>. En el caso de las revisiones sistemáticas disponibles para Ketamina se

presenta una gran heterogeneidad en aspectos como las indicaciones primarias, la dosis administrada, el escenario clínico o especialidades médicas en que se ha aplicado, la población estudiada, el reporte de efectos adversos, entre otros.

A partir de esta heterogeneidad se realizó esta investigación con el objetivo de analizar la evidencia disponible en revisiones sistemáticas sobre el uso de Ketamina en el paciente agitado, siguiendo el fundamento conceptual y operativo de las “*umbrella reviews*” (revisiones paraguas), en las cuales no se define *a priori* un desenlace, en su lugar, se hace una síntesis de las revisiones sistemáticas existentes en la literatura científica mundial sobre el mismo tema.

## Materiales y métodos

**Tipo de estudio:** Sinopsis de revisiones sistemáticas.

**Pregunta PICO** (Población Intervención Comparador Outcome-Desenlace)

**Población:** Pacientes atendidos en diferentes especialidades médicas prescripción de Ketamina por agitación, psicosis o similares.

**Intervención:** Uso de Ketamina en diferentes vías de administración, según el tipo de población evaluada.

**Comparador:** Los reportados en las revisiones sistemáticas analizadas; por ejemplo, placebo u otros medicamentos como Etomidato, tiopental, Midazolam, combinación de medicamentos (Ketamina/Propofol – Ketamina/Midazolam).

**Desenlace:** Los reportados en las revisiones sistemáticas analizadas; por ejemplo, control de la agitación y efectos adversos como agitación, apnea, bradicardia, delirium, hipotensión, necesidad de intubación, entre otros descritos en las revisiones analizadas.

**Protocolo de revisión según PRISMA** (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses por sus siglas en inglés*)<sup>(9)</sup>

**Identificación:** Se realizó una búsqueda exhaustiva de estudios publicados en *MedLine-PubMed*, *Science-Direct*, *SciELO*, *Cochrane Library* y *Google Scholar* con los términos *Ketamina AND Review AND Agitated*, mediante una “bola de nieve” se hallaron dos términos adicionales para la última palabra, *agitation* y *psychotic*. Con estos términos se realizaron tres estrategias de búsqueda, las cuales se aplicaron en inglés y español, dando lugar a un total de 45 estrategias diferentes

**Tamización:** Los estudios se tamizaron con la aplicación de tres criterios de inclusión, el primero era que el artículo incluyera los términos de búsqueda en título, resumen o palabras clave; el segundo que el tema central del estudio fuese sobre Ketamina y el tercero que fuese una revisión sistemática; con base en este último criterio se eliminaron las revisiones narrativas, los capítulos de libro y los estudios originales. Se eliminó duplicados, guardando todos los estudios en una fuente común.

**Elegibilidad:** En esta etapa se aplicaron tres criterios de exclusión, el primero eran las guías de práctica

clínica, con el segundo se excluyeron los consensos de expertos y con el tercero los textos incompletos y las citas de *Google scholar*.

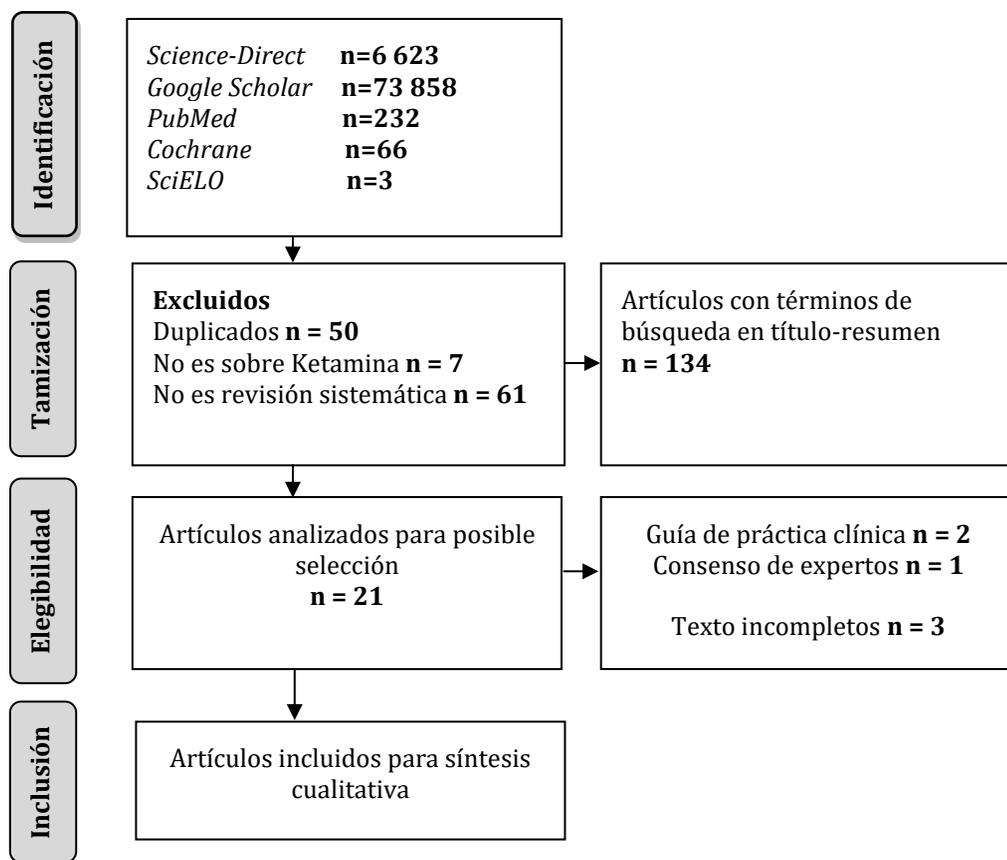
**Inclusión:** Los estudios que cumplieron las fases anteriores fueron incluidos en la sinopsis, mediante extracción de las siguientes variables: título, año de publicación, país, revista, objetivo central, número de estudios incluidos, número de pacientes, tipo de estudios sistematizados, características centrales de la población, intervención, comparador y desenlaces.

**Reproducibilidad y evaluación de la calidad metodológica:** Para garantizar la reproducibilidad del proceso de búsqueda y selección de los estudios, así como la extracción de las variables, tres investigadores aplicaron el protocolo de investigación de manera independiente; a priori se determinó que los desacuerdos se resolverían por consenso y en los que éste no se lograra se haría remisión al cuarto investigador. La calidad metodológica se realizó con la herramienta *Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews-2 (AMSTAR-2)*<sup>(10)</sup>.

**Análisis de la información.** Se realizó síntesis cualitativa de las variables extraídas mediante descripción con frecuencias absolutas y relativas. Se presentó la proporción de efectos adversos de la Ketamina con su intervalo de confianza del 95%. En un subgrupo de efectos adversos reportados para el uso de Ketamina y Midazolam, se hizo la estimación de la una medida combinada para el riesgo relativo, bajo un modelo de efectos aleatorios, evaluando heterogeneidad con la prueba Dersimonian y Laird's (estadístico Q) y el I2, el sesgo de publicación según la Prueba de Begg (Estadístico Z) y de Egger (Estadístico t), y el análisis de sensibilidad con el gráfico de influencias. Los análisis se ejecutaron en EPIDAT 3.1.

### Resultados

Con las 45 búsquedas se obtuvieron 80.782 textos que se redujeron a 134 con el filtro de título, resumen o palabras clave. Posterior a la eliminación de duplicados, se eliminaron 7 estudios que no analizaron el uso de Ketamina como evento central, 32 revisiones narrativas, 28 estudios clínico-epidemiológicos, un capítulo de libro, dos guías de práctica clínica, un consenso de expertos y tres textos incompletos (Figura 1).



**Figura 1.** Flujograma de búsqueda y selección de estudios

En las 10 revisiones sistemáticas analizadas, siete se realizaron por grupos de 7 Estados Unidos, una en Canadá, una en China y una en Reino Unido; principalmente en urgencias (n=5) y psiquiatría (n=3), con evidencia procedente de estudios de caso o series de caso (n=2), observacionales (n=7) y ensayos clínicos controlados (n=9), los cuales analizaron un total de 181 investigaciones originales con 26.936 pacientes (Tabla 1).

En la Tabla 1 se describen los componentes de la pregunta PICO para las revisiones analizadas,

destacándose la diversidad de poblaciones, servicios clínicos, dosis de Ketamina y comparadores; todas las revisiones presentaron una síntesis de la efectividad de la Ketamina para el control de la agitación sin un seguimiento adecuado, con una gran heterogeneidad en el reporte de seguridad (efectos adversos). Los estudios de Kim y McGirr<sup>(11,18)</sup> utilizaron una gran variedad de escalas para evaluar la efectividad de la Ketamina en un amplio rango de dosis que van desde 0,4mg/kg a 2mg/Kg; adicionalmente, se encontraron vías de administración diferente que no permiten una comparación entre estudios.

**Tabla 1.** Descripción de las revisiones sistemáticas analizadas

Autor Año	Contexto clínico	Nº estudios	Nº Sujetos	Tipos estudio	Población	Intervención	Comparador	Desenlace
McGirr <sup>(11)</sup> 2015	Psiquiatría (adultos)	5	182	ECC	Mayores de 18 con trastorno depresivo y TAB	Ketamina (0,4-2 mg/kg IV) como inducción para TECAR*	No reporta	Remisión de síntomas y efectos adversos
McCloud <sup>(12)</sup> 2015	Clínica mental	2	59	ECC	Adultos con depresión bipolar o unipolar severa	Ketamina 0,5 mg/kg IV	Placebo	Agitación y efectos adversos <sup>a</sup>
Bellolio <sup>(13)</sup> 2016	Urgencias (adultos)	55	9652	ECC y Cohortes retrospectivas	>18 con procedimiento con sedación en urgencias	Ketamina, Ketamina/Propofol, Midazolam, Midazolam/Opiode - Propofol (no describen dosis)	No reporta	Agitación y efectos adversos <sup>b</sup>
Bellolio <sup>(14)</sup> 2016	Urgencias (pediatría)	41	13876	ECC y Cohortes retrospectivas	<18 con procedimientos con sedación en urgencias	Ketamina, Etomidato, Ketamina/Midazolam/Opiode, Ketamina/Propofol/Midazolam, Óxido nitroso (no se diferencia vía de administración, dosis y/o personal que la ordena)	No reporta	Agitación y eventos adversos (vómito, hipoxia, apnea)
Jiaxiao <sup>(15)</sup> 2018	Urgencias	5	954	ECC y cohorte retrospectiva	<16 años con agitación en el servicio de urgencias	Ketamina (1 - 4 mg/kg IV) + atropina (0,01 - 0,02 mg/kg IV)	Ketamina (1-4 mg/kg IV)	Efectos adversos (náusea, vómito, desaturación, hipersalivación, RASH)
Mankowitz <sup>(16)</sup> 2018	Prehospitalario y urgencias (adultos)	18	650	Cohorte prospectiva y estudios de caso	Pacientes con agitación indiferenciada	Ketamina IV (0,94 mg/kg) o IM (4,9 mg/kg)	Haloperidol 10 mg o Benzodiazepina (sin describir dosis)	Eficacia para sedar y efectos adversos
Sullivan <sup>(17)</sup> 2019	Urgencias (pediatría)	13	570	ECC, transversales y cohortes retrospectivas	Adultos con agitación en ámbito prehospitalario y urgencias	Ketamina IV o IM (0,73 mg/kg a 11,7 mg/kg)	Midazolam 5mg o Haloperidol 2 mg	Eficacia en control de agitación - requerimiento de intubación
Kim <sup>(18)</sup> 2020	Psiquiatría (pediatría)	4	27	ECC, observacional prospectivo y caso	<19 con trastorno depresivo TAB refractario	Ketamina IV (0,5mg) o inhalada (3-5 mg cada 3 a 7 días)	No reporta	Remisión de síntomas
Beck <sup>(19)</sup> 2020	Psiquiatría (adultos)	36	725	ECC	>18 con esquizofrenia*	Ketamina a dosis subanestésica (sin especificar) bolo o infusión	Placebo	Presencia de síntomas psiquiátricos
Brian <sup>(20)</sup> 2020	UCI Sedación de paciente crítico	2	241	ECC y cohorte retrospectiva	Pacientes en intubación mecánica con esquema de sedoanalgesia	Ketamina 0,2, 0,3 y 0,6 mg/kg/h	Placebo	Incidencia de delirium en UCI

ECC: Ensayo clínico controlado. \*DSM IV / CIE - 10. <sup>a</sup> Ansiedad, constipación, ideas delirantes, diarrea, síntomas disociativos, mareo, xerostomía, alucinaciones, cefalea, hipo/hipertensión, insomnio, manía, náuseas/vómito, convulsiones, somnolencia, problemas urinarios, temblor. <sup>b</sup> Apnea, aspiración, bradicardia, bradipnea, hipotensión, hipoxia, intubación, laringoespasma, náuseas y vómitos.

La mayoría de las revisiones presentaron una calidad alta según los criterios de AMSTAR-2, siendo más baja la proporción de criterios cumplidos en los estudios de McGirr y Kim; de los ítems evaluados los que reportaron menor proporción de aplicación en los

estudios analizados fueron los relacionados con el reporte de la fuente de financiación y la evaluación del riesgo de sesgos en los estudios individuales (Figura 2).

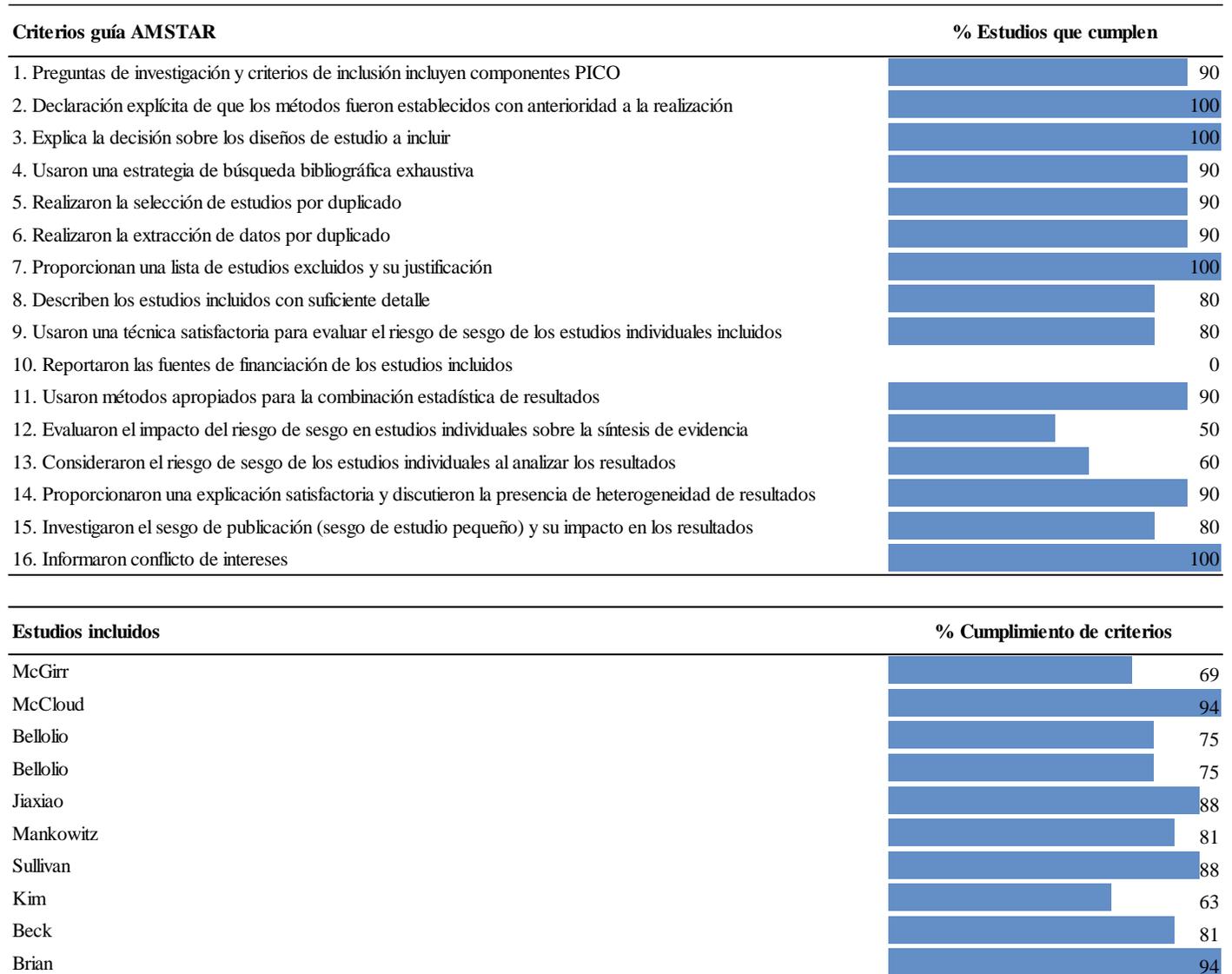
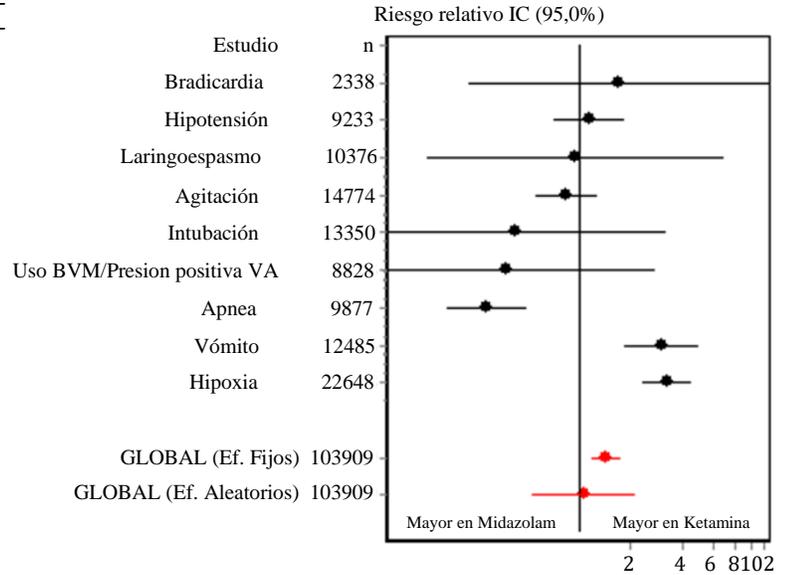


Figura 2. Evaluación de la calidad metodológica

El uso de Ketamina derivó en una gran cantidad de efectos adversos de tipo respiratorio,

neuropsiquiátrico y cardiovasculares, la confusión<sup>(16-19)</sup> (Figura 3).

Efectos adversos	Ketamina		
	N	%	IC 95%
Hipoxia	19.034	3,26	3,00-3,51
Agitación	13.909	2,36	2,10-2,61
Intubación	12.999	0,12	0,06-0,19
Vómito	11.624	5,68	5,25-6,10
Laringoespasmo	10.172	0,47	0,33-0,61
Apnea	9.479	1,12	0,90-1,33
Uso BVM/Presion positiva VA	8.760	0,57	0,41-0,73
Hipotensión	7.929	1,69	1,40-1,98
Aspiración	5.696	0,02	0,00-0,098
Bradicardia	2.152	0,93	0,50-1,36
Intubación Prehospitalario	1.092	34,89	32,02-37,76
Hipersalivación	381	20,73	16,53-24,94
Naúseas	189	11,64	6,80-16,48
Delirium	151	31,79	24,03-39,55
Hipertensión	65	21,54	10,78-32,30
Somnolencia	31	22,58	6,25-38,91
Confusión	22	63,64	41,26-86,01
Cefalea	14	21,43	4,66-50,80
Insomnio	14	64,29	35,14-87,24



**Figura 3.** Efectos adversos de la Ketamina y metanálisis para el riesgo relativo de los efectos adversos en Ketamina frente al Midazolam

En algunos estudios se realizó el reporte de seguridad (efectos adversos) de la Ketamina en comparación con otros medicamentos como el Midazolam (los estudios no aclaran la dosis usada), reportando que la frecuencia de reacciones adversas bradicardia, hipotensión, laringoespamo y agitación fue similar en ambos medicamentos; sin embargo, la intubación y BVM (Bolsa Válvula Mascarilla) fueron mayores en Midazolam, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La apnea fue mayor en el grupo tratado con Midazolam, mientras que la hipoxia y el vómito fueron estadísticamente mayores en el grupo tratado con Ketamina<sup>(16,17)</sup>.

Al sumar todos los eventos adversos, bajo un modelo de efectos aleatorios, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos medicamentos. En este meta análisis del riesgo relativo de efectos adversos en ambos medicamentos se halló heterogeneidad con la prueba de Dersimonian y Laird’s Estadístico  $Q=83,4$  ( $p<0,001$ ) e  $I^2=0,90$ ; no se presentó sesgo de publicación según la Prueba de Begg, Estadístico  $Z=0,54$  ( $p=0,591$ ) y la Prueba de Egger Estadístico  $t=-1,2$  ( $p=0,268$ ) y el análisis de sensibilidad evidenció que el riesgo relativo combinado (sumando todos los efectos adversos) no estuvo influenciado por un desenlace en particular.

### Discusión

La agitación es un síndrome clínico que se puede presentar en cualquier servicio de salud, es explicado por diferentes causas, y la necesidad de su manejo está dado por el riesgo de auto y heteroagresión, por lo tanto, el paciente agitado debe ser identificado y tratado rápidamente<sup>(21,22)</sup>. Para su manejo se han utilizado medidas conservadoras y farmacológicas como benzodicepinas y antipsicóticos<sup>(21,22)</sup>. Tradicionalmente, y como se evidencia en las 10 revisiones sistemáticas de esta sinopsis la Ketamina ha sido propuesta como un manejo alternativo para estos pacientes.

En esta sinopsis los principales servicios que utilizaron Ketamina fueron urgencias y clínicas de salud mental; lo cual guarda relación con el centro de este estudio cuyo criterio de inclusión principal fue el manejo de la agitación<sup>(13-16)</sup>. Vale destacar que las revisiones realizadas en centros de salud mental se diferenciaron por incluir sólo ECC,<sup>(11,12,19)</sup> con excepción del estudio en población pediátrica que también incluyó estudios de cohorte y de casos<sup>(18)</sup>, mientras que en los servicios de urgencias<sup>(13-17)</sup> y el único en Unidad de Cuidados Intensivos(UCI)<sup>(20)</sup>, las revisiones mezclaron evidencia procedente de ECC y estudios observacionales. Esto demuestra la

complejidad de la toma de decisiones clínicas en el marco de la medicina basada en la evidencia, dado el nivel diferencial de estudios epidemiológicos que son factibles para cada especialidad; por ejemplo, en esta sinopsis se demuestra la importancia de la investigación observacional en contextos de urgencias donde resulta complejo aumentar el nivel de seguridad con ECC.

Dentro de la búsqueda sistemática realizada, no se encontró ninguna otra investigación cuyo objetivo central fuera analizar los resultados de otras revisiones sistemáticas sobre la pregunta clínica particular. Por lo tanto, se considera esta sinopsis como novedosa y por lo tanto no es posible compararla con otras investigaciones en el momento<sup>(11-19)</sup>.

La mayoría de estudios incluidos se realizaron en pacientes con agitación que requirieron de medidas farmacológicas para su control; sin embargo, no se especifica el tipo, la etiología o duración de ésta, por ello las revisiones disponibles en este campo incluyen enfermedades psiquiátricas crónicas con síntomas de agitación, que podrían ser de manejo ambulatorio; mientras que otro resume la evidencia para pacientes que requirieron Ketamina en el servicio de urgencias o en la UCI. Esto pone de manifiesto varias consideraciones importantes; como el diagnóstico de la agitación y la necesidad de identificar su etiología; segundo, las falencias en los estudios originales sobre eficacia y seguridad de la Ketamina en los cuales no se reportan características sociodemográficas, clínicas, antecedentes personales, entre otros aspectos importantes de los pacientes tratados, para mejorar su manejo; tercero, la complejidad de gradar la evidencia, analizar efectividad y seguridad por subgrupos y subsecuentemente, mejorar la calidad de las recomendaciones para el uso de la Ketamina<sup>(11,17,19)</sup>.

Los estudios analizados, muestran la eficacia de la Ketamina para el manejo de la agitación y para lograr una adecuada sedación, pero tal hallazgo es limitado por la heterogeneidad previamente expuesta sobre su administración (alta variación en dosis, vía de administración, etc). Además, cuando se evalúan aspectos como la seguridad y se compara la Ketamina frente otras opciones de manejo como el Midazolam, se encuentra que la Ketamina se asocia a una mayor frecuencia de eventos adversos como el vómito y la hipoxia, y de manera general, ambos medicamentos presentan una incidencia similar de efectos adversos;

lo que discrepa de lo planteado por otros autores que justifican el uso de la Ketamina en el paciente agitado por su mayor seguridad (menor proporción de eventos adversos)<sup>(4,5,16,17)</sup>.

Entre las limitaciones de esta sinopsis se destacan las existentes en las investigaciones analizadas, en las cuales no se describen de manera exhaustiva aspectos clave relacionados con las características de las poblaciones, intervenciones y comparadores estudiados, así como la ausencia de análisis de seguridad en el mediano y largo plazo; esto podría subsanarse con una aplicación más exigente de los criterios de la actual revisión, pero llevaría a excluir la mayoría de revisiones analizadas, sin permitir conocer el panorama general expuesto en esta sinopsis, como eje para mejorar la investigación en este campo y la calidad de las recomendaciones clínicas.

Adicionalmente, se destaca que las revisiones sistemáticas incluídas presentaron heterogeneidad en cuanto al escenario clínico de uso, y por lo tanto de los desenlaces clínicos que se estudiaron en cada uno. Sólo cuatro revisiones sistemáticas y metanálisis evaluaron netamente el efecto clínico de manera exhaustiva en el paciente agitado (ejemplo, control de los síntomas y efectos adversos. Esto supone un reto en el análisis final de los datos por la posibilidad de sesgos de información adicional; sin embargo, la sinopsis tuvo como objetivo analizar el efecto clínico general de la Ketamina en la agitación sin realizar distinción específica entre la etiología causal de esta, por lo que se optó por incluir mayor proporción de información posible adecuada para poder permitir un análisis más amplio y exploratorio de la situación<sup>(5,11-16)</sup>.

En coherencia con estas limitaciones y entendiendo que la agitación se puede presentar en todos los grupos de edad y las causas son múltiples, la prescripción de la Ketamina en estos pacientes debería incluir el análisis de otros medicamentos como benzodiacepinas, la etiología de la agitación, las comorbilidades y en general, la individualización de los riesgos y beneficios antes de recurrir a este medicamento<sup>(21)</sup>.

## Conclusiones

Se encontró una gran diversidad de temas y diseños en las revisiones sistemáticas, en algunos subgrupos se mostró una alta proporción de efectos adversos

respiratorios, neuropsiquiátricos y cardiovasculares de la Ketamina, pero sin posibilidades de generalización a otros contextos. Se demuestra la necesidad de mejorar la evidencia clínica y epidemiológica que respalda la prescripción de Ketamina para el manejo de la agitación.

**Conflicto de intereses:** Ninguno declarado por los autores.

## Referencias

- Holloman G, Zeller S. Overview of Project BETA: Best Practices in Evaluation and Treatment of Agitation. *West J Emerg Med* [Internet]. 2012;13(1):1-2. DOI: 10.5811/westjem.2011.9.6865
- Wilson M, Pepper D, Currier G, Holloman G, Feifel D. The Psychopharmacology of Agitation: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychopharmacology Workgroup. *West J Emerg Med* [Internet]. 2012;13(1):26-34. DOI: 10.5811/westjem.2011.9.6866
- Casado Flórez IC, Sánchez Santos LS, Rodríguez Calzada RR, Rico-Villademoros F, Roset Arissó PR, Corral Torres EC. Incidencia y variabilidad de manejo de la agitación aguda en los servicios de emergencias médicas. *Emergencias* [Internet]. 2017;29(4):253-256. Disponible en: <https://medes.com/publication/123769>
- Sheikh S, Hendry P. The Expanding Role of Ketamine in the Emergency Department. *Drugs*. 2018;78(7):727-735. DOI: 10.1007/s40265-018-0904-8 [Internet]
- Riddell J, Tran A, Bengiamin R, Hendey GW, Armenian P. Ketamine as a first-line treatment for severely agitated emergency department patients. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2017;35(7):1000-1004. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.02.026
- Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2016 Nov 29 [cited 2020 Oct 26];10:612. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2016.00612/full>
- MacEntee MI. A typology of systematic reviews for synthesising evidence on health care. *Gerodontology* [Internet]. 2019;36(4):303-312. DOI: 10.1111/ger.12439
- Baird R. Systematic reviews and meta-analytic techniques. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2018;27(6):338-344. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2018.10.009
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2009;62(10):1006-1012. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017;358:j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008
- McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Neufeld NH, Chan PY, Yatham LN, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: Efficacy and tolerability. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2015;62:23-30. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.01.003
- McCloud TL, Caddy C, Jochim J, Rendell JM, Diamond PR, Shuttleworth C, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in bipolar disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Sep 29;(9):CD011611. DOI: 10.1002/14651858.CD011611.pub2
- Bellolio MF, Gilani WI, Barrionuevo P, Murad MH, Erwin PJ, Anderson JR, et al. Incidence of Adverse Events in Adults Undergoing Procedural Sedation in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2016 Feb;23(2):119-134. DOI: 10.1111/acem.12875
- Bellolio MF, Puls HA, Anderson JL, Gilani WI, Murad MH, Barrionuevo P, et al. Incidence of adverse events in paediatric procedural sedation in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2016;6(6):e011384. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011384
- Shi J, Li A, Wei Z, Liu Y, Xing C, Shi H, et al. Ketamine versus ketamine plus atropine for pediatric sedation: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2018;36(7):1280-1286. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.04.010
- Mankowitz SL, Regenber P, Kaldan J, Cole JB. Ketamine for Rapid Sedation of Agitated Patients in the Prehospital and Emergency Department Settings: A Systematic Review and Proportional Meta-Analysis. *J Emerg Med* [Internet]. 2018;55(5):670-681. DOI: 10.1016/j.jemermed.2018.07.017
- Sullivan N, Chen C, Siegel R, Ma Y, Pourmand A, Montano N, et al. Ketamine for emergency sedation of agitated patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020;38(3):655-661. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.11.007
- Kim S, Rush BS, Rice TR. A systematic review of therapeutic ketamine use in children and adolescents with treatment-resistant mood disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2021 Oct;30(10):1485-1501. DOI: 10.1007/s00787-020-01542-3
- Beck K, Hindley G, Borgan F, Ginestet C, McCutcheon R, Brugger S, et al. Association of Ketamine With Psychiatric Symptoms and Implications for Its Therapeutic Use and for Understanding Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020;3(5):e204693. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.4693
- Manasco AT, Stephens RJ, Yaeger LH, Roberts BW, Fuller BM. Ketamine sedation in mechanically ventilated patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* [Internet]. 2020;56:80-88. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.12.004
- Gerson R, Malas N, Mroczkowski MM. Crisis in the Emergency Department: The Evaluation and Management of Acute Agitation in Children and Adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2018 Jul;27(3):367-386. DOI: 10.1016/j.chc.2018.02.002
- Gerson R, Malas N, Feuer V, Silver GH, Prasad R, Mroczkowski MM. Best Practices for Evaluation and Treatment of Agitated Children and Adolescents (BETA) in the Emergency Department: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry. *West J Emerg Med* [Internet]. 2019 Mar;20(2):409-418. DOI: 10.5811/westjem.2019.1.41344