



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Efedrina para obtener condiciones de intubación excelentes durante la laringoscopia directa en adultos: Revisión sistemática y meta-análisis de experimentos controlados aleatorizados

David A Rincón Valenzuela

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas

Bogotá DC, Colombia

2013

Efedrina para obtener condiciones de intubación excelentes durante la laringoscopia directa en adultos: Revisión sistemática y meta-análisis de experimentos controlados aleatorizados

David A Rincón Valenzuela

Tesis presentada como requisito para optar al título de:

Magister en Epidemiología Clínica

Director

Javier Eslava Schmalbach, MD, MSc, PhD

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas

Bogotá DC, Colombia

2013

“No creas en lo que has oído. No creas en la tradición porque provenga de muchas generaciones. No creas en nada de lo que se haya hablado muchas veces. No creas en algo porque haya sido escrito por algún viejo sabio. No creas en las conjeturas. No creas en la autoridad, en los maestros o en los ancianos. Cuando hayas observado y analizado detenidamente una cosa, que este de acuerdo con la razón y beneficie a uno y a todos, entonces acéptala y vive conforme con ella”

Buda (563-483 AC)

Agradecimientos

A Karen Hovhannisyán (coordinador de búsqueda de experimentos del Cochrane Anaesthesia Review Group - CARG) por la asesoría prestada en el diseño de las estrategias de búsqueda en bases electrónicas.

A Stephan Kettner (editor de contenido del CARG), Jeffrey Man y Malcolm G Booth (revisores pares del CARG) por su colaboración y su asesoría editorial durante la preparación del protocolo de esta revisión sistemática.

Resumen

ANTECEDENTES: El establecimiento del bloqueo neuromuscular determina el tiempo entre la inducción anestésica y la intubación traqueal, y es parcialmente influenciado por el flujo sanguíneo muscular y el gasto cardiaco. La efedrina puede aumentar el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo muscular. El objetivo es evaluar la efectividad y la seguridad de la efedrina para obtener condiciones de intubación excelentes durante la laringoscopia directa.

MÉTODOS: Fueron incluidos experimentos controlados aleatorizados en pacientes sometidos a intubación traqueal con laringoscopia directa. Se comparó la efedrina contra placebo o no intervención. Se realizaron búsquedas en bases de datos (MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, LILACS, ISI, CINAHL y mRCT), en bola de nieve y en fuentes de literatura gris.

RESULTADOS: Se incluyeron 25 estudios (2.029 pacientes). Seis fueron considerados de riesgo de sesgo bajo. La inconsistencia fue considerable ($I^2 > 50\%$). La efedrina podría aumentar la probabilidad de condiciones de intubación excelentes (odds ratio [OR] 5,32; intervalo de confianza [IC] 95%, 3,20 a 8,85) y de condiciones de intubación aceptables. También podría disminuir el tiempo de intubación y dolor a la inyección. No se observaron diferencias en taquicardia, hipertensión y arritmias entre los grupos.

CONCLUSIONES: El uso de efedrina podría ser útil para aumentar la probabilidad de condiciones de intubación excelentes. Sin embargo, la inconsistencia entre estudios no hace posible recomendar el uso rutinario de esta intervención. Estudios adicionales con riesgo de sesgo bajo se requieren para evaluar este tema.

PALABRAS CLAVE:

- Anestesia
- Intubación, Intratraqueal
- Efedrina
- Placebos
- Bloqueadores neuromuscular
- Meta-Análisis [Tipo de Publicación]

Abstract

BACKGROUND: The onset of neuromuscular blockade usually determines the period from anesthetic induction to tracheal intubation, and is partially determined by muscle blood flow and cardiac output. Ephedrine can increase cardiac output and muscle blood flow. The aim of this study is to assess the effectiveness and safety of ephedrine to obtain excellent intubating conditions during direct laryngoscopy in adults

METHODS: The review included randomized controlled trials conducted in patients requiring tracheal intubation with direct laryngoscopy. The intervention studied was ephedrine compared with placebo or no intervention. After conducting database searches (MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, LILACS, ISI, CINAHL and mRCT), additional snowballing and grey literature searches were done.

RESULTS: Were included 25 studies (2.029 patients). Six were considered to have a low risk of bias. The inconsistency between studies was considerable ($I^2 > 50$). Ephedrine could increase the likelihood of excellent intubating conditions (risk ratio [OR] 5.32; 95% confidence interval [CI], 3.20 a 8.85) and acceptable intubating conditions. Also could decrease the time of tube placement, and pain at injection. No differences were observed between groups in tachycardia, hypertension and arrhythmias.

CONCLUSIONS: The use of ephedrine could be useful to increase the likelihood of excellent intubation conditions. However, the presence of inconsistency does not make possible to recommend the routine use of this intervention. Additional studies with low risk of bias are required to address this issue

KEYWORDS:

- Anesthesia
- Intubation, Intratracheal
- Ephedrine
- Placebos
- Neuromuscular Blocking Agents
- Meta-Analysis [Publication Type]

Contenido

Resumen	IX
Lista de figuras	XVII
Lista de tablas.....	XIX
Lista de abreviaturas	XXI
Introducción.....	23
1. Planteamiento del problema	25
1.1 Descripción de la condición	25
1.2 Descripción de la intervención	26
1.3 Funcionamiento de la intervención	26
1.4 Justificación	27
2. Objetivos	29
2.1 Objetivo principal.....	29
2.2 Objetivos específicos.....	29
3. Métodos	31
3.1 Criterios de elegibilidad.....	31
3.1.1 Tipo de estudios.....	31
3.1.2 Tipo de participantes y escenarios clínicos	31
3.1.3 Tipo de intervenciones.....	31
3.1.4 Tipo de desenlaces	32
3.2 Identificación de los estudios	32
3.2.1 Búsquedas electrónicas en bases de datos.....	32
3.2.2 Búsqueda de otras fuentes.....	33
3.3 Recolección y análisis de datos.....	34
3.3.1 Identificación y selección de estudios.....	34
3.3.2 Extracción y manejo de datos	34
3.3.3 Evaluación de riesgo de sesgo en los estudios incluidos.....	35
3.3.4 Medida del efecto del tratamiento	35
3.3.5 Unidad de análisis.....	36
3.3.6 Manejo de datos perdidos.....	36

3.3.7	Evaluación de la heterogeneidad.....	36
3.3.8	Evaluación del sesgo de reporte.....	37
3.3.9	Síntesis de datos.....	37
3.3.10	Análisis de subgrupos.....	37
3.3.11	Análisis de sensibilidad.....	38
3.4	Otras consideraciones.....	38
3.4.1	Consideraciones éticas.....	38
3.4.2	Propiedad intelectual.....	38
4.	Resultados.....	41
4.1	Evaluación de la heterogeneidad.....	46
4.2	Evaluación del gráfico de embudo.....	46
4.3	Desenlace primario.....	47
4.4	Desenlaces secundarios.....	48
4.4.1	Condiciones de intubación clínicamente aceptables.....	48
4.4.2	Número de laringoscopias hasta la intubación.....	49
4.4.3	Tiempo hasta la confirmación de la intubación.....	49
4.4.4	Taquicardia después de la intubación.....	50
4.4.5	Hipertensión arterial después de la intubación.....	50
4.4.6	Arritmias después de la intubación.....	51
4.4.7	Incomodidad del paciente (dolor a la inyección).....	51
4.5	Análisis de subgrupos.....	52
4.5.1	Agente BNM usado en la inducción.....	52
4.5.2	Uso de cebado con BNM.....	53
4.5.3	Latencia de la efedrina durante la inducción.....	54
4.5.4	Modelo de inducción farmacológica.....	55
4.5.5	Dosis de efedrina.....	56
4.6	Análisis de sensibilidad.....	56
4.6.1	Influencia del riesgo de sesgo.....	56
4.6.2	Análisis de sensibilidad planteados <i>a posteriori</i>	57
5.	Discusión.....	59
6.	Conclusiones.....	63
A.	Anexo: Protocolo de la revisión sistemática.....	65
B.	Anexo: Desenlaces estudiados.....	79
C.	Anexo: Estrategias de búsqueda en bases de datos electrónicas.....	81
D.	Anexo: Características de los estudios incluidos.....	83
E.	Anexo: Tabla de resumen de hallazgos (SoF table).....	109
F.	Anexo: Gráficos de bosque del análisis de sensibilidad sobre la influencia del riesgo de sesgo en el desenlace primario.....	111
	Bibliografía.....	115

Lista de figuras

Figura 4-1: Flujo de la información (gráfico PRISMA)	42
Figura 4-2: Resumen del riesgo de sesgo en los estudios incluidos	45
Figura 4-3: Gráfico de riesgo de sesgo	46
Figura 4-4: Gráfico de embudo sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación excelentes.....	47
Figura 4-5: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación excelentes.....	48
Figura 4-6: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación clínicamente aceptables.....	49
Figura 4-7: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre el tiempo hasta la confirmación de la intubación (en segundos).....	49
Figura 4-8: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre el riesgo de taquicardia después de la intubación	50
Figura 4-9: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre el riesgo de hipertensión arterial después de la intubación.....	51
Figura 4-10: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre el riesgo de arritmias después de la intubación.....	51
Figura 4-11: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre el riesgo de incomodidad del paciente (dolor a la inyección).....	52
Figura 4-12: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación excelentes (análisis de subgrupos según el BNM usado en la inducción).....	53
Figura 4-13: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación excelentes (análisis de subgrupos según el uso de cebado con BNM)	54

Figura 4-14: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación excelentes (análisis de subgrupos según a la latencia de la efedrina) 55

Figura 4-15: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación excelentes (análisis de subgrupos según el modelo de inducción farmacológica) 56

Lista de tablas

Tabla 4-1: Características principales de los estudios incluidos.....	43
Tabla 4-2: Estudios excluidos	44
Tabla 4-3: Análisis de sensibilidad de la influencia del riesgo de sesgo	57

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>BNM</i>	Bloqueador neuromuscular
<i>Chi²</i>	Estadístico Chi cuadrado
<i>DM</i>	Diferencia de medias (en inglés, mean difference)
<i>DR</i>	Diferencia de riesgos (en inglés, risk difference)
<i>I²</i>	Estadístico I cuadrado
<i>IC</i>	Intervalo de confianza
<i>IT</i>	Intubación traqueal
<i>NNT</i>	Número necesario a tratar (en inglés, number need to treat)
<i>OR</i>	Razón de razones (del inglés, odds ratio)
<i>RR</i>	Razón de riesgos o riesgo relativo (en inglés, risk ratio)
<i>SoF</i>	Resumen de hallazgos (del inglés, summary of findings)

Introducción

La intubación traqueal (IT) es la piedra angular del manejo invasivo de la vía aérea en anestesia general, sala de emergencias y cuidados intensivos ¹. Aunque se han descrito varias técnicas para realizar la IT, como la fibrolaringoscopia, máscara laríngea Fast-track, entre otras, no cabe duda que la laringoscopia directa es la técnica más usada, versátil y rápida ¹. La IT con laringoscopia directa se realiza generalmente después de una inducción farmacológica, que consiste en administrar uno o varios medicamentos con el fin de mejorar las condiciones de intubación y la seguridad del paciente ^{2,3}. Los grupos farmacológicos que se usan con mayor frecuencia son: opioides (remifentanilo, fentanilo, etc.), anestésicos generales (tiopental, propofol, etomidato, midazolam, ketamina, etc), bloqueadores neuromusculares (succinilcolina, rocuronio, vecuronio, cisatracurio, pancuronio, etc.) y medicamentos para control hemodinámico (atropina, efedrina, esmolol, lidocaína, etc.) ³.

Se ha usado la IT sin bloqueadores neuromusculares (BNM), especialmente cuando los efectos de estos últimos no son deseables o hay contraindicaciones para su uso ⁴. Sin embargo, el uso de BNM para la IT en adultos, mejora las condiciones de intubación, disminuye el riesgo de lesiones laríngeas y de dolor en la vía aérea superior ^{5,6}.

La IT con laringoscopia directa puede ser un procedimiento electivo, urgente o de emergencia. En urgencias y emergencias, el tiempo entre la inducción farmacológica de la inconciencia y la IT debe ser corto con el fin de prevenir complicaciones potencialmente letales como la hipoxemia y la aspiración pulmonar⁷. Por esta razón se han propuesto algunas combinaciones específicas de medicamentos, constituyendo diferentes modelos de inducción farmacológica⁸. En estos modelos la diferencia esencial es el tiempo que

transcurre entre la inducción y el establecimiento de las condiciones de intubación (latencia). Desafortunadamente, el uso de estas técnicas alternativas puede causar efectos adversos, como debilidad muscular antes de la intubación, visión borrosa, dificultad respiratoria, pérdida de reflejos protectores de la vía aérea ⁹, aspiración pulmonar antes de la inducción ¹⁰ y aumento de la duración del bloqueo neuromuscular ¹¹.

1. Planteamiento del problema

1.1 Descripción de la condición

Las condiciones inadecuadas de intubación se encuentran cuando se presenta por lo menos una de las siguientes características durante la laringoscopia directa: mandíbula con pobre relajación, resistencia activa a la inserción del laringoscopio, cuerdas vocales cerradas, más de dos contracciones diafragmáticas o movimiento corporal por más de cinco segundos después de la inserción del tubo traqueal ¹².

En la literatura biomédica se han descrito varias escalas para evaluar cada uno de los aspectos relacionados con la dificultad para intubar ¹²⁻¹⁴. Estas escalas evalúan aspectos como: relajación de la mandíbula, relajación de las cuerdas vocales y respuesta a la laringoscopia e intubación, calificando cada aspecto por separado. Después de la evaluación inicial, los resultados de cada ítem se agrupan mediante criterios objetivos y se clasifican las condiciones de intubación en una escala ordinal como: condiciones de intubación excelentes, buenas y pobres. Las condiciones de intubación excelentes y buenas se agrupan como condiciones clínicamente aceptables con el fin de evaluar intervenciones con criterios menos severos ¹². Desde su publicación la escala GCRP se considera el estándar para la evaluación de las condiciones de intubación en investigación clínica ¹².

Se ha estimado que con técnicas farmacológicas estándar se logran condiciones de intubación excelentes en aproximadamente 40% de las IT, y condiciones buenas en una proporción similar. Por lo tanto cerca del 20% de las IT se realizan con condiciones clínicamente inaceptables ¹⁵. Un bloqueo neuromuscular incompleto produce condiciones inadecuadas de intubación ¹⁶, incluso en casos de pacientes con características anatómicas favorables para la laringoscopia ¹⁷.

En pacientes sometidos a una intubación traqueal, el tiempo entre la inducción farmacológica y el establecimiento de las condiciones excelentes de intubación (latencia) es crítico, dado que la desaturación arterial de oxígeno puede ocurrir de manera temprana ¹⁸. Por otra parte las condiciones inadecuadas de intubación se puede asociar a complicaciones severas como la aspiración pulmonar, y por este medio producir morbilidad significativa y mortalidad asociada a la anestesia ¹⁹. Acortar el tiempo para la obtención de condiciones excelentes de intubación podría ser una medida importante para prevenir complicaciones durante la IT.

1.2 Descripción de la intervención

La efedrina se usa con frecuencia para prevenir y tratar la hipotensión producida por la inducción de la anestesia ²⁰. La efedrina es un fármaco adrenérgico no catecolamínico. Sus efectos cardiovasculares son similares a los de la epinefrina. Produce vasoconstricción venosa y arterial, aumenta la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, contractilidad y gasto cardíaco ²¹. También tiene un efecto broncodilatador ²². Sin embargo, la efedrina es menos potente y tiene una duración de acción más prolongada por su estructura no catecolamínica ²³. La mayoría de sus efectos agonistas son indirectos debidos a estimulación central, liberación postsináptica periférica de norepinefrina e inhibición de la re-captación de norepinefrina ²⁴.

1.3 Funcionamiento de la intervención

La latencia (tiempo entre la inducción farmacológica y el establecimiento de las condiciones de intubación) esta determinada por el inicio de acción farmacológica del BNM. Sin embargo, la latencia no solo depende de los medicamentos usados o su combinación, sino también de la concentración efectiva del fármaco en el sitio de acción (músculo esquelético o cerebro). A su vez, esta situación está influenciada por factores tales como la dosis y potencia del medicamento y condiciones hemodinámicas del paciente, especialmente el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo regional del sitio de acción. Se ha

propuesto que las diferencias observadas en la latencia de los BNM en varios grupos de edad puede atribuirse a diferencias en el gasto cardiaco ²⁵⁻²⁷.

Se ha demostrado que la modificación del gasto cardiaco (y posiblemente del flujo sanguíneo muscular) puede afectar el inicio de acción de los BNM ^{28,29}. El aumento del gasto cardiaco producido por la efedrina puede disminuir la latencia de los BNM, y así mejorar las condiciones de intubación. Se ha demostrado que el uso de efedrina durante la inducción farmacológica de la inconciencia reduce la variabilidad de la latencia del rocuronio ³⁰.

1.4 Justificación

Las revisiones sistemáticas son una estrategia de investigación secundaria útil para integrar toda la evidencia que se acoge a criterios de elegibilidad definidos *a priori* con el fin de abordar críticamente una pregunta específica de investigación. Por esta razón, las revisiones sistemáticas minimizan el riesgo de sesgos mediante el uso de métodos sistemáticos explícitos ³¹.

La efedrina podría ser útil para aumentar la frecuencia de condiciones excelentes de intubación durante la laringoscopia directa en adultos mediante el mecanismo de aumento del gasto cardiaco. Sin embargo, sobre el tema solo se han publicado estudios primarios, y no se conocen revisiones sistemáticas hayan abordado este tema.

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

Evaluar la efectividad y la seguridad de la efedrina comparada con un control (placebo o no intervención) para obtener condiciones de intubación excelentes durante la laringoscopia directa en adultos.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar el efecto de la efedrina sobre las condiciones de intubación clínicamente aceptables, número de intentos de intubación y duración de la laringoscopia.
- Evaluar la seguridad del uso de efedrina dada por el riesgo de taquicardia, hipertensión y arritmias después de la intubación.
- Determinar el efecto de la efedrina sobre la incomodidad (dolor) del paciente por la inyección de los fármacos durante la inducción.
- Identificar los posibles aspectos clínicos que puede influenciar el efecto de la efedrina sobre la presencia de condiciones de intubación excelentes durante la laringoscopia directa en adultos.
- Explorar los posibles aspectos metodológicos de los estudios que pueden influenciar el estimador del efecto de la efedrina sobre la presencia de condiciones de intubación excelentes durante la laringoscopia directa en adultos.

3. Métodos

Esta revisión sistemática siguió la metodología propuesta por la Colaboración Cochrane ³¹ y las recomendaciones de la declaración PRISMA ³². Se encuentra inscrita ante el Cochrane Anaesthesia Review Group (CARG) desde el 4 de mayo de 2009 y su protocolo fue publicado en *Cochrane Database of Systematic Reviews* en el tercer número de 2012 (ver anexo A).

3.1 Criterios de elegibilidad

3.1.1 Tipo de estudios

Se incluirán exclusivamente experimentos controlados aleatorizados.

3.1.2 Tipo de participantes y escenarios clínicos

Se incluyeron estudios realizados en pacientes adultos (según la definición de cada estudio) que hayan requerido IT por vía oral mediante laringoscopia directa, por cualquier indicación (anestesia general, falla respiratoria en la Unidad de Cuidados Intensivos o en la sala de urgencias, según los criterios definidos en cada estudio). Se excluyeron estudios en los que se realizó la IT sin BNM o con pacientes despiertos.

3.1.3 Tipo de intervenciones

Se definió como intervención experimental la efedrina durante la inducción farmacológica. Esta se comparó con la intervención control (placebo o ninguna intervención). No se realizaron comparaciones contra otras intervenciones activas, ni entre diferentes dosis de efedrina.

3.1.4 Tipo de desenlaces

Desenlace primario

- Condiciones de intubación excelentes

Desenlaces secundarios

- Condiciones de intubación clínicamente aceptables
- Número de laringoscopias hasta la intubación
- Tiempo hasta la confirmación de la intubación
- Taquicardia después de la intubación
- Hipertensión arterial después de la intubación
- Arritmias después de la intubación
- Incomodidad del paciente (dolor a la inyección)

Todos los desenlaces se evaluaron según la definición usada en cada estudio. Un resumen de los desenlaces evaluados se encuentra en el anexo B.

3.2 Identificación de los estudios

3.2.1 Búsquedas electrónicas en bases de datos

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE (Ovid SP, desde 1966 al presente)
- CENTRAL (The Cochrane Library, número actual)
- EMBASE (Ovid SP, desde 1988 al presente)
- LILACS (interface BIREME, desde 1982 al presente)
- ISI (Inter-Services Intelligence) Web of Science
- CINAHL (EBSCOhost, desde 1988 al presente)
- mRCT (metaRegister of Controlled Trials)

Se usaron estrategias específicas para cada base de datos, desarrolladas a partir de la estrategia diseñada para MEDLINE. Las estrategias de búsqueda usadas se encuentran en el anexo C.

3.2.2 Búsqueda de otras fuentes

Se usó una estrategia de búsqueda en “bola de nieve” (en inglés, snowballing). Se hizo una búsqueda manual en la lista de referencias de las publicaciones relevantes para identificar estudios adicionales en artículos, memorias de congresos (conference proceedings), y resúmenes (abstracts). A partir de las publicaciones relevantes se usó la función “related articles” de PubMed y “citing articles” en ISI Web of Science.

También se realizaron búsquedas en fuentes de literatura gris:

- Clinical Medicine Netprints Collection Index to Theses Canada Portal Networked Digital Library of Theses and Dissertations
- New York Academy of Science Grey Source
- Australian Digital Thesis Program Proquest
- Digital Theses ISTP on Web of Science British Library INSIDE (www.bl.uk/insideSIGLE)
- www.nhmrc.gov.au/nics/asp/index.asp
- http://opensigle.inist.fr
- www.nyam.org/library/pages/grey_literature_report
- www.inist.fr
- www.science.gov
- www.scirus.com

Finalmente se contactaron a los autores de las publicaciones relevantes y a compañías farmacéuticas relevantes con el fin de identificar estudios adicionales publicados y no publicados. No se usaron restricciones de lenguaje ni de fecha de publicación.

3.3 Recolección y análisis de datos

3.3.1 Identificación y selección de estudios

El maestrante hizo una identificación de los títulos y los resúmenes encontrados en las búsquedas electrónica, estudios en curso, “snowballing”, literatura gris, contacto con expertos y con la industria. Cada título y resumen se clasificó como relevante o irrelevante. Se obtuvieron los textos completos de los artículos sido clasificados como relevantes.

Posteriormente dos autores (el maestrante y el director) hicieron una selección independiente de las publicaciones identificadas que cumplieran con los criterios de selección mediante una lista de chequeo. Se calculó el estadístico kappa para cuantificar la concordancia entre evaluadores. No se enmascararon los títulos dado que los ambos evaluadores son anestesiólogos y reconocen fácilmente la fuente a pesar de no estar declarada ³³. Las discordancias se solucionaron mediante acuerdo. Se definió *a priori* que si después de expuestos los argumentos de ambas partes no hubiera habido acuerdo se habría recurrido a un arbitro para dirimir la discusión.

3.3.2 Extracción y manejo de datos

El maestrante hizo la extracción de datos relacionados con aspectos descriptivos de los métodos, participantes e intervenciones de cada estudio incluido. Posteriormente, el maestrante extrajo los resultados de las intervenciones bajo la supervisión directa del director. No se enmascararon los autores ni la fuente de la publicación. Las discordancias se solucionaron mediante acuerdo. Se definió *a priori* que si después de expuestos los argumentos de ambas partes no hubiera habido acuerdo se habría recurrido a un arbitro para dirimir la discusión. Todos la información fue gestionada mediante un formato digital diseñado en Numbers '09® versión 2.1 de iWork, Apple Inc. EUA. El ingreso de los datos en RevMan la realizó el maestrante bajo la supervisión del director.

3.3.3 Evaluación de riesgo de sesgo en los estudios incluidos

El maestrante, bajo la supervisión directa del director, evaluó el riesgo de sesgo en cada estudio incluido. Se evaluaron los siguientes aspectos de acuerdo con el *Cochrane Handbook for Reviews of Interventions* ³¹:

- Generación de la secuencia de asignación
- Ocultamiento de la asignación
- Enmascaramiento de participantes y personal
- Enmascaramiento de la evaluación de desenlaces
- Datos incompletos en el análisis de desenlaces
- Reporte selectivo de desenlaces
- Otras fuentes de sesgos

Cada ítem se clasificó como de alto riesgo, bajo riesgo o riesgo incierto de sesgo. De la misma manera se generaron dos clasificaciones generales para cada estudio, una para desenlaces objetivos y otras para desenlaces subjetivos. Cuando los datos requeridos no estaban disponibles en los reportes de los estudios, se buscó información adicional contactando al autor principal del estudio por correo electrónico. Las discordancias se solucionaron mediante acuerdo. Se definió *a priori* que si después de expuestos los argumentos de ambas partes no hubiera habido acuerdo se habría recurrido a un árbitro para dirimir la discusión.

3.3.4 Medida del efecto del tratamiento

Se definió *a priori* usar para los desenlaces dicotómicos la razón de riesgos (RR) por defecto y la razón de razones (OR, del inglés, Odds Ratio) cuando la frecuencia del desenlace en el grupo control fuera menor a 5%. En casos en los que no se presentaran desenlaces en al menos un estudio se decidió usar la diferencia de riesgos (DR). Para desenlaces continuos se usaron las escalas apropiadas y se usó la diferencia de medias (DM) cuando los desenlaces continuos fueron medidos en la misma escala en todos los estudios. Para todos los estimados se calculó el intervalo de confianza (IC) del 95%.

3.3.5 Unidad de análisis

Se tomó como unidad de análisis cada paciente aleatorizado. Con respecto al manejo de estudios con múltiples grupos de tratamiento se evitó el “error de unidad de análisis” al combinar los grupos similares para realizar una comparación única ³¹.

3.3.6 Manejo de datos perdidos

Cuando fue necesario se contactaron los autores de los estudios incluidos con el fin de recuperar datos perdidos. Cuando no fue posible contactar a los autores del estudio, se buscaron datos disponibles y cuando fue posible se calcularon los datos perdidos (por ejemplo, se calcularon desviaciones estándar a partir de errores estándar o intervalos de confianza). Si a pesar de estos esfuerzos no se obtuvieron los datos perdidos, se realizó el análisis incluyendo solo los datos disponibles.

3.3.7 Evaluación de la heterogeneidad

La heterogeneidad e inconsistencia se evaluaron mediante cuatro estrategias: comparación de los métodos, participantes e intervenciones (diferentes dosis de efedrina) de los estudios (heterogeneidad metodológica), comparación del tipo de pacientes (heterogeneidad clínica), evaluación visual del gráfico de bosque (en inglés, forrest plot), estadísticos Chi^2 e I^2 .

Se definió heterogeneidad estadística cuando el valor P del estadístico Chi^2 fue menor a 0,10 o la prueba I^2 fue mayor a 50%. La infravaloración del valor P para detectar heterogeneidad se hizo con el fin de evitar resultados falsos negativos cuando se evalúan pocos estudios o estudios con tamaño de muestra pequeño. También se evaluó el grado de inconsistencia entre los estudios mediante el estadístico I^2 , donde un valor mayor a 50% indicó la presencia de inconsistencia significativa ³⁴. Las causas de la heterogeneidad fueron exploradas y discutidas.

3.3.8 Evaluación del sesgo de reporte

El sesgo de reporte se abordó mediante una evaluación detallada de la metodología de los estudios. El sesgo de publicación se evaluó mediante el gráfico de embudo (en inglés, funnel plot) para el desenlace primario. Se definió *a priori* que se realizaría una prueba de asimetría del gráfico si se incluían 10 o más estudios en el análisis primario.

3.3.9 Síntesis de datos

Cuando fue posible, los resultados de los estudios se combinaron cuantitativamente de acuerdo al desenlace medido, para lo cual se usó el programa estadístico de la Colaboración Cochrane, Review Manager (RevMan 5.1). El análisis cuantitativo de los desenlaces se realizó con base en la “intención a tratar”. Sin embargo, cuando no fue posible obtener los datos necesarios se optó por analizar los datos por protocolo. Se calcularon estimados agrupados usando un modelo de “efectos fijos”, a menos de que existiera heterogeneidad estadística significativa, en cuyo caso se usó un modelo de “efectos aleatorios”. Un valor $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo para rechazar de la hipótesis nula de no diferencia.

3.3.10 Análisis de subgrupos

Se definieron *a priori* los análisis de subgrupos para el desenlace primario cuando los datos requeridos estaban disponibles. Se realizaron análisis de subgrupos según:

- Agente BNM usado en la inducción
- Uso de cebado con BNM
- Hipnótico usado en la inducción
- Latencia de la efedrina durante la inducción
- Modelo de inducción farmacológica (secuencia rápida, secuencia inversa, etc.)
- Escenario clínico (anestesia, cuidado intensivo, sala de urgencia, etc.)

Para analizar el efecto de la dosis de efedrina se realizó una meta-regresión en Stata/SE 10.1 mediante la función *metareg*.

3.3.11 Análisis de sensibilidad

Se definió *a priori* realizar un análisis de sensibilidad con todos los desenlaces con el fin de explorar el impacto de los estudios con riesgo de sesgo incierto o alto sobre los resultados. También se planeó *a priori* un análisis de sensibilidad con el desenlace primario con el fin de explorar el origen de la heterogeneidad.

3.4 Otras consideraciones

3.4.1 Consideraciones éticas

Se debe tener en cuenta que esta investigación es secundaria y las observaciones se hicieron sobre estudios y no sobre pacientes. No obstante, en toda investigación en la que el ser humano es sujeto de estudio, debe prevalecer el respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar. Las consideraciones éticas en las que se basa la investigación en humanos son: anonimato, confidencialidad, consentimiento y voluntariedad. Además, se deben adoptar todas las directrices estipuladas en la Declaración de Helsinki.

Según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, en la cual se establecieron las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio se cataloga como una investigación sin riesgo, que se define como aquella en la que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos. Entre estas investigaciones se cuentan: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros (revisiones sistemáticas) en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de pacientes.

3.4.2 Propiedad intelectual

Ajustando la propiedad intelectual a las disposiciones locales de la Universidad Nacional de Colombia se tendrá en cuenta lo estipulado en el acuerdo 035 de 2003, especialmente

en el artículo 24 y en su párrafo, en los que se hace referencia a trabajos de grado, trabajos finales y tesis.

4. Resultados

El proceso de selección de los estudios se describe en la figura 4-1. Se identificó un caso de doble publicación ^{35,36}. Las características principales de los estudios incluidos se relacionan en la tabla 4-1. Las características completas de los estudios incluidos se encuentran en el anexo D. La tabla de resumen de hallazgos (SoF table) se encuentra en el anexo E. Los estudios excluidos se relacionan en la tabla 4-2.

Figura 4-1: Flujo de la información (gráfico PRISMA)

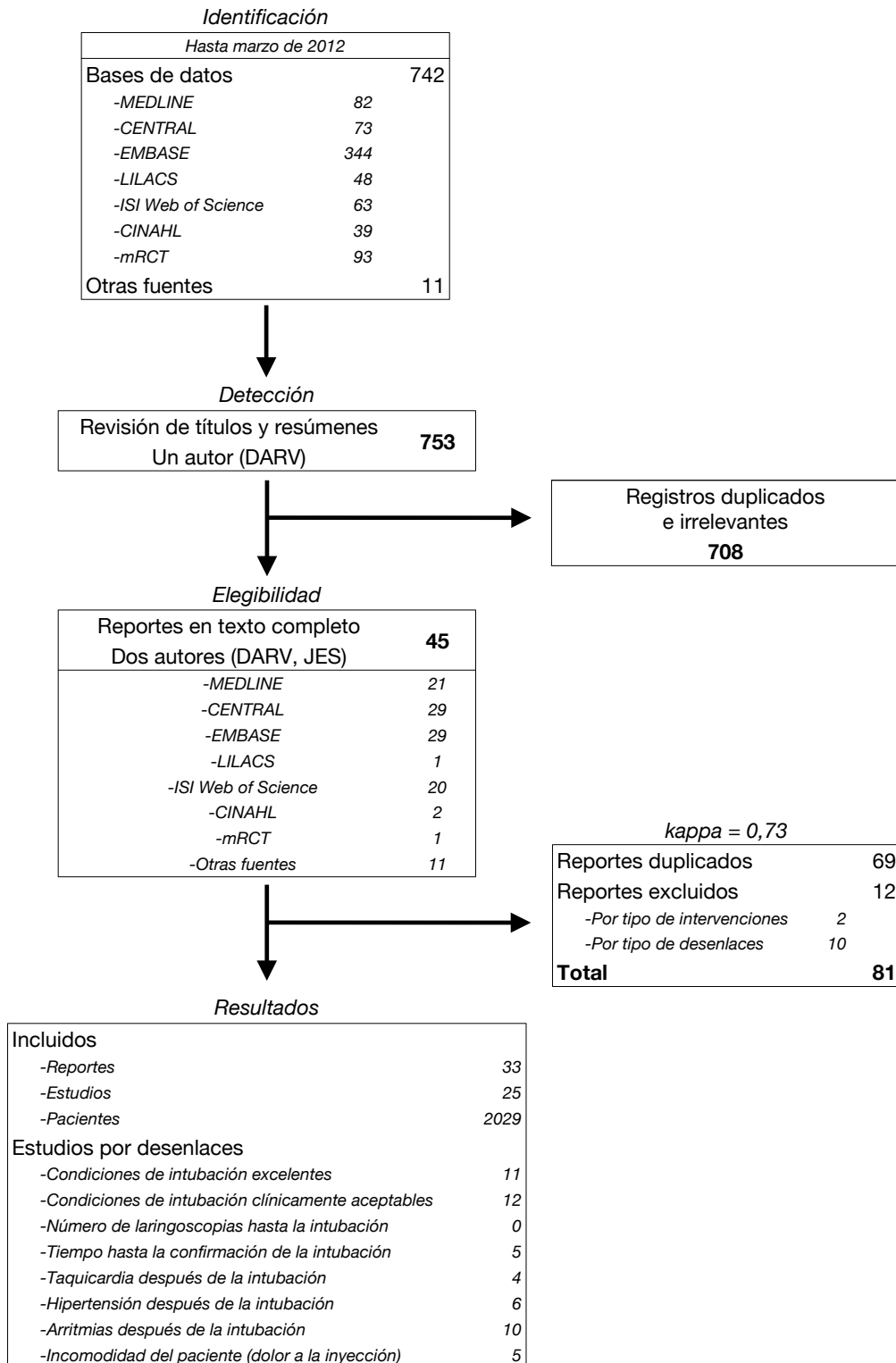


Tabla 4-1: Características principales de los estudios incluidos

Estudio (Referencias)	Diseño	n	Contexto	Grupos Experimentales	
				(Efedrina IV)	Grupo control
el-Beheiry 1995 ^{37,38}	Paralelo	24	Cirugía ambulatoria	70 µg/kg	No tratamiento
Muñoz 1997 ^{30,39}	Paralelo	60	Cirugía electiva no cardíaca	70 µg/kg	SS 0,9%
Gamlin 1999 ⁴⁰	Paralelo	40	Cirugía urológica	150, 220, 260 µg/kg	SS 0,9%
Sarioglu 1999 ⁴¹	Paralelo	80	Cirugía electiva no cardíaca	70 µg/kg	SS 0,9%
Albert 2000 ^{42,43}	Paralelo	30	Sin dato	70 µg/kg	SS 0,9%
Cheong 2002 ⁴⁴	Paralelo	146	Cirugía electiva no cardíaca	30, 70, 110, 150 µg/kg	SS 0,9%
Tan 2002 ^{45,46}	Paralelo	100	Cirugía electiva no cardíaca	250 µg/kg	No tratamiento
Kim 2003 ^{47,48}	Paralelo	120	Cirugía electiva no cardíaca	30, 70, 110 µg/kg	SS 0,9%
Komatsu 2003 ⁴⁹	Paralelo	53	Cirugía electiva no cardíaca	210 µg/kg	SS 0,9%
Santiveri 2003 ⁵⁰	Factorial 2x2	80	Cirugía electiva no cardíaca	140 µg/kg	SS 0,9%
Ganidagli 2004 ⁵¹	Paralelo	50	Cirugía electiva no cardíaca	70 µg/kg	SS 0,9%
Ittichaikulthol 2004 ⁵²	Paralelo	60	Cirugía electiva no cardíaca	70 µg/kg	SS 0,9%
Leykin 2005 ⁵³⁻⁵⁵	Factorial 2x2	124	Cirugía electiva no cardíaca	210 µg/kg	SS 0,9%
Ozkoçak 2005 ⁵⁶	Paralelo	50	Cirugía electiva no cardíaca	70 µg/kg	SS 0,9%
Ishiyama 2006 ⁵⁷	Factorial 2x2	200	Cirugía electiva no cardíaca	50 µg/kg	SS 0,9%
Atashkhoyi 2007 ⁵⁸	Paralelo	60	Cirugía ginecológica electiva	70 µg/kg	SS 0,9%
Gopalakrishna 2007 ⁵⁹	Paralelo	100	Cirugía electiva no cardíaca	75, 100, 150 µg/kg	SS 0,9%
Mohammadi 2007 ^{35,36}	Paralelo	70	Cirugía electiva no cardíaca	140 µg/kg	SS 0,9%
Moro 2007 ⁶⁰	Paralelo	60	Cirugía electiva no cardíaca	50, 100 µg/kg	No tratamiento
Belyamani 2008 ⁶¹	Factorial 2x2	80	Cirugía electiva no cardíaca	70 µg/kg	SS 0,9%
Han 2008 ⁶²	Paralelo	75	Cirugía electiva no cardíaca	70 µg/kg IV (±4 minutos antes de la inducción o ±30 segundos antes de la inducción)	SS 0,9%
Alagha 2009 ⁶³	Paralelo	64	Cirugía electiva no cardíaca	70 µg/kg	SS 0,9%
Leykin 2010 ⁶⁴	Factorial 2x2	124	Cirugía electiva no cardíaca	70 µg/kg	SS 0,9%
Khezri 2011 ⁶⁵	Paralelo	99	Cirugía electiva no cardíaca	30, 70 µg/kg	SS 0,9%

Estudio (Referencias)	Diseño	n	Contexto	Grupos Experimentales	
				(Efedrina IV)	Grupo control
Akcaboy 2012 ⁶⁶	Paralelo	80	Cirugía electiva no cardiaca	70 µg/kg IV	SS 0,9%

Tabla 4-2: Estudios excluidos

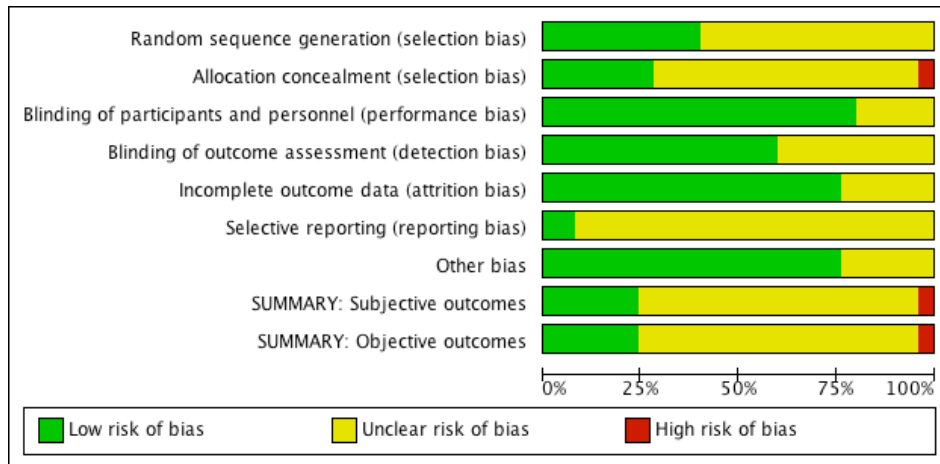
Autor y año	Motivo de la exclusión
Vallance 1995 ⁶⁷	No se midió ningún desenlace de interés de la manera requerida
Gamlin 1996 ⁶⁸	No se midió ningún desenlace de interés de la manera requerida
Chow 1998 ⁶⁹	No se midió ningún desenlace de interés de la manera requerida
Kovac 2000 ⁷⁰	No se midió ningún desenlace de interés de la manera requerida
Szmuk 2000 ²⁹	No se midió ningún desenlace de interés de la manera requerida
Kovac 2002 ⁷¹	No se midió ningún desenlace de interés de la manera requerida
Ezri 2003 ²⁸	No se midió ningún desenlace de interés de la manera requerida
Metry 2008 ⁷²	No se midió ningún desenlace de interés de la manera requerida
Austin 2009 ⁷³	En ningún grupo se usó placebo o no intervención. Efedrina vs. lidocaina
Vash 2009 ⁷⁴	No se midió ningún desenlace de interés de la manera requerida
Asida 2010 ⁷⁵	No se midió ningún desenlace de interés de la manera requerida
Won 2010 ⁷⁶	En ningún grupo se usó efedrina. Se comparó fenielfrina contra placebo

De los 24 estudios incluidos, seis fueron calificados como de riesgo de sesgo bajo (24%). El ítem en el que mayor número de estudios se calificaron como de riesgo de sesgo bajo fue el de enmascaramiento de los participantes y el personal (20/25, 80%). Por otra parte, el ítem en el que menor número de estudios se calificaron como de riesgo de sesgo bajo fue el de reporte selectivo, ya que solo dos estudios cuentan con registro *a priori* del protocolo del estudio (2/25, 8%)^{64,65}. El resumen de la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se encuentra en las figuras 4-2 y 4-3.

Figura 4-2: Resumen del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	SUMMARY: Subjective outcomes	SUMMARY: Objective outcomes
Akcaboy 2012	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Alagha 2009	?	?	+	+	+	?	+	?	?
Albert 2000	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Atashkhoyi 2007	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Belyamani 2008	+	+	+	+	+	?	+	+	+
Cheong 2002	+	+	+	+	+	?	+	+	+
el-Beheiry 1995	?	?	+	?	+	?	+	?	?
Gamlin 1999	?	?	+	+	?	?	+	?	?
Ganidagli 2004	?	?	+	+	+	?	?	?	?
Gopalakrishna 2007	+	?	+	+	+	?	+	?	?
Han 2008	?	?	+	+	+	?	+	?	?
Ishiyama 2006	+	-	+	+	+	?	+	-	-
Ittichaikulthol 2004	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Khezri 2011	+	?	+	+	+	+	+	?	?
Kim 2003	?	?	+	+	+	?	+	?	?
Komatsu 2003	+	+	+	?	+	?	+	?	?
Leykin 2005	+	+	+	+	+	?	+	+	+
Leykin 2010	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mohammadi 2007	+	+	+	+	+	?	+	+	+
Moro 2007	?	?	+	?	+	?	+	?	?
Muñoz 1997	?	?	+	?	+	?	+	?	?
Ozkoçak 2005	+	+	+	+	+	?	+	+	+
Santiveri 2003	?	?	+	?	+	?	+	?	?
Sarioglu 1999	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Tan 2002	?	?	+	+	+	?	+	?	?

Calificación del riesgo de sesgo: generación de la secuencia de asignación, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes y personal, enmascaramiento de la evaluación de desenlaces, datos incompletos en el análisis de desenlaces, reporte selectivo de desenlaces, otras fuentes de sesgos, evaluación general para desenlaces subjetivos y evaluación general para desenlaces objetivos. (+) indica riesgo de sesgo bajo, (-) indica riesgo de sesgo alto y (?) indica riesgo de sesgo incierto.

Figura 4-3: Gráfico de riesgo de sesgo

Calificación del riesgo de sesgo: generación de la secuencia de asignación, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento de participantes y personal, enmascaramiento de la evaluación de desenlaces, datos incompletos en el análisis de desenlaces, reporte selectivo de desenlaces, otras fuentes de sesgos, evaluación general para desenlaces subjetivos y evaluación general para desenlaces objetivos.

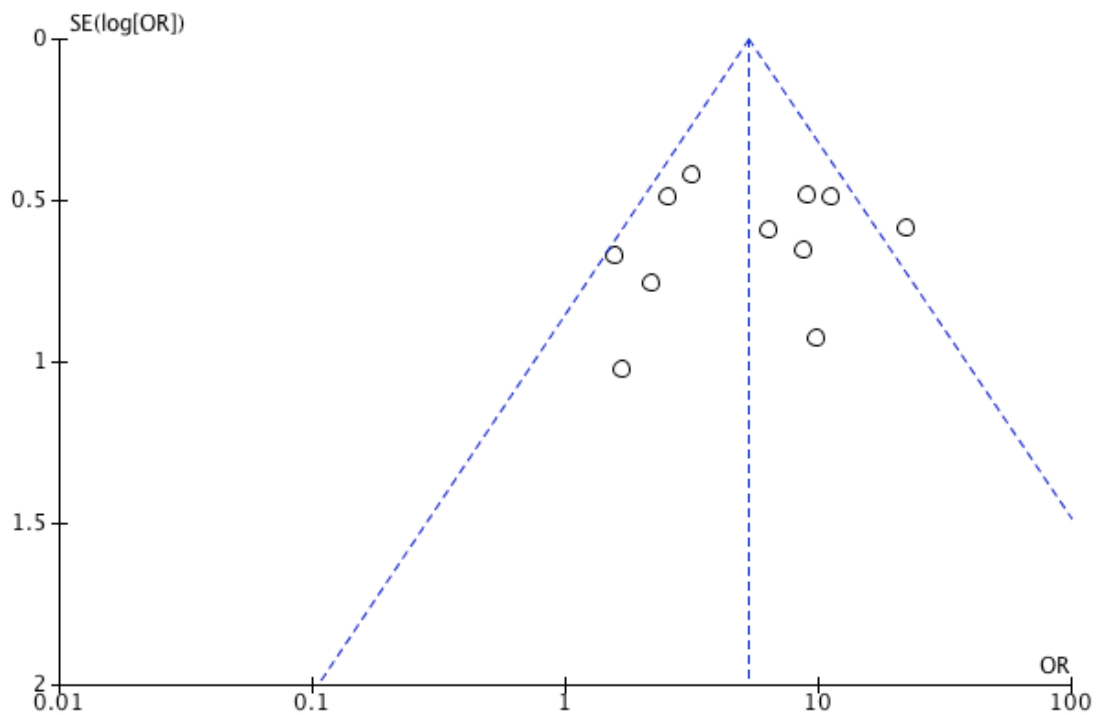
4.1 Evaluación de la heterogeneidad

Se encontró evidencia de heterogeneidad estadística (valor P del Chi² menor a 0,10 o I² mayor a 50%) en cuatro de los desenlaces evaluados (excepto en taquicardia después de la intubación). En una evaluación cualitativa de los participantes y la metodología de los estudios incluidos se consideró que existe una gran heterogeneidad metodológica aunque la variabilidad clínica (características de los pacientes) entre los estudios no fue importante.

4.2 Evaluación del gráfico de embudo

La evaluación visual del gráfico de embudo no mostró asimetría en la distribución de los estimadores del efecto de los estudios incluidos (figura 4-4). La prueba de Egger confirmó formalmente la simetría del gráfico de embudo (valor P = 0,75).

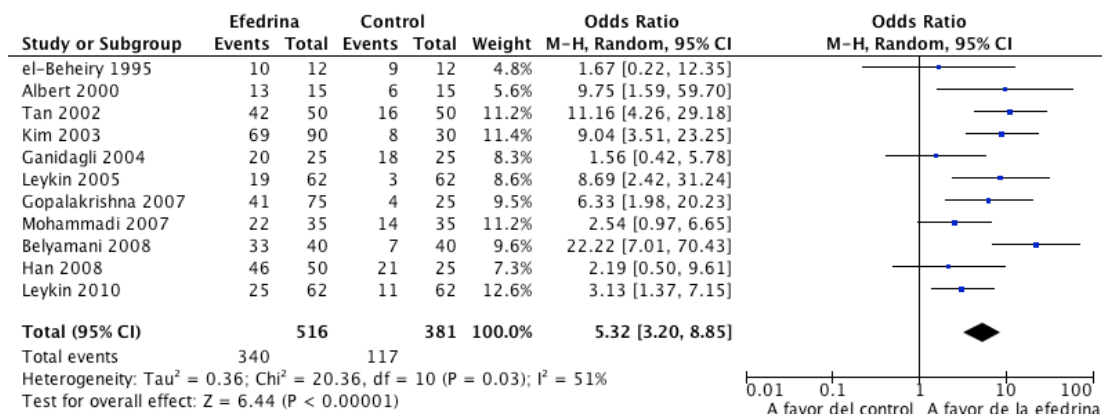
Figura 4-4: Gráfico de embudo sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación excelentes



4.3 Desenlace primario

En la evaluación del desenlace primario se incluyeron 11 estudios que involucraron a 897 pacientes (figura 4-5). Siete estudios mostraron que la probabilidad de condiciones de intubación excelentes aumenta con el uso de efedrina, mientras que cuatro no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la efedrina y el control. Ningún estudio favoreció a la intervención control. El resultado agrupado favorece el uso de la efedrina comparado con el control (OR 5,32; IC 95%, 3,20 a 8,85). Se demostró la existencia de heterogeneidad estadística ($I^2 = 51\%$, Valor P [Chi²] < 0,001).

Figura 4-5: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación excelentes

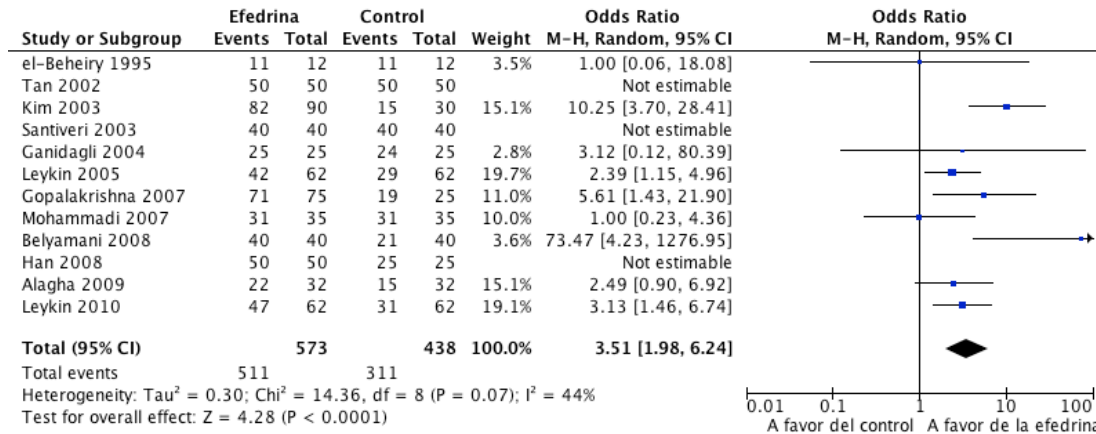


4.4 Desenlaces secundarios

4.4.1 Condiciones de intubación clínicamente aceptables

Se analizaron 12 estudios que involucraron a 1.011 pacientes (figura 4-6). Cuatro estudios mostraron que la probabilidad de condiciones de intubación clínicamente aceptables aumenta con el uso de efedrina, mientras que siete no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la efedrina y el control. Ningún estudio favoreció a la intervención control. El resultado agrupado favorece el uso de la efedrina comparado con el control (OR 3,51; IC 95%, 1,98 a 6,24). Se demostró la existencia de heterogeneidad estadística (I² = 44%, Valor P [Chi²] < 0,001).

Figura 4-6: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación clínicamente aceptables



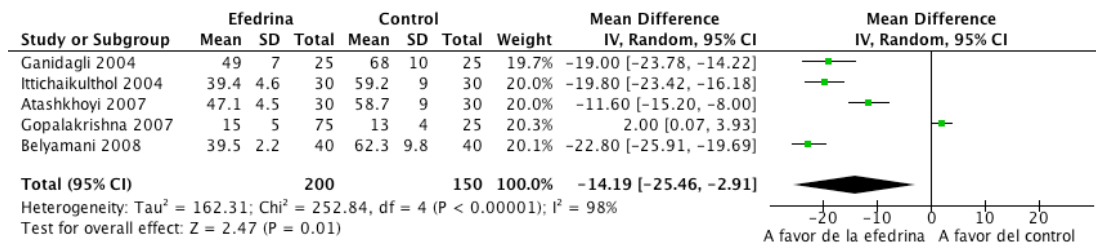
4.4.2 Número de laringoscopias hasta la intubación

En ninguno de los estudios incluidos se midió el desenlace de número de laringoscopias hasta la intubación.

4.4.3 Tiempo hasta la confirmación de la intubación

Se incluyeron cinco estudios que involucraron a 350 pacientes (figura 4-7). Cuatro estudios mostraron que el tiempo hasta la confirmación de la intubación disminuye con el uso de efedrina, mientras que un estudio muestra que dicho tiempo se prolonga. El resultado agrupado favorece el uso de la efedrina comparado con el control (DM -14,19 segundos; IC 95%, -25,46 a -2,91 segundos). Se demostró la existencia de heterogeneidad estadística (I² = 98%, Valor P [Chi²] < 0,001).

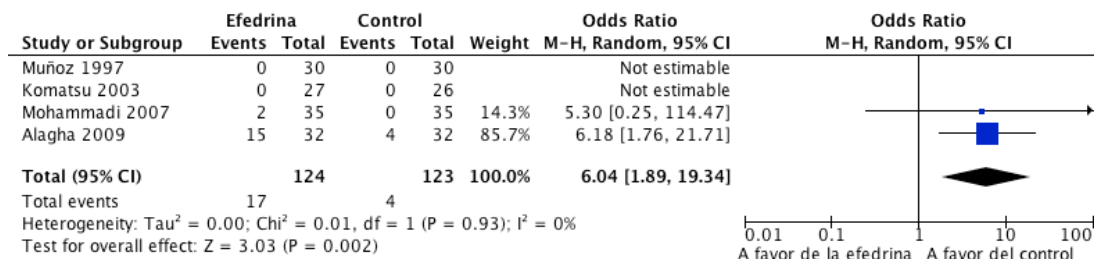
Figura 4-7: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre el tiempo hasta la confirmación de la intubación (en segundos)



4.4.4 Taquicardia después de la intubación

Se analizaron cuatro estudios que involucraron a 247 pacientes (figura 4-8). La incidencia de taquicardia en el grupo control fue de 3%. Un estudio mostró que la probabilidad de taquicardia después de la intubación aumenta con el uso de efedrina, mientras otro no mostró diferencias estadísticamente significativas entre la efedrina y el control. En dos estudios no se presentaron desenlaces en ninguno de los grupos. En el resultado agrupado no se demostraron diferencias significativas entre la efedrina y el control (OR 6,04; IC 95%, 1,89 a 19,34). No se demostró la existencia de heterogeneidad estadística ($I^2 = 0\%$, Valor P [Chi^2] = 0,93).

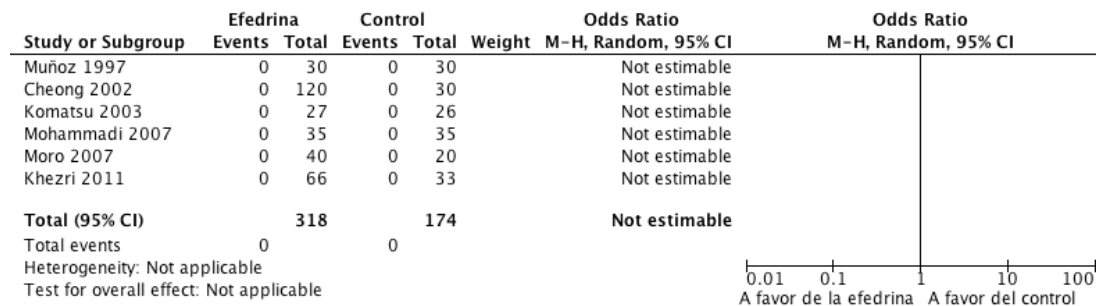
Figura 4-8: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre el riesgo de taquicardia después de la intubación



4.4.5 Hipertensión arterial después de la intubación

Se incluyeron seis estudios que involucraron a 492 pacientes (figura 4-9). En ninguno de los seis estudios se presentaron desenlaces.

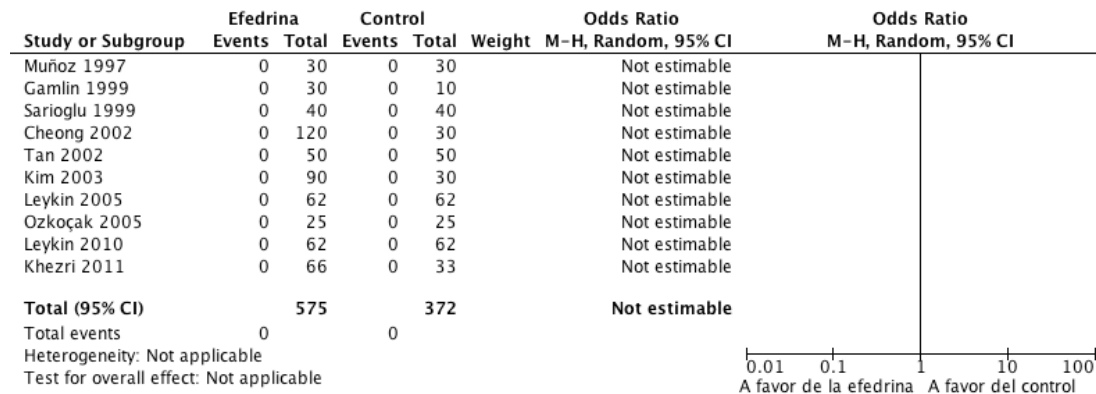
Figura 4–9: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre el riesgo de hipertensión arterial después de la intubación



4.4.6 Arritmias después de la intubación

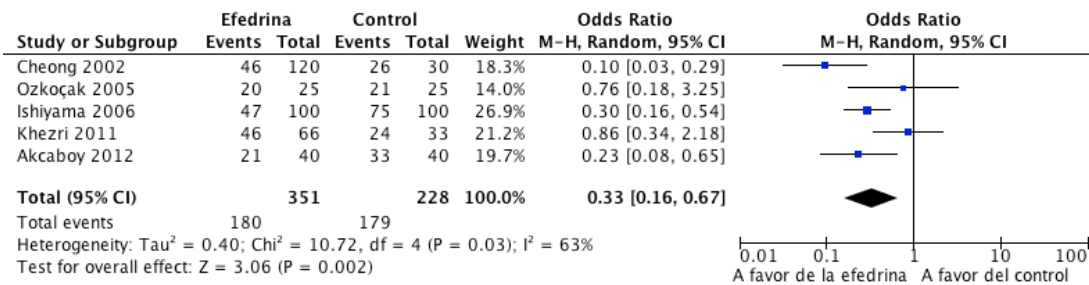
Se incluyeron diez estudios que involucraron a 945 pacientes (figura 4-10). En ninguno estudio se presentaron desenlaces.

Figura 4–10: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre el riesgo de arritmias después de la intubación



4.4.7 Incomodidad del paciente (dolor a la inyección)

Se analizaron cinco estudios que involucraron a 579 pacientes (figura 4-11). Tres estudios mostraron que la probabilidad de dolor a la inyección disminuye con el uso de efedrina, mientras que dos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la efedrina y el control. Ningún estudio favoreció a la intervención control. El resultado agrupado favorece el uso de la efedrina comparado con el control (OR 0,33; IC 95%, 0,16 a 0,67). Se demostró la existencia de heterogeneidad estadística ($I^2 = 63\%$, Valor P [Chi^2] = 0,03).

Figura 4–11: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre el riesgo de incomodidad del paciente (dolor a la inyección)

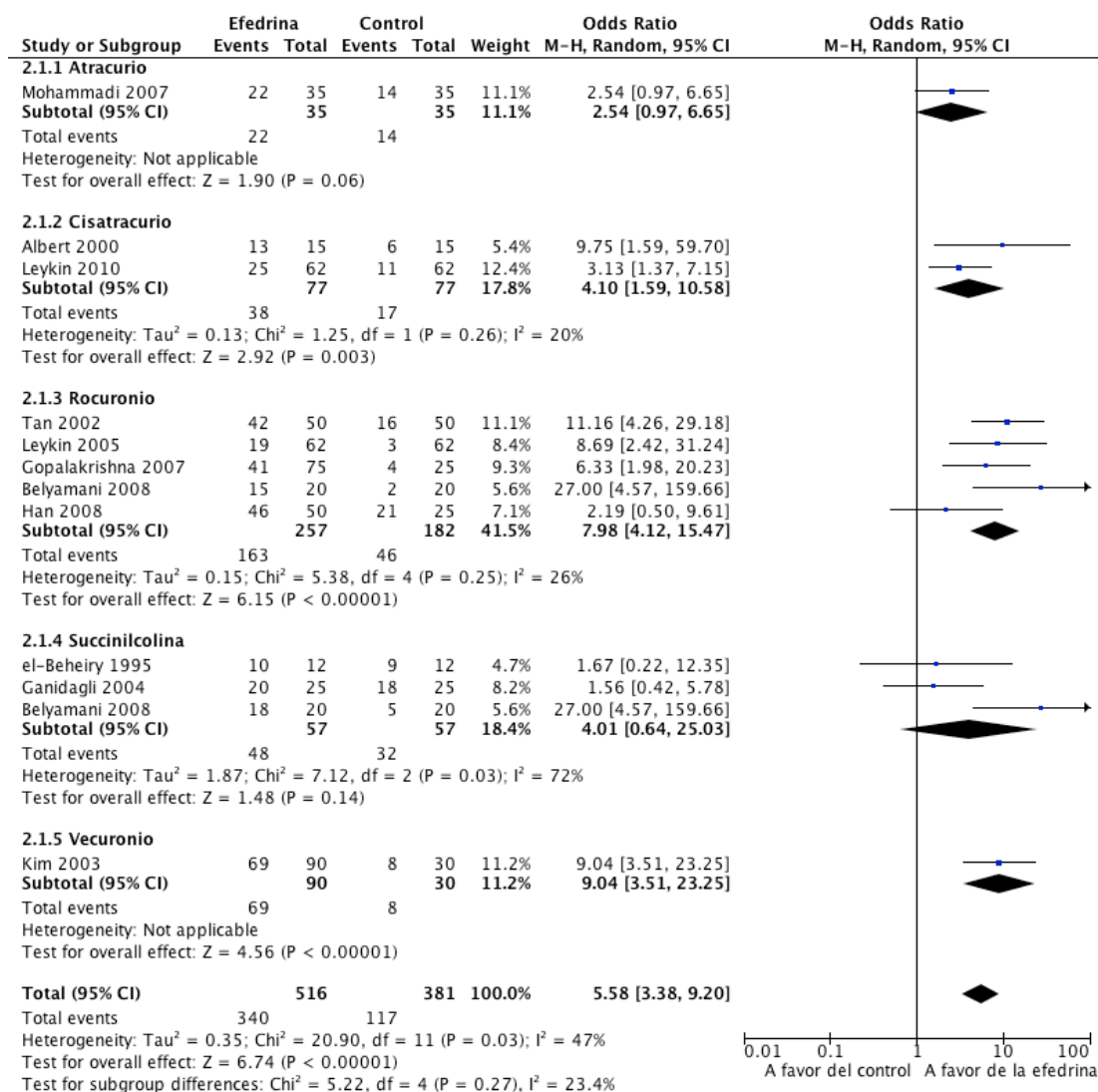
4.5 Análisis de subgrupos

Se realizaron varios análisis de sub-grupos planeados *a priori* para el desenlace primario (condiciones de intubación excelentes). Aunque en el protocolo se consideró incluir en el análisis de sub-grupos el anestésico usado en la inducción y el escenario clínico de la IT, estos análisis no se pudieron realizar ya que en todos los estudios incluidos en el análisis primario se usó propofol como inductor de la inconciencia en escenarios anestésicos.

4.5.1 Agente BNM usado en la inducción

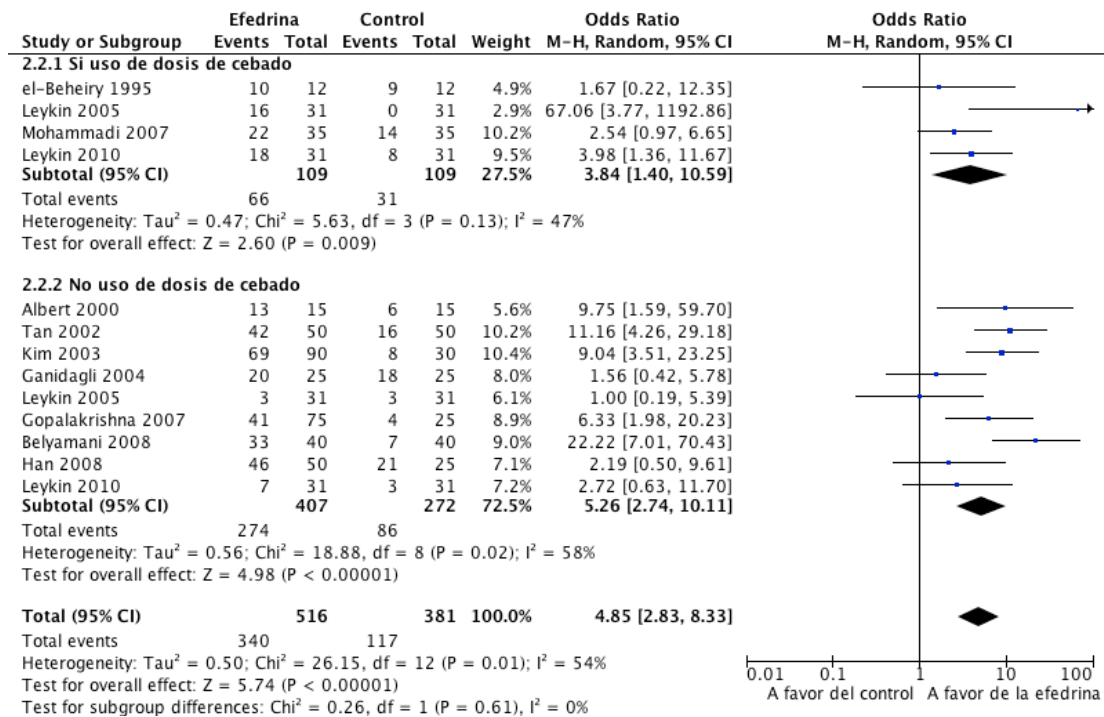
Los sub-grupos establecidos fueron: atracurio (un estudio, 70 pacientes), cisatracurio (dos estudios, 154 pacientes), rocuronio (cinco estudios, 439 pacientes), succinilcolina (tres estudios, 114 pacientes) y vecuronio (un estudio, 120 pacientes). No se demostró diferencia estadística entre los grupos ($I^2 = 23\%$, Valor P [Chi²] = 0,27). Los resultados se muestran en la figura 4-12.

Figura 4–12: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación excelentes (análisis de subgrupos según el BNM usado en la inducción)



4.5.2 Uso de cebado con BNM

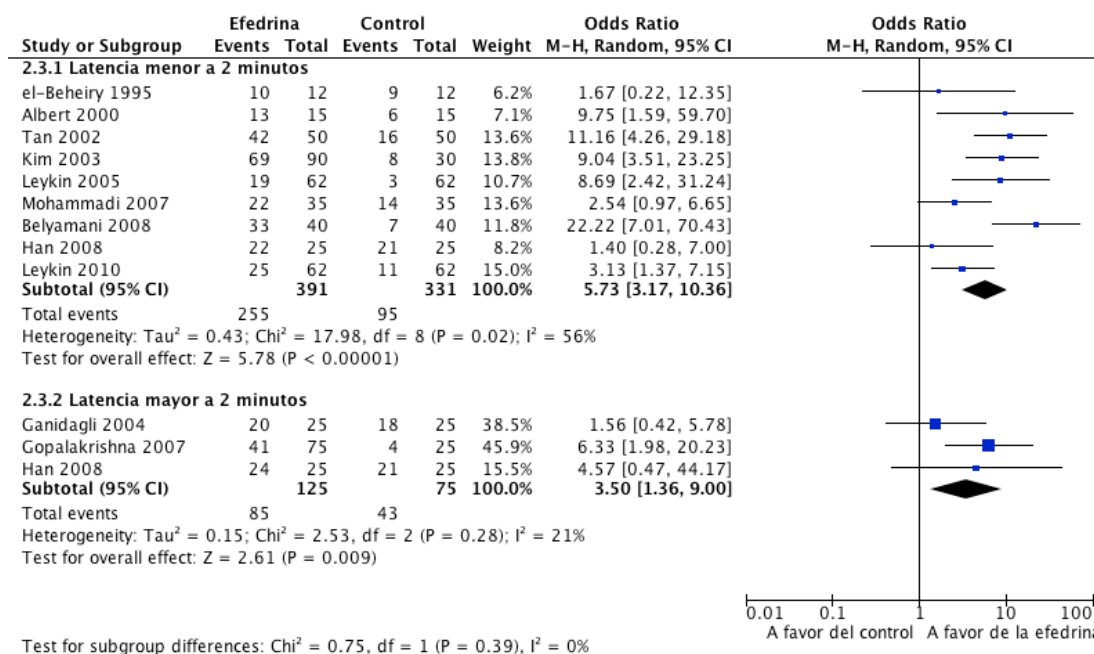
Los sub-grupos establecidos fueron: uso de dosis de cebado (cuatro estudios, 218 pacientes) y no uso de dosis de cebado (nueve estudios, 679 pacientes). No se demostró diferencia estadística entre los diferentes grupos ($I^2 = 0\%$, Valor P [Chi²] = 0,61). Los resultados se muestran en la figura 4-13.

Figura 4-13: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación excelentes (análisis de subgrupos según el uso de cebado con BNM)

4.5.3 Latencia de la efedrina durante la inducción

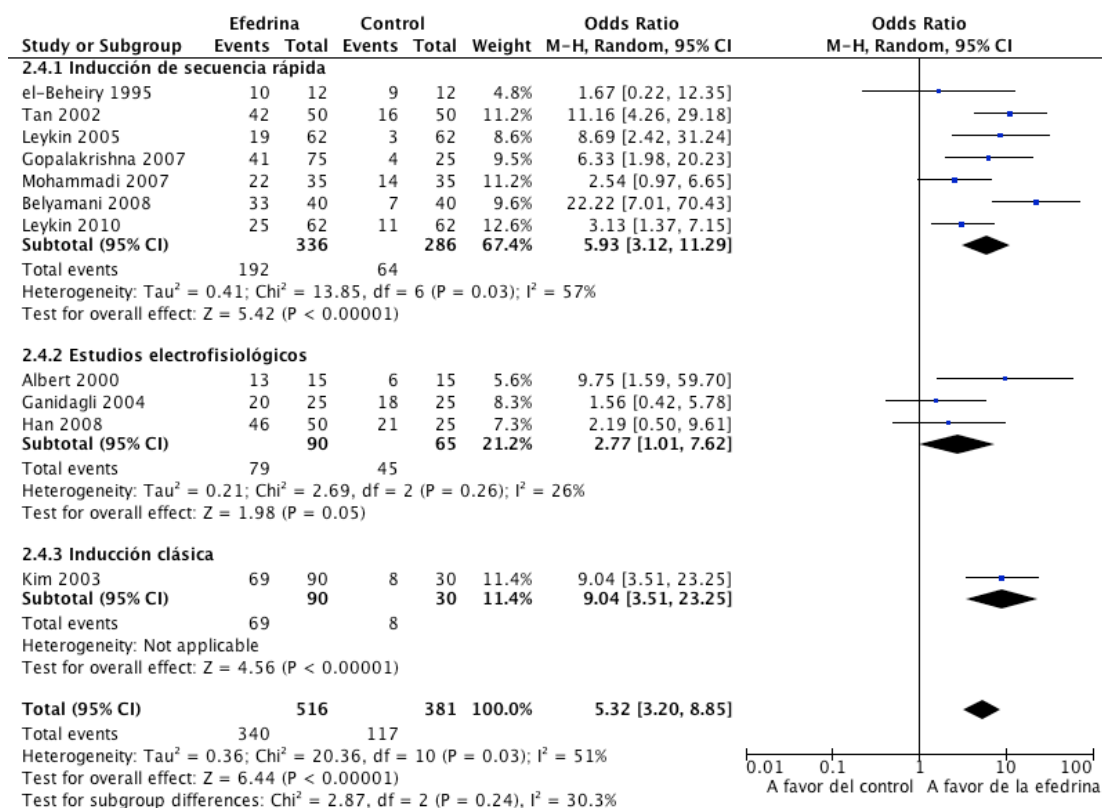
Se definieron los sub-grupos según criterios usados previamente ⁶²: latencia menor a 2 minutos (nueve estudios, 722 pacientes) y latencia mayor a 2 minutos (tres estudios, 200 pacientes). No se demostró diferencia estadística entre los diferentes grupos (I² = 0%, Valor P [Chi²] = 0,39. Los resultados se muestran en la figura 4-14.

Figura 4-14: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación excelentes (análisis de subgrupos según a la latencia de la efedrina)



4.5.4 Modelo de inducción farmacológica

Los sub-grupos establecidos fueron: inducción de secuencia rápida (siete estudios, 622 pacientes), inducción en estudios electrofisiológicos (tres estudios, 155 pacientes) e inducción clásica (un estudio, 120 pacientes). No se demostró diferencia estadística entre los diferentes grupos (I² = 24%, Valor P [Chi²] = 0,30. Los resultados se muestran en la figura 4-15.

Figura 4–15: Gráfico de bosque sobre el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación excelentes (análisis de subgrupos según el modelo de inducción farmacológica)

4.5.5 Dosis de efedrina

El efecto de las diferentes dosis de efedrina sobre las condiciones de intubación excelentes fue evaluado mediante una meta-regresión. El análisis no encontró prueba de que las dosis de efedrina tenga algún efectos sobre las condiciones de intubación excelentes (valor $P = 0,43$).

4.6 Análisis de sensibilidad

4.6.1 Influencia del riesgo de sesgo

Se realizó un análisis de sensibilidad para determinar la influencia del riesgo de sesgo sobre el efecto de la efedrina sobre la condiciones de intubación excelentes. Se excluyeron los estudios calificados con riesgo de sesgo alto o incierto. Solo el desenlace de condiciones de intubación clínicamente aceptables paso a no tener diferencias estadísticamente

significativas entre la efedrina y el control. En los desenlaces restantes no se demostró una influencia significativa del riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Los resultados de este análisis se encuentran en la tabla 4-3. Los detalles gráficos del análisis se encuentran en el anexo F.

Tabla 4-3: Análisis de sensibilidad de la influencia del riesgo de sesgo

Desenlace	Análisis primario	Análisis de sensibilidad
Condiciones de intubación excelentes	OR 5,32 (3,20 a 8,85) $I^2 = 51\%$	OR 5,88 (2,25 a 15,38) $I^2 = 71\%$
Condiciones de intubación clínicamente aceptables	OR 3,51 (1,98 a 6,24) $I^2 = 44\%$	OR 2,93 (1,16 a 7,41) $I^2 = 62\%$
Tiempo hasta la confirmación de la intubación (segundos)	DM -14 (-26 a -3) $I^2 = 98\%$	DM -23 (-26 a -20) $I^2 = \text{NE}$
Taquicardia después de la intubación	OR 6,04 (1,89 a 19,34) $I^2 = 0\%$	OR 5,30 (0,25 a 114,47) $I^2 = \text{NE}$
Incomodidad del paciente (dolor a la inyección)	OR 0,33 (0,16 a 0,67) $I^2 = 63\%$	OR 0,26 (0,03 a 1,97) $I^2 = 80\%$

Abreviaturas: OR, odds ratios; DM, diferencia de medias; NE, no estimable.

4.6.2 Análisis de sensibilidad planteados *a posteriori*

Se realizó un análisis de sensibilidad para el desenlace primario incluyendo solo estudios en los que se haya usado rocuronio (dado que el BNM con latencia más corta) en un modelo de inducción de secuencia rápida. Se incluyeron cuatro estudios que involucraron a 364 pacientes. Los cuatro estudios mostraron que la probabilidad de condiciones de intubación excelentes aumenta con el uso de efedrina. El resultado agrupado favorece el uso de la efedrina comparado con el control (OR 10,03; IC 95%, 5,49 a 18,33). No se demostró la existencia de heterogeneidad estadística ($I^2 = 0\%$, Valor P [Chi²] = 0,59).

5. Discusión

Los resultados de esta revisión sistemática sugieren que el uso de efedrina durante la inducción farmacológica de la inconciencia podría ser una intervención útil para aumentar la probabilidad de obtener condiciones de intubación excelentes durante la laringoscopia directa en adultos. Sin embargo, estos resultados se deben ponderar ante el hecho de una evidencia fuerte de heterogeneidad (inconsistencia) entre los estudios.

La decisión de realizar un meta-análisis a pesar de la heterogeneidad entre los estudios incluidos, se tomó considerando que el análisis cualitativo de los resultados mostró que en el peor de los escenarios la intervención y el control no son diferentes. En ningún estudio, el control fue superior a la intervención. Además, privarse de los datos que brinda un meta-análisis, con análisis de sug-grupos y de sensibilidad planteados *a priori*, limita las conclusiones que se pueden obtener respecto a perspectivas de investigación relacionadas con el tema.

Una evaluación cualitativa de la metodología hace evidente la gran diferencia en la manera como fue usada la intervención en los estudios incluidos. Se usaron diferentes dosis, con tiempos de latencia variables, junto a diferentes BNM y en diferentes modelos de inducción. El análisis de subgrupos no demostró diferencias significativas en ninguno de los casos estudiados. Por otra parte, la meta-regresión con la que se investigó la influencia de las dosis de efedrina sobre la efectividad para aumentar la probabilidad de condiciones de intubación excelentes no descarta una asociación no lineal entre la dosis y el efecto ³¹. Otros estudios ha demostrado que dosis bajas de efedrina (70 µg/kg) producen un aumento discreto del gasto cardíaco ^{28,29}, mientras que dosis altas (300 µg/kg) producen hipertensión arterial considerable y podrían producir vasoconstricción muscular lo que

retrasaría el inicio de acción de los BNM ⁶⁹. Además, el flujo sanguíneo muscular no tiene la misma influencia sobre la latencia en todos los BNM ⁷⁷.

Solo dos estudios de los 25 incluidos cuentan con un registro del protocolo. Además, durante la recolección de los datos, fue evidente que en muchos estudios no se reportaron desenlaces de interés de la manera en la que se había establecido en el protocolo de esta revisión. Por ejemplo, se registró la frecuencia cardíaca después de la intubación como una variable continua, pero no se reportó la incidencia de taquicardia. Dado que la taquicardia como desenlace dicotómico representa un mayor interés clínico, se decidió no cambiar *a posteriori* la manera de estudiar el efecto de la efedrina sobre la frecuencia cardíaca.

Considerando que los datos relacionados con la seguridad de la intervención (taquicardia, hipertensión arterial y arritmia después de la intubación) tienen una alta probabilidad de reporte selectivo, la ausencia de asociación no debe hacer considerar a la efedrina como una intervención completamente segura en cuanto a su relación con efectos hemodinámicos adversos, especialmente en poblaciones de alto riesgo, como en pacientes con enfermedad coronaria.

En esta revisión sistemática, no se encontraron pruebas de que el riesgo de sesgo de los estudios incluidos tenga influencia sobre la magnitud del efecto de la efedrina sobre el desenlace primario. Dado que tener en cuenta solo los resultados de los estudios con bajo riesgo de sesgo generó conclusiones más conservadoras, se prefirió este abordaje.

En el análisis de sensibilidad planteado *a posteriori*, se encontró que al analizar los estudios realizados con rocuronio en un modelo de inducción de secuencia rápida disminuye considerablemente la heterogeneidad entre los estudios, manteniendo la efectividad de la efedrina para aumentar la probabilidad de obtener condiciones excelente de intubación. Sin embargo, se debe tener en cuenta que por tratarse de un análisis exploratorio es susceptible de producir conclusiones con alto riesgo de error tipo I (falso positivo) ⁷⁸.

En la actualidad se considera que el BNM estándar para obtener condiciones excelentes de intubación en escenarios de inducción de secuencia rápida es la succinilcolina ¹⁵. Dado que los estudios incluidos no fueron diseñados para contrastar la hipótesis de equivalencia clínica entre el uso de succinilcolina y otros BNM (por ejemplo, rocuronio) junto con efedrina, no se pueden generar recomendaciones tendientes a cambios de técnicas farmacológicas estándar en escenarios de urgencia. Además, en un estudio donde se realizó una comparación directa entre estas dos estrategias de inducción farmacológica, se demostró que la condiciones de intubación no son equivalentes y que son mejores con el uso de succinilcolina ⁶¹.

Por último, considerando que todos los estudios incluidos fueron realizados en pacientes llevados a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general, cualquier conclusión que se derive de esta revisión sistemática, se debe circunscribir a dicho escenario clínico.

6. Conclusiones

El uso de efedrina podría ser útil para aumentar la probabilidad de condiciones de intubación excelentes durante la laringoscopia directa en adultos sometidos a anestesia general. Sin embargo, la inconsistencia entre estudios no hace posible recomendar este uso clínico de la efedrina fuera de un experimento clínico.

Se requieren estudios adicionales con riesgo de sesgo bajo, realizados con BNM seleccionados (por ejemplo, rocuronio), con dosis uniformes de efedrina y haciendo comparaciones contra técnicas estándar de intubación (inducción de secuencia rápida con succinilcolina) para hacer una evaluación profunda y completa de la efectividad y la seguridad de este uso clínico de la efedrina.

A. Anexo: Protocolo de la revisión sistemática

Rincón-Valenzuela DA, Eslava-Schmalbach J, Rodríguez-Malagón N. Ephedrine for shortening the time to achieve excellent intubation conditions during direct laryngoscopy in adults (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD009680.

Ephedrine for shortening the time to achieve excellent intubation conditions during direct laryngoscopy in adults (Protocol)

Rincón-Valenzuela DA, Eslava-Schmalbach J, Rodríguez-Malagon N



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane protocol, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2012, Issue 3

<http://www.thecochranelibrary.com>



Ephedrine for shortening the time to achieve excellent intubation conditions during direct laryngoscopy in adults (Protocol)
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

TABLE OF CONTENTS

HEADER	1
ABSTRACT	1
BACKGROUND	2
OBJECTIVES	2
METHODS	3
ACKNOWLEDGEMENTS	5
REFERENCES	5
APPENDICES	7
HISTORY	10
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS	10
DECLARATIONS OF INTEREST	11
SOURCES OF SUPPORT	11

[Intervention Protocol]

Ephedrine for shortening the time to achieve excellent intubation conditions during direct laryngoscopy in adults

David A Rincón-Valenzuela¹, Javier Eslava-Schmalbach², Nelcy Rodríguez-Malagon³

¹Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá DC, Colombia. ²Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. ³Department of Statistics, School of Sciences, National University of Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Contact address: David A Rincón-Valenzuela, Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá DC, Cundinamarca, 110231, Colombia. davidrincon2810@gmail.com.

Editorial group: Cochrane Anaesthesia Group.

Publication status and date: New, published in Issue 3, 2012.

Citation: Rincón-Valenzuela DA, Eslava-Schmalbach J, Rodríguez-Malagon N. Ephedrine for shortening the time to achieve excellent intubation conditions during direct laryngoscopy in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD009680. DOI: 10.1002/14651858.CD009680.

Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

This is the protocol for a review and there is no abstract. The objectives are as follows:

The primary objective of this systematic review is to evaluate the effectiveness of ephedrine for reducing the time needed to obtain excellent intubation conditions during direct laryngoscopy in anaesthetized adults (with at least hypnotic agents and using NMBA).

BACKGROUND

Tracheal intubation (TI) is the cornerstone of invasive management of the airway in general anaesthesia, the emergency room and intensive care (Kabrhel 2007). Although alternative techniques, including fibro-laryngoscopy, use of an intubating laryngeal mask and others have been described for TI (Gerstein 2010; Heidegger 2011), direct laryngoscopy is most frequently used (ASA 2003; Cheung 2006; Schwartz 1995).

Direct laryngoscopy is almost always performed after a pharmacological induction. This induction involves the administration of drugs to improve the conditions for intubation and patient safety. Most frequently, opioids, intravenous anaesthetic drugs, neuromuscular blocking agents (NMBAs) and haemodynamic control drugs (vasoactive drugs, atropine and others) are used for this purpose (Nathan 2007). Different models of pharmacological induction with specific combinations of drugs have been proposed (mainly rapid sequence induction (RSI), modified RSI, timing induction and priming induction). The essential difference in these models is the order of administration of the induction drugs (Lysakowski 2007). While there is no evidence of any impact of opioids on intubation conditions (Lysakowski 2007), it has been shown that TI without NMBAs impairs intubation conditions, increases the risk of injuring the larynx and causes postoperative discomfort in the upper airway (Combes 2007; Menck 2003). In addition, in an observational study the association between adequate laryngoscopic view and poor intubation conditions was explained by inadequate neuromuscular blockade in 25% of the cases (Garcia-Guiral 1997).

Description of the condition

In patients undergoing emergency tracheal intubation the time between induction and the establishment of adequate intubation conditions (latency) may be critical, as oxygen desaturation may occur early. Shortening the time to reach excellent intubation conditions may therefore be important to prevent oxygen desaturation. Impaired tracheal intubating conditions may exist with Intubation attempts in patients without adequate muscle relaxation (Mencke 2006). Intubation conditions are assessed using scales that have evolved over time (Cooper 1992; Fuchs-Buder 2007; Mirakhur 1988). Since its publication, the scale that has been proposed for good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents (GCRP scale) has been considered the standard for evaluation of intubation conditions in clinical research. Intubation conditions can be classified as excellent, good and poor. 'Excellent' and 'good' conditions can be grouped as 'clinically acceptable' intubation conditions (Fuchs-Buder 2007). The GCRP scale evaluates three items, which are laryngoscopy (relaxation of the jaw), movement of the vocal cords and response to laryngoscopy and intubation (Fuchs-Buder 2007). Inadequate intubation conditions have been associated

with complications such as pulmonary aspiration. These complications produce significant morbidity and are a direct cause of death during anaesthesia (Kluger 1999).

Description of the intervention

Ephedrine is often used both to prevent and treat hypotension resulting from anaesthesia. Ephedrine is a non-catecholamine adrenergic drug. Its cardiovascular effects are similar to those of epinephrine (adrenaline). It produces venous and arterial vasoconstriction and increases blood pressure, heart rate, cardiac contractility and cardiac output. Ephedrine acts over a longer period of time than epinephrine due to its non-catecholamine structure. Most of its effects are due to indirect stimulation of the sympathetic nervous system, peripheral release of norepinephrine (noradrenaline) and postsynaptic inhibition of the reuptake of norepinephrine (Morgan 1994).

How the intervention might work

Latency (the time between induction of anaesthesia and the establishment of intubation conditions) is usually determined by the onset of neuromuscular blockade with NMBAs. However, the latency of the pharmacological induction depends not only on the drugs and their combinations but also on achieving an effective concentration of the drug at the site of action (muscle or brain). In turn, this is influenced by factors such as potency of the drug, dosage and haemodynamic status, especially cardiac output and regional blood flow to the site of action. It has been proposed that the difference in the latency of NMBAs observed in different age groups can be attributed to the differences in cardiac output (Cope 2003; Donati 1988; Garipey 1993).

It has recently been shown that pharmacological modification of cardiac output (and possibly muscle blood flow) can affect the onset of neuromuscular blockade (Ezri 2003). Thus, ephedrine may decrease the onset of action of NMBAs by increasing cardiac output and the latency to reach excellent intubation conditions. It has also been found that the administration of ephedrine during induction reduces the variability of the onset of action of rocuronium (Munoz 1997).

Why it is important to do this review

Ephedrine may be useful for decreasing the time needed to obtain excellent intubation conditions for direct laryngoscopy in adults. However, so far only primary studies have been published and no systematic reviews address this issue.

OBJECTIVES

The primary objective of this systematic review is to evaluate the effectiveness of ephedrine for reducing the time needed to obtain excellent intubation conditions during direct laryngoscopy in anaesthetized adults (with at least hypnotic agents and using NMBA).

METHODS

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

We will include randomized controlled trials (RCTs).

Types of participants

We will include studies of adult patients (as defined by each study protocol) who require oral TI for any indication (general anaesthesia, respiratory failure in the intensive care unit or the emergency room) according to the criteria defined in the protocol for each study.

We will exclude studies that performed TI with patients who were awake or who had not had NMBA administered.

Types of interventions

The experimental intervention will be defined as the administration of ephedrine during pharmacological induction (with at least hypnotic agents and using NMBA). This will be compared with the use of placebo or no intervention (the control intervention). We will exclude studies that compare ephedrine with other active interventions (that is another adrenergic drug).

Types of outcome measures

We will evaluate the outcomes that are summarized in Appendix 1.

Primary outcomes

1. Excellent intubation conditions at a specific time (as defined by the study author)

Secondary outcomes

1. Clinically acceptable intubation conditions at a specific time (as defined by study author)
2. The number of attempts at intubation
3. Time to confirmation of tube placement
4. Tachycardia after intubation (as defined by study author)
5. Hypertension after intubation (as defined by study author)
6. Patient discomfort (as defined by study author)

Search methods for identification of studies

We will undertake a comprehensive systematic review of relevant RCTs, using search terms, in the major databases. We will also handsearch the references of relevant studies. In addition, we will search using snowballing, searching ongoing studies and grey literature, and will make contact with experts and industry to identify further studies.

Electronic searches

We will search the following electronic databases: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (*The Cochrane Library*, current issue); MEDLINE (PubMed) (1966 to present); EMBASE (Ovid) (1988 to present); LILACS (BVS) (1982 to present) and CINAHL (1988 to present).

We will use specific search strategies for each database, which we will develop from the strategy for MEDLINE. Our search terms are found in the appendices (see Appendix 2, MEDLINE; Appendix 3, CINAHL; Appendix 4, CENTRAL; Appendix 5, EMBASE; Appendix 6, LILACS).

We will not impose any language or publication date restrictions.

Searching other resources

We will use the relevant articles identified to obtain new search terms. We will handsearch the reference list of relevant publications for additional studies, articles, conference proceedings and summaries. We will use the snowballing search strategy on relevant publications using the “related articles” of “citing articles” facility in PubMed and ISI (Inter-Services Intelligence) Web of Science (www.isiwebofknowledge.com) (Appendix 7).

We will conduct searches on specific websites to identify ongoing trials:

- www.clinicaltrials.gov;
- www.controlled-trials.com;
- www.clinicalstudyresults.org;
- www.update-software.com;
- www.joannabriggs.edu.au.

We will also search the following for grey literature sources:

- Clinical Medicine Netprints Collection Index to Theses
- Canada Portal Networked Digital Library of Theses and Dissertations;
- New York Academy of Science Grey Source;
- Australian Digital Thesis Program Proquest;
- Digital Theses ISTP on Web of Science British Library INSIDE (www.bl.uk/insideSIGLE);
- www.nhwww.nhmrc.gov.au/nics/asp/index.aspmrc.gov.au/nics/asp/index.asp;
- <http://opensigle.inist.fr>;
- www.nyam.org/library/pages/grey_literature_report;
- <http://international.inist.fr/article55.html>;
- www.science.gov;

- www.scirus.com.

Finally, will we contact authors of relevant publications and relevant pharmaceutical companies to identify additional published and unpublished studies.

Data collection and analysis

Selection of studies

Two authors (DARV, JES) will independently identify the titles and abstracts from the electronic and manual searches, snowballing, ongoing studies, grey literature, and contact with experts and industry. We will classify each title and abstract as relevant, irrelevant or uncertain. We will calculate the kappa statistic to quantify the interobserver agreement. We will select the full texts of the articles classified as relevant or uncertain by at least one of the authors

Subsequently, two authors (DARV, JES) will independently make a selection of identified publications that meet the selection criteria, through a checklist ([Appendix 8](#)). We will calculate the kappa statistic to quantify interobserver agreement. We will resolve disagreements by discussion. However, if there is no agreement after the arguments are presented by both sides we will consult a third author (NRM).

Data extraction and management

One author (DARV) will conduct an initial extraction of the data related to the descriptive aspects of the methods, participants and interventions for each study ([Appendix 9](#)) using a specific electronic format. Subsequently, two authors (DARV, JES) will independently extract the results of the interventions and record them in a specific electronic format. We will resolve disagreements by discussion. However, if there is no agreement after the arguments are presented by both sides we will consult a third author (NRM). We will not be blinded to the authors of studies or the sources of publications.

Assessment of risk of bias in included studies

Two authors (DARV, JES) will independently assess the risk of bias in each included study. We will assess the following aspects according to the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* ([Higgins 2011](#)).

- Random sequence generation.
- Allocation concealment.
- Blinding of participants and personnel.
- Blinding of outcome assessment.
- Incomplete outcome data.
- Selective reporting.
- Other bias.

- Summary assessment (objective outcomes).
- Summary assessment (subjective outcomes).

We will judge each domain as either low risk, high risk or unclear risk of bias. If the required data are not available in reports of studies, we will seek additional information by contacting the principal author of the study by email. We will resolve disagreements by discussion. However, if there is still no agreement after the arguments are presented by both sides we will consult a third author (NRM).

We will report the 'Risk of bias' table as part of the table 'Characteristics of included studies' and present a 'Risk of bias' summary figure, which will detail all of the judgements made for all included studies in the review.

Measures of treatment effect

Measures of treatment effect are described in [Appendix 1](#).

Unit of analysis issues

We will take each randomized patient as one unit of analysis. To avoid a 'unit of analysis error' we will only combine similar groups for comparison when handling studies with multiple treatment groups ([Higgins 2011](#)).

Dealing with missing data

If necessary, we will contact the authors of included studies in order to recover lost data. Where this is not possible, we will seek and calculate the lost data (for example, standard deviations will be calculated from standard errors or confidence intervals). If we use this procedure then the methods will be described in detail. If we cannot obtain the missing data through these efforts, we will use only the available data to perform the analysis.

Assessment of heterogeneity

We will assess heterogeneity and inconsistency across studies using the following strategies: comparison of methods, participants and interventions (methodological heterogeneity), comparison of patients (clinical heterogeneity), visual assessment of forest plots and the Chi^2 and I^2 statistics.

Different pharmacological approaches for facilitating TI will not be judged for methodological heterogeneity. Statistical heterogeneity will exist when the P value of Chi^2 is less than 0.10 or I^2 is greater than 50%. We have chosen a low P value for heterogeneity to avoid false-negative results when evaluating a small number of studies or studies with small sample sizes. We will also assess the degree of inconsistency between studies using values of I^2 greater than 50% to indicate the presence of significant inconsistency ([Higgins 2003](#)). We will explore and discuss causes of heterogeneity.

Assessment of reporting biases

We will address reporting bias through a detailed assessment of study methodologies. We will assess publication bias using funnel plots for the primary outcome.

Data synthesis

We will calculate relative risks (RR) for dichotomous outcomes. For continuous outcomes, we will use the mean within the appropriate scale. We will use the mean difference (MD) if continuous outcomes are measured with the same scale. For all estimates we will calculate 95% confidence intervals (CI). Where possible, we will combine the results of studies quantitatively according to the outcomes measured. We will use Review Manager (RevMan 5.1), the statistical program of The Cochrane Collaboration. Quantitative analysis of outcomes will be based on an intention-to-treat analysis. If this approach becomes necessary, we will apply it with caution and describe the procedure in detail.

We will calculate pooled estimates using a fixed-effect model, unless there is statistically significant heterogeneity. In the case of significant heterogeneity we will use a random-effects model. If there is significant clinical or methodological heterogeneity, we will not perform any statistical analysis to synthesize the results. For all pooled estimates we will calculate 95% confidence intervals.

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

We will perform subgroup analysis for the primary outcome when the required data are available. We will perform subgroup analysis according to:

- doses of ephedrine;
- latency;
- NMBA agent used for induction;
- use of priming with NMBA;
- hypnotic used in the induction;

- early or late use of ephedrine during induction;
- model of pharmacological induction (rapid sequence, timing etc.);
- clinical scenarios (anaesthesia, intensive care, emergency room etc.)

If a range of ephedrine doses is found, we will perform a meta-regression analysis.

Sensitivity analysis

We will perform a sensitivity analysis for the primary outcome to evaluate the effect on the results of studies with a high risks of bias. If required, we will perform another sensitivity analysis (for example, scale used to assess intubation conditions) for the primary outcome in order to explore the origin of heterogeneity.

Summarizing the findings and grading the evidence

We selected the most important outcomes to be summarized in the 'Summary of findings' (SOF) table:

1. clinically acceptable intubation conditions (excellent or good);
2. excellent intubation conditions;
3. heart rate after intubation (five minutes later);
4. mean arterial pressure after intubation (five minutes later);
5. pain at the site of injection of induction drugs.

Grading of the evidence will follow the GRADE approach.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Stephan Kettner (content editor), Nathan Pace (statistical editor), Jeffrey Man and Malcolm G Booth (peer reviewers) for their help and editorial advice during the preparation of this protocol.

REFERENCES

Additional references

ASA 2003

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. *Anesthesiology* 2003; **98**(5):1269–77. [PUBMED: 12717151]

Cheung 2006

Cheung RW, Irwin MG, Law BC, Chan CK. A clinical comparison of the Flexblade and Macintosh laryngoscopes for laryngeal exposure in anesthetized adults. *Anesthesia and Analgesia* 2006; **102**(2):626–30. [PUBMED: 16428574]

Combes 2007

Combes X, Andriamifidy L, Dufresne E, Suen P, Sauvat S, Scherrer E, et al. Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort. *British Journal of Anaesthesia* 2007; **99**(2):276–81. [PUBMED: 17573390]

Cooper 1992

Cooper R, Mirakhor RK, Clarke RS, Boules Z. Comparison of intubating conditions after administration of Org 9246 (rocuronium) and suxamethonium. *British Journal of Anaesthesia* 1992; **69**(3):269–73. [PUBMED: 1389845]

Cope 2003

Cope TM, Hunter JM. Selecting neuromuscular-blocking

drugs for elderly patients. *Drugs & Aging* 2003;**20**(2): 125–40. [PUBMED: 12534313]

Donati 1988

Donati F. Onset of action of relaxants. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1988;**35**(3 Pt 2):S52–8. [PUBMED: 3289780]

Ezri 2003

Ezri T, Szmuk P, Warters RD, Gebhard RE, Pivalizza EG, Katz J. Changes in onset time of rocuronium in patients pretreated with ephedrine and esmolol—the role of cardiac output. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003;**47**(9): 1067–72. [PUBMED: 12969097]

Fuchs-Buder 2007

Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J, 8th International Neuromuscular Meeting. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2007;**51**(7):789–808. [PUBMED: 17635389]

García-Guiral 1997

García-Guiral M, García-Amigueti F, Ortells-Polo MA, Muiños-Haro P, Gallego González J, Carral-Olondris JN. Relationship between laryngoscopy degree and intubation difficulty [Relación entre el grado de laringoscopia y de dificultad de intubación]. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 1997;**44**(3):93–7. [PUBMED: 9229740]

Garipey 1993

Garipey LP, Varin F, Donati F, Salib Y, Bevan DR. Influence of aging on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1993;**53**(5):340–7. [PUBMED: 8453853]

Gerstein 2010

Gerstein NS, Braude DA, Hung O, Sanders JC, Murphy MF. The Fastrach intubating laryngeal mask airway: an overview and update. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2010; **57**(6):588–601. [PUBMED: 20112078]

Heidegger 2011

Heidegger T. Videos in clinical medicine. Fiberoptic intubation. *New England Journal of Medicine* 2011;**364**(20):e42. [PUBMED: 21591939]

Higgins 2003

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;**327**(7414):557–60. [PUBMED: 12958120]

Higgins 2011

Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

Kabrhel 2007

Kabrhel C, Thomsen TW, Setnik GS, Walls RM. Videos in clinical medicine. Orotracheal intubation. *New England Journal of Medicine* 2007;**356**(17):e15. [PUBMED: 17460222]

Kluger 1999

Kluger MT, Short TG. Aspiration during anaesthesia: a review of 133 cases from the Australian Anaesthetic Incident Monitoring Study (AIMS). *Anaesthesia* 1999;**54**(1):19–26. [PUBMED: 10209365]

Lysakowski 2007

Lysakowski C, Suppan L, Czarnetzki C, Tassonyi E, Tramèr MR. Impact of the intubation model on the efficacy of rocuronium during rapid sequence intubation: systematic review of randomized trials. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2007;**51**(7):848–57. [PUBMED: 17635392]

Menck 2003

Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2003;**98**(5):1049–56. [PUBMED: 12717124]

Mencke 2006

Mencke T, Echternach M, Plinkert PK, Johann U, Afan N, Rensing H, et al. Does the timing of tracheal intubation based on neuromuscular monitoring decrease laryngeal injury? A randomized, prospective, controlled trial. *Anesthesia and Analgesia* 2006;**102**(1):306–12. [PUBMED: 16368848]

Mirakhur 1988

Mirakhur RK, Shepherd WF, Elliott P. Intraocular pressure changes during rapid sequence induction of anaesthesia: comparison of propofol and thiopentone in combination with vecuronium. *British Journal of Anaesthesia* 1988;**60**(4): 379–83. [PUBMED: 2895663]

Morgan 1994

Morgan P. The role of vasopressors in the management of hypotension induced by spinal and epidural anaesthesia. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1994;**41**:404–13. [PUBMED: 8055608]

Munoz 1997

Muñoz HR, González AG, Dagnino JA, González JA, Pérez AE. The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium. *Anesthesia and Analgesia* 1997;**85**(2):437–40. [PUBMED: 9249127]

Nathan 2007

Nathan N, Odin I. Induction of anaesthesia: a guide to drug choice. *Drugs* 2007;**67**(5):701–23. [PUBMED: 17385942]

RevMan 5.1

The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011.

Schwartz 1995

Schwartz DE, Matthey MA, Cohen NH. Death and other complications of emergency airway management in critically ill adults: A prospective investigation of 297 tracheal intubations. *Anesthesiology* 1995;**82**(2):367–76. [PUBMED: 7856895]

* Indicates the major publication for the study

APPENDICES

Appendix 1. Outcomes

Outcomes	Type	Data	Units	Effect measure
Excellent intubation conditions	Subjective	Dichotomous	Yes/No	RR
Clinically acceptable intubation conditions	Subjective	Dichotomous	Yes/No	RR
Number of attempts at intubation	Subjective	Continuous	Attempts	MD
Time to confirmation of tube placement	Subjective	Continuous	Seconds	MD
Tachycardia after intubation (as defined by author)	Objective	Dichotomous	Yes/No	RR
Hypertension after intubation (as defined by author)	Objective	Dichotomous	Yes/No	RR
Patient discomfort (as defined by author)	Subjective	Dichotomous	Yes/No	RR

Footnotes

Abbreviations: RR, risk ratio; MD, mean difference.

Appendix 2. MEDLINE (Ovid SP) search strategy

- #1. exp Ephedrine/
- #2. (Ephedrin* or Ephetonin* or Racephedrin*).mp.
- #3. #1 or #2
- #4. Laryngeal Masks/ or exp Intubation, Intratracheal/ or exp Laryngoscopy/
- #5. (TI or intubat* or laryngoscopy*).mp.
- #6. #4 or #5
- #7. #6 and #3

Appendix 3. CINAHL (EBSCOhost) search strategy

S1 (MM "Ephedrine")
S2 TX (Ephedrin* or Ephetonin* or Racephedrin*)
S3 S1 or S2
S4 (MH "Intubation, Intratracheal+") or (MM "Intubation+") or (MM "Administration, Intratracheal")
S5 (MM "Laryngoscopy")
S6 (MH "Laryngeal Masks")
S7 TX (intubar* or laryngoscopy*)
S8 S4 or S5 or S6 or S7
S9 S3 and S8

Appendix 4. CENTRAL (The Cochrane Library) search strategy

#1. MeSH descriptor Ephedrine explode all trees
#2. (Ephedrin* or Ephetonin* or Racephedrin*)
#3. (#1 OR #2)
#4. MeSH descriptor Intubation, Intratracheal explode all trees
#5. MeSH descriptor Laryngoscopy explode all trees
#6. MeSH descriptor Laryngeal Masks explode all trees
#7. (intubar* or laryngoscopy*)
#8. (#4 OR #5 OR #6 OR #7)
#9. (#3 AND #8)

Appendix 5. EMBASE (Ovid SP) search strategy

1 ephedrine derivative/ or exp ephedrine/
2 (Ephedrin* or Ephetonin* or Racephedrin*).mp.
3 1 or 2
4 laryngeal mask/ or exp endotracheal intubation/ or exp laryngoscopy/
5 (TI or intubar* or laryngoscopy*).mp.
6 4 or 5
7 6 and 3

Appendix 6. LILACS (BIREME interface) search strategy

"EPHEDRIN" or "EPHEDRINE" or "EPHEDRINES" or (ephedrin\$ or Ephetonin\$ or Racephedrin\$)

Appendix 7. ISI Web of Science search strategy

#1 TS=(Ephedrin* or Ephetonin* or Racephedrin*)
#2 TS=(TI or intubar* or laryngoscopy*)
#3 #1 and #2

Appendix 8. Check list for selection of studies

	ELIGIBILITY
Relevant type of study	Randomized clinical trial
Relevant participants and clinical scenario	Adult patients
	General anaesthesia or critical care setting or emergency room setting
	All patient receive pharmacological induction with NMBA
Relevant interventions	Ephedrine during induction in any group
	Any group receive placebo or no intervention
Relevant outcomes	Any relevant outcome (Appendix 1)

Do not proceed if any of the criteria of eligibility are no fulfilled.

If neither outcome was reported, authors should be contacted.

If study to be included in “excluded studies” section of the review, record below the information to be inserted into “table of excluded studies”.

Appendix 9. Data extracted in computer-based format

IDENTIFICATION

- Study ID
- References to trial (All references to a trial should be linked under one study ID in RevMan)
- Contact author(s)

METHODS

- Trial design (parallel / cross-over)
- Single centre / Multicentre
- Follow up
- Primary outcome

PARTICIPANTS

- Country / Countries
- Number of patients who were randomized
- Setting
- Age (mean, median, range, etc)
- Sex of participants (numbers, %, etc)
- ASA physical status (numbers, %, etc)

INTERVENTIONS

- Number of groups
- Group 1 (Details of the intervention)
- Group 2 (Details of the intervention)
- Other groups (Details of the intervention)
- Model of induction
- Time between ephedrine and induction
- Time between induction and laryngoscopy

- Co-interventions (NMBA/dose)
- Co-interventions (priming)
- Co-interventions (hypnotic/dose)
- Co-interventions (opioid/dose)

NOTES

- Funding
- Author's conclusions

RESULTS

- For each dichotomous outcomes (data for 2x2 table and proportion of missing data)
- For each continuous outcomes (mean, standard deviation, number of patients and proportion of missing data)

HISTORY

Protocol first published: Issue 3, 2012

CONTRIBUTIONS OF AUTHORS

Conceiving the review: David A Rincón-Valenzuela

Co-ordinating the review: DARV

Undertaking manual searches: DARV, Javier Eslava-Schmalbach

Screening search results: DARV, JES

Organizing retrieval of papers: DARV

Screening retrieved papers against inclusion criteria: DARV, JES

Appraising quality of papers: DARV, JES

Abstracting data from papers: DARV, JES

Writing to authors of papers for additional information: DARV

Providing additional data about papers: DARV, JES

Obtaining and screening data on unpublished studies: DARV

Data management for the review: DARV

Entering data into Review Manager ([RevMan 5.1](#)): DARV, Nelcy Rodriguez Malagon

RevMan statistical data: DARV, NRM

Other statistical analysis not using RevMan: DARV, NRM

Interpretation of data: DARV, JES, NRM

Statistical inferences: DARV, JES, NRM

Writing the review: DARV

Securing funding for the review: DARV

Guarantor for the review (one author): DARV

Person responsible for reading and checking review before submission: DARV

DECLARATIONS OF INTEREST

None known

SOURCES OF SUPPORT

Internal sources

- David A Rincón-Valenzuela, Colombia.

Personal resources

External sources

- No sources of support supplied

B. Anexo: Desenlaces estudiados

Desenlace	Tipo	Dato	Unidades
Condiciones de intubación excelentes	Subjetivo	Dicotómico	Si/No
Condiciones de intubación clínicamente aceptables	Subjetivo	Dicotómico	Si/No
Número de laringoscopias hasta la intubación	Subjetivo	Conteo	Intentos
Tiempo hasta la confirmación de la intubación	Subjetivo	Continuo	Segundos
Taquicardia después de la intubación	Objetivo	Dicotómico	Si/No
Hipertensión arterial después de la intubación	Objetivo	Dicotómico	Si/No
Arritmias después de la intubación	Objetivo	Dicotómico	Si/No
Incomodidad del paciente (dolor a la inyección)	Subjetivo	Dicotómico	Si/No

C. Anexo: Estrategias de búsqueda en bases de datos electrónicas

– **MEDLINE (Ovid SP, desde 1966 al presente)**

#1. exp Ephedrine/

#2. (Ephedrin* or Ephetonin* or Racephedrin*).mp.

#3. #1 or #2

#4. Laryngeal Masks/ or exp Intubation, Intratracheal/ or exp Laryngoscopy/

#5. (TI or intubat* or laryngoscopy*).mp.

#6. #4 or #5

#7. #6 and #3

– **CENTRAL (The Cochrane Library, número actual)**

#1. MeSH descriptor Ephedrine explode all trees

#2. (Ephedrin* or Ephetonin* or Racephedrin*)

#3. (#1 OR #2)

#4. MeSH descriptor Intubation, Intratracheal explode all trees

#5. MeSH descriptor Laryngoscopy explode all trees

#6. MeSH descriptor Laryngeal Masks explode all trees #7. (intubat* or laryngoscopy*)

#8. (#4 OR #5 OR #6 OR #7)

#9. (#3 AND #8)

– **EMBASE (Ovid SP, desde 1988 al presente)**

1 ephedrine derivative/ or exp ephedrine/

2 (Ephedrin* or Ephetonin* or Racephedrin*).mp.

3 1 or 2

4 laryngeal mask/ or exp endotracheal intubation/ or exp laryngoscopy/

5 (TI or intubat* or laryngoscopy*).mp.

6 4 or 5

7 6 and 3

– **LILACS (interface BIREME, desde 1982 al presente)**

“EPHEDRIN” or “EPHEDRINE” or “EPHEDRINES” or (ephedrin\$ or Ephetonin\$ or Racephedrin\$)

– **ISI (Inter-Services Intelligence) Web of Science**

#1 TS=(Ephedrin* or Ephetonin* or Racephedrin*)

#2 TS=(TI or intubat* or laryngoscopy*)

#3 #1 and #2

– **CINAHL (EBSCOhost, desde 1988 al presente)**

S1 (MM “Ephedrine”)

S2 TX (Ephedrin* or Ephetonin* or Racephedrin*)

S3 S1 or S2

S4 (MH “Intubation, Intratracheal+”) or (MM “Intubation+”) or (MM “Administration, Intratracheal”)

S5 (MM “Laryngoscopy”)

S6 (MH “Laryngeal Masks”)

S7 TX (intubat* or laryngoscopy*)

S8 S4 or S5 or S6 or S7

S9 S3 and S8

– **mRCT (metaRegister of Controlled Trials)**

ephedrine

D. Anexo: Características de los estudios incluidos

0

Estudio	el-Beheiry 1995
Referencias	el-Beheiry 1995; Gin 1996

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 24 Country: Canada; Setting: Ambulatory surgery; Age (years): 31±8; Sex: men (44%) women (56%); Physical status: ASA 1,2; Weigth (kg): 73±14
Interventions	Groups (included): 2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 70 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: No treatment EXCLUDED GROUP(S): Volume loading with Ringer's lactate 12 ml/kg (n=12) Model of intubation: RSII; Time between ephedrine and induction: Just before; Time between induction and laryngoscopy: 30 seconds; NMBA: Succinylcholine 1,5 mg/kg; Priming dose: d-tubocurarine 3 mg; Anesthetic drug: Propofol 2,5 mg/kg; Opioid: No; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: Mirakhr scale Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	El-Beheiry 1995, pag 876, col 1, par 3: "Patients included in the study were allocated randomly into three groups..."
2	Allocation concealment	Unclear risk	Comment: No stated
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Comment: Personnel was no blinding and patients under general anesthesia. The outcomes are not likely to be influenced by lack of blinding.
4	Blinding of outcome assessment	Unclear risk	Comment: No stated
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Muñoz 1997
Referencias	Muñoz 1998; Simhi 1998

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 60 Country: Chile; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 36±8; Sex: men (27%) women (73%); Physical status: ASA 1,2; Weight (kg): 63±10
Interventions	Groups (included): 2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 70 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: Electrophysiological study; Time between ephedrine and induction: 30 seconds; Time between induction and laryngoscopy: Maximum neuromuscular blockade; NMBA: Rocuronium 0,6 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Thiopental 4 mg/kg; Opioid: Fentanyl 3 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: - Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: No stated Hypertension after intubation: No stated Arrhythmia after intubation: No stated Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	Muñoz 1998, pag 437, col 1, par 3: "Patients were randomly assigned..."
2	Allocation concealment	Unclear risk	Comment: No stated
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Comment: Personnel was no blinding and patients under general anesthesia. The outcomes are not likely to be influenced by lack of blinding.
4	Blinding of outcome assessment	Unclear risk	Comment: No stated
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Gamlin 1999
Referencias	Gamlin 1999

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 40 Country: Australia, United Kingdom; Setting: Urological surgery; Age (years): 73±9; Sex: men (100%) women (0%); Physical status: ASA 3,4; Weight (kg): 75±16
Interventions	Groups (included): 4 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 150 µg/kg IV; Ephedrine 220 µg/kg IV; Ephedrine 260 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: No stated; Time between ephedrine and induction: At the same time; Time between induction and laryngoscopy: No stated; NMBA: No stated; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol ±2 mg/kg; Opioid: No; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: - Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: No stated Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	Gamlin 1999, pag 477, col 2: "... patients being randomized to a group..."
2	Allocation concealment	Unclear risk	Gamlin 1999, pag 477, col 2: "... by the sealed enveloped method."
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Gamlin 1999, pag 477, col 2: "Two anaesthetists, both blinded to the dose of ephedrine administered, were present during the entire study period."
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	Comment: Insufficient information to permit judgement, but the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding
5a	Incomplete outcome data (early)	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement,
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Sarioglu 1999
Referencias	Sarioglu 1999

Characteristics of included studies

Methods	Design: Paralel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 80 Country: Turkey; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 20 to 65; Sex: men (No stated) women (No stated); Physical status: ASA 1,2; Weigth (kg): No stated
Interventions	Groups (included): 2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 70 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: Electrophysiological study; Time between ephedrine and induction: At the same time; Time between induction and laryngoscopy: Maximum neuromuscular blockade; NMBA: Rocuronium 0,6 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Thiopentone 7 mg/kg; Opioid: Fentanyl 3 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: - Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: No stated Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
2	Allocation concealment	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
3	Blinding of participants and personnel	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
4	Blinding of outcome assessment	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
5a	Incomplete outcome data (early)	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
7	Other bias	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Albert 2000
Referencias	Bitar 1999; Albert 2000

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 30 Country: Belgium; Setting: No stated; Age (years): No stated; Sex: men (No stated) women (No stated); Physical status: No stated; Weigth (kg): No stated
Interventions	Groups (included): 2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 70 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: Electrophysiological study; Time between ephedrine and induction: 5 seconds; Time between induction and laryngoscopy: 2 minutes; NMBA: Cisatracurium 0,15 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol; Opioid: Sufentanyl; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: No stated Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement,
2	Allocation concealment	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement,
3	Blinding of participants and personnel	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement,
4	Blinding of outcome assessment	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement,
5a	Incomplete outcome data (early)	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement,
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement,
7	Other bias	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement,

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Cheong 2002
Referencias	Cheong 2002

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 146 Country: South Korea; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 37±13; Sex: men (35%) women (65%); Physical status: ASA 1,2; Weight (kg): 64±10
Interventions	Groups (included): 5 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 30 µg/kg IV; Ephedrine 70 µg/kg IV; Ephedrine 110 µg/kg IV; Ephedrine 150 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): 2% Lidocaine 2 ml (n=30) Model of intubation: Classical; Time between ephedrine and induction: 30 seconds; Time between induction and laryngoscopy: 3 minutes; NMBA: Vecuronium 0,15 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol 2,5 mg/kg; Opioid: Fentanyl 2 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: - Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: Systolic arterial blood pressure >200 mm Hg or increase of >30% of preinduction value for >60 s Arrhythmia after intubation: No stated Patient discomfort: Any pain at propofol injection (McCrirrick scale)
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Low risk	Cheong 2002, pag 1293, col 2, par 2: "Randomization was based on computer-generated codes that were maintained in sequentially numbered opaque envelopes."
2	Allocation concealment	Low risk	Comment: Like the previous
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Cheong 2002, pag 1293, col 2, par 2: "All syringes of test solution were prepared by another investigator and covered so that the investigator who assessed the patient response was unaware of the nature of the solution." Comment: Patients under general anesthesia
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	Cheong 2002, pag 1294, col 1, par 2: "Also, a blinded anesthesiologist asked the patient to evaluate the pain score..."
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Low risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Low risk

Estudio	Tan 2002
Referencias	Tan 2002; El-Orbany 2002

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 100 Country: China; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 39±9; Sex: men (31%) women (69%); Physical status: ASA 1,2; Weight (kg): 58±10
Interventions	Groups (included): 2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 250 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: No treatment EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: RSII; Time between ephedrine and induction: At the same time; Time between induction and laryngoscopy: 60 seconds; NMBA: Rocuronium 0,6 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol 2,5 mg/kg; Opioid: No; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: Cooper scale Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: Ventricular fibrillation or tachycardia, runs of ventricular ectopic beats more frequent than 1:5 or R on T ventricular ectopic beats Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	Tan 2002, pag 224, col 1, par 3: "Patients were randomised..."
2	Allocation concealment	Unclear risk	Tan 2002, pag 224, col 1, par 3: "... by sealed envelope..."
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Comment: Personnel was no blinding and patients under general anesthesia. The outcomes are not likely to be influenced by lack of blinding.
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	"Tan 2002, pag 224, col 1, par 3: "... an anaesthetist blinded to group allocation was asked to intubate the patient's trachea.""
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Kim 2003
Referencias	Hemmerling 2003; Kim 2003

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 120 Country: South Korea; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 39 (20 to 57); Sex: men (37%) women (63%); Physical status: ASA 1,2; Weight (kg): 63±11
Interventions	Groups (included): 4 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 30 µg/kg IV; Ephedrine 70 µg/kg IV; Ephedrine 110 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: Classical; Time between ephedrine and induction: 30 seconds; Time between induction and laryngoscopy: 2 minutes; NMBA: Vecuronium 0,1 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol 2-2,5 mg/kg; Opioid: Fentanyl 2 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: Cooper scale Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: No stated Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	Kim 2003, pag 1043, col 1, par 1: "Patients without premedication were randomly assigned..."
2	Allocation concealment	Unclear risk	Comment: No stated
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Kim 2003, pag 1043, col 1, par 2: "The anesthesiologist performing the induction of anesthesia was blinded to the study doses of the drug..."
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	Kim 2003, pag 1043, col 1, par 2: "Tracheal intubation at 2 min after vecuronium injection was performed by a skilled anesthesiologist blinded to group assignment within <15 s."
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Komatsu 2003
Referencias	Komatsu 2003

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 53 Country: Japan; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 44±13; Sex: men (38%) women (62%); Physical status: ASA 1,2; Weight (kg): 57±10
Interventions	Groups (included): 2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 210 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: Electrophysiological study; Time between ephedrine and induction: 10 min after; Time between induction and laryngoscopy: No stated; NMBA: Vecuronium 0,1 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol 1,5 mg/kg; Opioid: Fentanyl 2 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: - Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: Heart rate exceeding 100 bpm Hypertension after intubation: Systolic blood pressure exceeding 170 mm Hg Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Low risk	Komatsu 2003, pag 481, col 1, par 1: "Randomization was based on computer-generated codes that were maintained in sequentially numbered opaque envelopes."
2	Allocation concealment	Low risk	Comment: Like the previous
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Comment: Personnel blinding was unclear and patients was under general anesthesia. The outcomes are not likely to be influenced by lack of blinding.
4	Blinding of outcome assessment	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Santiveri 2003
Referencias	Santiveri 2003

Characteristics of included studies

Methods	Design: Factorial 2x2; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 80 Country: España; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 56±16; Sex: men (38%) women (62%); Physical status: ASA 1,2,3; Weight (kg): 70±10
Interventions	Groups (included): 2x2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 10 mg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: Electrophysiological study; Time between ephedrine and induction: 5 minutes; Time between induction and laryngoscopy: T1 < 10% of basal measurement; NMBA: Rocuronium/Atracurium 0,6 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol 2 mg/kg; Opioid: Fentanyl 3 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: No stated Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	Santiveri 2003, pag 177, col 2, par 2: "Los grupos fueron aleatorizados..."
2	Allocation concealment	Unclear risk	Comment: No stated
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Comment: Personnel was no blinding and patients under general anesthesia. The outcomes are not likely to be influenced by lack of blinding.
4	Blinding of outcome assessment	Unclear risk	Comment: No stated
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Ganidagli 2004
Referencias	Ganidagli 2004

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 50 Country: Turkey; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 18 to 64; Sex: men (No stated) women (No stated); Physical status: ASA 1,2; Weight (kg): No stated
Interventions	Groups (included): 2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 70 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: Electrophysiological study; Time between ephedrine and induction: 3 minutes; Time between induction and laryngoscopy: 100% depression of electromyographic response; NMBA: Succinylcholine 1 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol 2 mg/kg; Opioid: Remifentanyl 1 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: Grant scale Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: Time interval between the end of the succinylcholine injection and placement of the tube in the trachea Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	Ganidagli 2004, pag 1307, col 1, par 2: "Patients were randomly assigned to receive either..."
2	Allocation concealment	Unclear risk	Comment: No stated
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Comment: Personnel was no blinding and patients under general anesthesia. The outcomes are not likely to be influenced by lack of blinding.
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	"Ganidagli 2004, pag 1307, col 1, par 4: ""All intubations were carried out by an anaesthesiologist blinded to the study drug and monitored parameters.""
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Unclear risk	Comment: The baseline characteristics were not stated. The study appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Ittichaikulthol 2004
Referencias	Ittichaikulthol 2004

Characteristics of included studies

Methods	Design: Paralel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 60 Country: Thailand; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 15 to 60; Sex: men (No stated) women (No stated); Physical status: ASA 1,2; Weigth (kg): No stated
Interventions	Groups (included): 2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 70 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: RSII; Time between ephedrine and induction: 1 minute; Time between induction and laryngoscopy: No stated; NMBA: Rocuronium 0,9 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Thiopental 3-5 mg/kg; Opioid: Fentanyl 1 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: - Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: No stated Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
2	Allocation concealment	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
3	Blinding of participants and personnel	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
4	Blinding of outcome assessment	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
5a	Incomplete outcome data (early)	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
7	Other bias	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Leykin 2005
Referencias	Leykin 2005; El-Orbany 2006; Leykin 2006

Characteristics of included studies

Methods	Design: Factorial 2x2; Follow-up: One day
Participants	Sample size (included): 124 Country: Italy; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 42±13; Sex: men (11%) women (89%); Physical status: ASA 1,2; Weight (kg): 72±14
Interventions	Groups (included): 2x2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 210 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: RSII; Time between ephedrine and induction: At the same time; Time between induction and laryngoscopy: 30 seconds; NMBA: Rocuronium 0,4 mg/kg; Priming dose: Rocuronium 0,04 mg/kg or no priming; Anesthetic drug: Propofol 2,5 mg/kg; Opioid: No; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: Cooper scale Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: No stated Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Low risk	Leykin 2005, pag 793, col 1, par 4: "... patients were randomly allocated, by computer-generated randomization sequence..."
2	Allocation concealment	Low risk	Comment: Like the previous
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Comment: Personnel blinding was unclear and patients was under general anesthesia. The outcomes are not likely to be influenced by lack of blinding.
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	"Leykin 2005, pag 793, col 2, par 1: ""Tracheal intubation was performed and assessed by an anaesthesiologist with at least 10 years of clinical experience, who was blinded to the group allocation and not involved in the protocol.""
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Low risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Low risk

Estudio	Ozkoçak 2005
Referencias	Ozkoçak 2005

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 50 Country: Turkey; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 59±17; Sex: men (52%) women (48%); Physical status: ASA 1,2; Weight (kg): 73±13
Interventions	Groups (included): 2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 70 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): Ketamine 0,5 mcg/kg IV (n=25) Model of intubation: Classical; Time between ephedrine and induction: 30 seconds; Time between induction and laryngoscopy: No stated; NMBA: Atracurium 0,5 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol 2,5 mg/kg; Opioid: Fentanyl 1 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: - Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: No stated Patient discomfort: Any pain at propofol injection
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Low risk	Ozkoçak 2005, pag 45, col 1, par 4: "Patients were randomly divided into three groups. Randomization was performed using sequentially-numbered opaque envelopes."
2	Allocation concealment	Low risk	Comment: Like the previous
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	"Ozkoçak 2005, pag 45, col 1, par 4: ""The investigators who prepared the syringes of the test solutions were different to those assessing the responses of the patients."" ""The patients were also unaware of the study drug used.""
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	Comment: Like the previous
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Low risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Low risk

Estudio	Ishiyama 2006
Referencias	Ishiyama 2006

Characteristics of included studies

Methods	Design: Factorial 2x2; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 200 Country: Japan; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 58±15; Sex: men (50%) women (50%); Physical status: ASA 1,2; Weight (kg): 58±11
Interventions	Groups (included): 2x2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 50 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: Classical; Time between ephedrine and induction: 30 seconds; Time between induction and laryngoscopy: 3 minutes; NMBA: Vecuronium 0,1 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol 2 mg/kg; Opioid: No; Other drugs: Clonidine or Diazepam
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: - Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: Any pain at propofol injection
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Low risk	Ishiyama 2006, pag 212, col 1, par 5: "Patients were assigned randomly from a previously generated chart..."
2	Allocation concealment	High risk	Comment: Like the previous
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Comment: Personnel was no blinding and patients under general anesthesia. The outcomes are not likely to be influenced by lack of blinding.
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	"Ishiyama 2006, pag 212, col 2, par 2: ""Investigators who assessed the pain score were blinded to whether patients received clonidine, diazepam, ephedrine, or saline.""
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	High risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	High risk

Estudio	Atashkhoyi 2007
Referencias	Atashkhoyi 2007

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 60 Country: Iran; Setting: Elective gynecologic surgeries; Age (years): No stated; Sex: men (No stated) women (No stated); Physical status: No stated; Weight (kg): No stated
Interventions	Groups (included): 2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 70 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: RSII; Time between ephedrine and induction: 3 minutes; Time between induction and laryngoscopy: No stated; NMBA: Succinylcholine 0,6 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Thiopentone; Opioid: Fentanyl; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: - Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: No stated Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
2	Allocation concealment	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
3	Blinding of participants and personnel	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
4	Blinding of outcome assessment	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
5a	Incomplete outcome data (early)	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Gopalakrishna 2007
Referencias	Gopalakrishna 2007

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 100 Country: India; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 33±9; Sex: men (45%) women (55%); Physical status: ASA 1; Weight (kg): 56±10
Interventions	Groups (included): 4 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 75 µg/kg IV; Ephedrine 100 µg/kg IV; Ephedrine 150 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: RSII; Time between ephedrine and induction: 3 minutes; Time between induction and laryngoscopy: 60 seconds; NMBA: Rocuronium 0,6 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol 2,5 mg/kg; Opioid: Fentanyl 1 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: GCRP scale Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: Time from the insertion of the laryngoscope blade into the patient's mouth to its removal after successful intubation Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Low risk	Gopalakrishna 2007, pag 192, col 1, par 2: "Randomization into one of the four groups was done by a computer-generated random number table..."
2	Allocation concealment	Unclear risk	Gopalakrishna 2007, pag 192, col 1, par 2: "... sealed envelope technique"
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Gopalakrishna 2007, pag 192, col 1, par 5: "The study drug was prepared by an anaesthesiologist not involved in the study in an unlabelled 5-ml syringe..."
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	Comment: Patients under general anesthesia.
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Gopalakrishna 2007, pag 192, col 2, par 2: "An anaesthesiologist with at least 3 yr of experience, blinded to study drug, performed laryngoscopy and tracheal intubation".
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The anaesthesiologist that perform the laryngoscopy is a outcome assesor.
7	Other bias	Low risk	Comment: No missing outcome data

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Mohammadi 2007
Referencias	Mohammadi 2007; Soltanimohammadi 2007

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 70 Country: Iran; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 36±14; Sex: men (46%) women (54%); Physical status: ASA 1,2; Weight (kg): 67±11
Interventions	Groups (included): 2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 140 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: RSII; Time between ephedrine and induction: At the same time; Time between induction and laryngoscopy: 30 seconds; NMBA: Atracurium 0,5 mg/kg; Priming dose: Atracurium 0,05 mg/kg; Anesthetic drug: Propofol 2,5 mg/kg; Opioid: Fentanyl 2 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: Cooper scale Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: >30% than base line value Hypertension after intubation: >30% than base line value Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Low risk	Mohammadi 2007, pag 885, col 2, par 3: "Randomization was based on computer-generated codes that were concealed until interactions were assigned."
2	Allocation concealment	Low risk	Comment: Like the previous
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Mohammadi 2007, pag 885, col 2, par 3: "The coded syringes were prepared by an independent anesthetist in equal volume and shape there fore both the anesthesiologist and the patient was blinded to the group assignment."
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	Mohammadi 2007, pag 885, col 2, par 3: "Tracheal intubation was performed and assessed by an anaesthesiologist with at least 5 years of clinical experience, who was blinded to the group allocation."
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Low risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Low risk

Estudio	Moro 2007
Referencias	Moro 2007

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 60 Country: Brazil; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 32±9; Sex: men (No stated) women (No stated); Physical status: ASA 1,2; Weigth (kg): 66±10
Interventions	Groups (included): 3 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine ±50 µg/kg IV; Ephedrine ±100 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: No treatment EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: Electrophysiological study; Time between ephedrine and induction: At the same time; Time between induction and laryngoscopy: T1 < 5% of basal measurement; NMBA: Cisatracurium 0,15 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol ±1 mg/kg; Opioid: Remifentanyl 0,75 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: - Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: Pressão arterial maior que 200 mmHg ou aumento acima de 30% dos valores iniciais Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: "não há"

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	Moro 2007, pag 272, col 2, par 2: "Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente..."
2	Allocation concealment	Unclear risk	Comment: No stated
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Comment: Personnel blinding was unclear and patients was under general anesthesia. The outcomes are not likely to be influenced by lack of blinding.
4	Blinding of outcome assessment	Unclear risk	Comment: No stated
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Belyamani 2008
Referencias	Belyamani 2008

Characteristics of included studies

Methods	Design: Factorial 2x2; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 80 Country: Morocco; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 35±8; Sex: men (46%) women (54%); Physical status: ASA 1,2; Weight (kg): BMI 23,2±2,0
Interventions	Groups (included): 2x2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 70 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: RSII; Time between ephedrine and induction: 30 seconds; Time between induction and laryngoscopy: 60 seconds; NMBA: Rocuronium 0,6 mg/kg or Succinylcholine 1 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol 2,5 mg/kg; Opioid: Fentanyl 3 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: GCRP scale Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: a` partir du moment de l'introduction de la lame du laryngoscope jusqu'au gonflement du ballonnet a é té chronomé tré e. Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Low risk	Belyamani 2008, pag 293, col 1, par 4: "Les patients é taient attribué s a` quatre groupes de traitement selon une table de randomisation."
2	Allocation concealment	Low risk	Comment: Like the previous
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Belyamani 2008, pag 293, col 1, par 4: "Les médicaments ont é té pré paré s dans une seringue de 5 ml, a` l'exté rieur de la salle d'ope ration, par un infirmier anesthé siste diplo'mé d'é tat non impliqué dans l'anesthé sie."
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	Belyamani 2008, pag 293, col 2, par 1: ""Les patients et le mé decin anesthé siste responsable de l'induction n'é taient pas informé s du contenu des seringues."
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Belyamani 2008, pag 293, col 2, par 1: "Trente secondes apre's l'administration du curare, un autre mé decin anesthé siste senior, non informé du protocole d'induction utilisé , a é té chargé d'intuber le patient (tous les malades e taient intubé s par le mé me anesthé siste)."
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: No missing outcome data
7	Other bias	Low risk	Comment: The study protocol is not available

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Low risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Low risk

Estudio	Han 2008
Referencias	Han 2008

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 75 Country: South Korea; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 35±12; Sex: men (100%) women (0%); Physical status: ASA 1; Weight (kg): 69±8
Interventions	Groups (included): 3 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 70 µg/kg IV (early: ±4 min before induction); Ephedrine 70 µg/kg IV (late: ±30 sec before induction) CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: Electrophysiological study; Time between ephedrine and induction: 4 minutes or 30 seconds; Time between induction and laryngoscopy: Maximum depression of electromyographic response; NMBA: Rocuronium 0,6 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol 2 mg/kg; Opioid: Fentanyl 2 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: Cooper scale Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	Han 2008, pag 857, col 1, par 3: "Patients were randomly separated into three groups..."
2	Allocation concealment	Unclear risk	Comment: No stated
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Comment: Personnel blinding was unclear and patients was under general anesthesia. The outcomes are not likely to be influenced by lack of blinding.
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	Han 2008, pag 857, col 1, par 3: ""Orotracheal intubation was performed by a skilled anaesthetist blinded to the group assignments..."
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Alagha 2009
Referencias	Alagha 2009

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 64 Country: Iran; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 29±9; Sex: men (55%) women (45%); Physical status: ASA 1,2; Weight (kg): No stated
Interventions	Groups (included): 2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 70 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: RSII; Time between ephedrine and induction: At the same time; Time between induction and laryngoscopy: 30 seconds; NMBA: Atracurium 0,5 mg/kg; Priming dose: Atracurium 0,04 mg/kg; Anesthetic drug: Propofol 2,5 mg/kg; Opioid: Fentanyl 1,5 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: Cooper scale Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: Heart rate exceeded 120 bpm Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	Alagha 2009, pag 29, col 1, par 4: "... allocation of patients to groups was carried out by randomization."
2	Allocation concealment	Unclear risk	Comment: No stated
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Comment: Personnel blinding was unclear and patients was under general anesthesia. The outcomes are not likely to be influenced by lack of blinding.
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	Alagha 2009, pag 29, col 2, par 2: "'Tracheal intubation was performed and assessed by a single anesthesiologist who was blinded to the group allocation and not involved in the assessment. The physician responsible for recording the results and the statistician interpreting them were also ignorant of the allocation."
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: The study protocol is not available
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Leykin 2010
Referencias	Leykin 2010

Characteristics of included studies

Methods	Design: Factorial 2x2; Follow-up: One day
Participants	Sample size (included): 124 Country: Italy; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 39±12; Sex: men (28%) women (72%); Physical status: ASA 1,2; Weight (kg): 69±14
Interventions	Groups (included): 2x2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 70 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): No Model of intubation: RSII; Time between ephedrine and induction: 30 seconds; Time between induction and laryngoscopy: 60 seconds; NMBA: Cisatracurium 0,145 mg/kg; Priming dose: Cisatracurium 0,05 mg/kg or no priming; Anesthetic drug: Propofol 2 mg/kg; Opioid: Sufentanyl 0,15 mcg/kg; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: Cooper scale Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: No stated Patient discomfort: -
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Low risk	Leykin 2010, pag 426, col, par 3: "Patients were allocated by a computer-generated randomization sequence to one of 4 groups of 31 patients each."
2	Allocation concealment	Low risk	Comment: Like the previous
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Comment: Personnel blinding was unclear and patients was under general anesthesia. The outcomes are not likely to be influenced by lack of blinding.
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	"Leykin 2010, pag 426, col, par 6: "Tracheal intubation was performed and assessed by an anesthesiologist with at least 10 years of clinical experience, who was blinded to group allocation and not involved in the protocol." "
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Low risk	Comment: The study protocol is available and all of the study's pre-specified outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way.
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Low risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Low risk

Estudio	Khezri 2011
Referencias	Khezri 2011

Characteristics of included studies

Methods	Design: Parallel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 99 Country: Iran; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): 31±8; Sex: men (56%) women (44%); Physical status: ASA 1,2; Weight (kg): 74±10
Interventions	Groups (included): 3 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 30 µg/kg IV; Ephedrine 70 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): Lidocaine 0,5 mg/kg IV (n=33) Lidocaine 0,5 mg/kg + ephedrine 30 mcg/kg (n=33) Model of intubation: Classical; Time between ephedrine and induction: 1 minute; Time between induction and laryngoscopy: No stated; NMBA: No stated; Priming dose: No; Anesthetic drug: Propofol 2 mg/kg; Opioid: No; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: - Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: Severe hypertension (>200 mmHg) or an increase of >30% of preinduction value for >60 seconds, Arrhythmia after intubation: No stated Patient discomfort: Any pain at propofol injection
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Low risk	Khezri 2011, pag 55, col 1, par 2: "Randomization was performed based on computer-generated codes."
2	Allocation concealment	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
3	Blinding of participants and personnel	Low risk	Khezri 2011, pag 55, col 1, par 2: "The coded syringes were identical and the drugs were prepared and stored at room temperature (21-23°C) by the personnel not involved in the study, who randomly handed over to the anesthetists for pretreatment who were unaware of the identity of the drug... "
4	Blinding of outcome assessment	Low risk	Khezri 2011, pag 55, col 1, par 2: "... so that the investigator who assessed the patient response was also ignorant of the nature of the solution. "
5a	Incomplete outcome data (early)	Low risk	Comment: No missing outcome data
6	Selective reporting	Low risk	Comment: The study protocol is available (NCT01186549) and all of the study's pre-specified outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way
7	Other bias	Low risk	Comment: The study does not had baseline imbalance and appears to be free of other sources of bias.

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

Estudio	Akcaboy 2012
Referencias	Akcaboy 2012

Characteristics of included studies

Methods	Design: Paralel; Follow-up: Intraoperative
Participants	Sample size (included): 80 Country: Turkey; Setting: Non-cardiac, elective surgery; Age (years): No stated; Sex: men (No stated) women (No stated); Physical status: ASA 1,2; Weigth (kg): No stated
Interventions	Groups (included): 2 EXPERIMENTAL INTERVENTION(S): Ephedrine 70 µg/kg IV CONTROL INTERVENTION: Saline EXCLUDED GROUP(S): Lidocaine 0,5 mg/kg IV (n=40) Model of intubation: Classical; Time between ephedrine and induction: 30 seconds; Time between induction and laryngoscopy: No stated; NMBA: Rocuronium 0,6 mg/kg; Priming dose: No; Anesthetic drug: Thiopental; Opioid: No; Other drugs: No
Outcomes	DEFINITIONS Intubation conditions: - Number of attempts at intubation: - Time to confirmation of tube placement: - Tachycardia after intubation: - Hypertension after intubation: - Arrhythmia after intubation: - Patient discomfort: Any pain at propofol injection
Notes	Funding: No stated; Conflicts of interest: No stated

Risk of Bias

	BIAS	JUDGEMENT	SUPPORT FOR JUDGEMENT
1	Random sequence generation	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
2	Allocation concealment	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
3	Blinding of participants and personnel	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
4	Blinding of outcome assessment	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
5a	Incomplete outcome data (early)	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
6	Selective reporting	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement
7	Other bias	Unclear risk	Comment: Insufficient information to permit judgement

Summary Assessment

A. Subjective outcomes (1,2,3,4,5a,7)	Unclear risk
B. Objective outcomes (1,2,3,5a,7)	Unclear risk

E. Anexo: Tabla de resumen de hallazgos (SoF table)

Desenlace	Fuente de la evidencia	Calidad de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Impacto clínico
Condiciones de intubación excelentes (DESENLACE IMPORTANTE)	4 estudio 398 pacientes	⊕⊕⊕O MODERADA Experimentos con bajo riesgo de sesgo. (-1) por inconsistencia importante	OR 5,88 (2,25 a 15,38)	El uso de efedrina aumenta la probabilidad de tener condiciones excelentes de intubación durante una laringoscopia directa. Con una probabilidad de base de tener condiciones excelentes de intubación de 20%, se obtienen condiciones excelentes de intubación en un caso por cada tres pacientes tratados con efedrina: NNT 3 (1 a 9)
Condiciones de intubación clínicamente aceptables (DESENLACE IMPORTANTE)	4 estudio 398 pacientes	⊕⊕⊕O MODERADA Experimentos con bajo riesgo de sesgo. (-1) por inconsistencia importante	OR 5,88 (2,25 a 15,38)	El uso de efedrina no tiene influencia sobre la probabilidad de tener condiciones de intubación aceptables
Tiempo hasta la confirmación de la intubación (DESENLACE IMPORTANTE)	1 estudio 80 pacientes	⊕⊕⊕O MODERADA Experimentos con bajo riesgo de sesgo. (-1) por probabilidad de sesgo de reporte	DM -23 s (-26 a -20)	El uso de efedrina disminuye en 37% el tiempo desde la inducción farmacológica hasta la confirmación de la intubación. Sin el uso de efedrina el tiempo promedio hasta la intubación es de 62 segundos
Taquicardia después de la intubación (DESENLACE IMPORTANTE)	1 estudio 70 pacientes	⊕⊕⊕O MODERADA Experimentos con bajo riesgo de sesgo. (-1) por probabilidad de sesgo de reporte	OR 5,30 (0,25 a 114,47)	El uso de efedrina no tiene influencia sobre la probabilidad de tener taquicardia después de la intubación

Desenlace	Fuente de la evidencia	Calidad de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Impacto clínico
Incomodidad del paciente (dolor a la inyección) (DESENLACE IMPORTANTE)	2 estudios 200 pacientes	⊕⊕⊕O MODERADA Experimentos con bajo riesgo de sesgo. (-1) por inconsistencia importante	OR 0,26 (0,03 a 1,97)	El uso de efedrina no tiene influencia sobre la probabilidad de tener dolor a la inyección de los medicamentos de la inducción farmacológica

Abreviaturas: RR, riesgo relativo; NNT, número necesario a tratar; DM, diferencia de medias; DR, diferencia de riesgos.

F. Anexo: Gráficos de bosque del análisis de sensibilidad sobre la influencia del riesgo de sesgo en el desenlace primario

Gráfico de bosque sobre la influencia del riesgo de sesgo en el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación excelentes

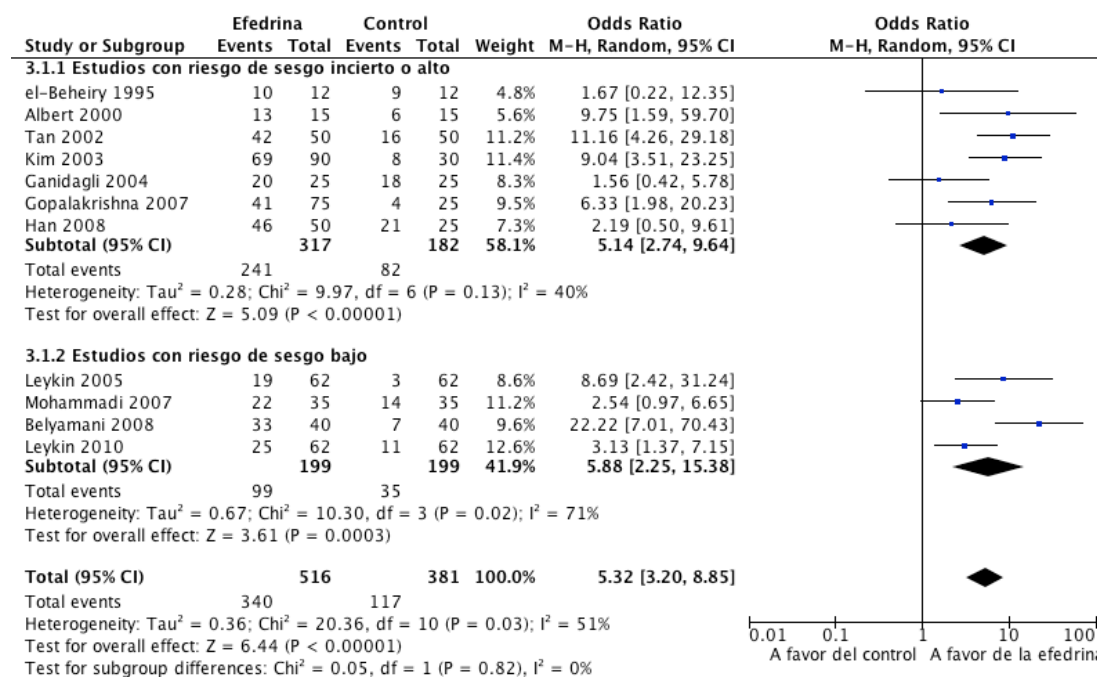


Gráfico de bosque sobre la influencia del riesgo de sesgo en el efecto de la efedrina vs. control sobre las condiciones de intubación clínicamente aceptables

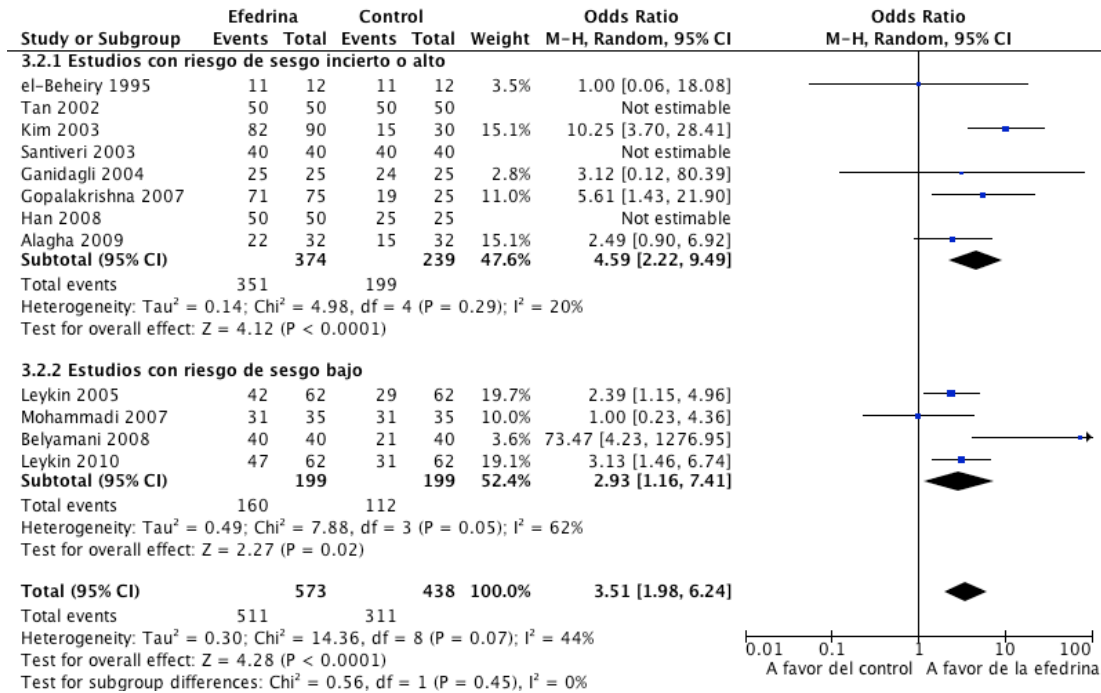


Gráfico de bosque sobre la influencia del riesgo de sesgo en el efecto de la efedrina vs. control sobre el tiempo (en segundos) hasta la confirmación de la intubación

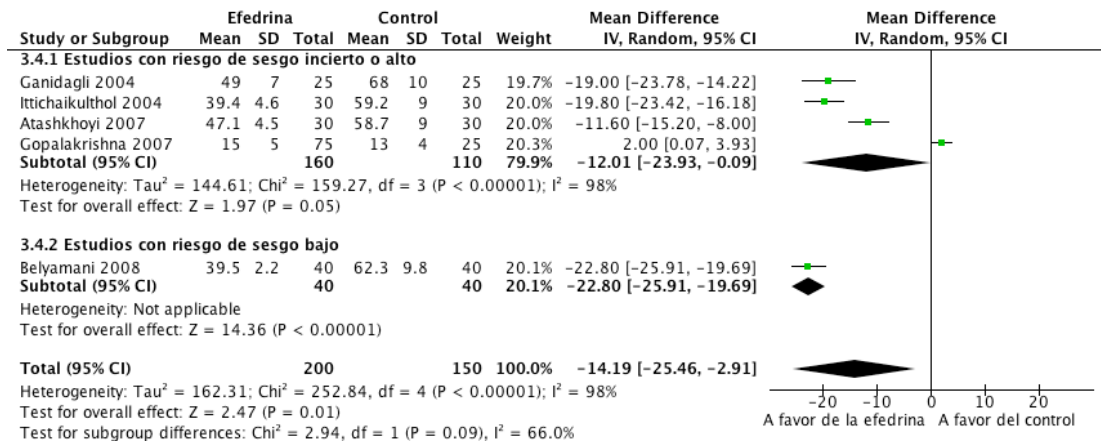


Gráfico de bosque sobre la influencia del riesgo de sesgo en el efecto de la efedrina vs. control sobre el riesgo de taquicardia después de la intubación

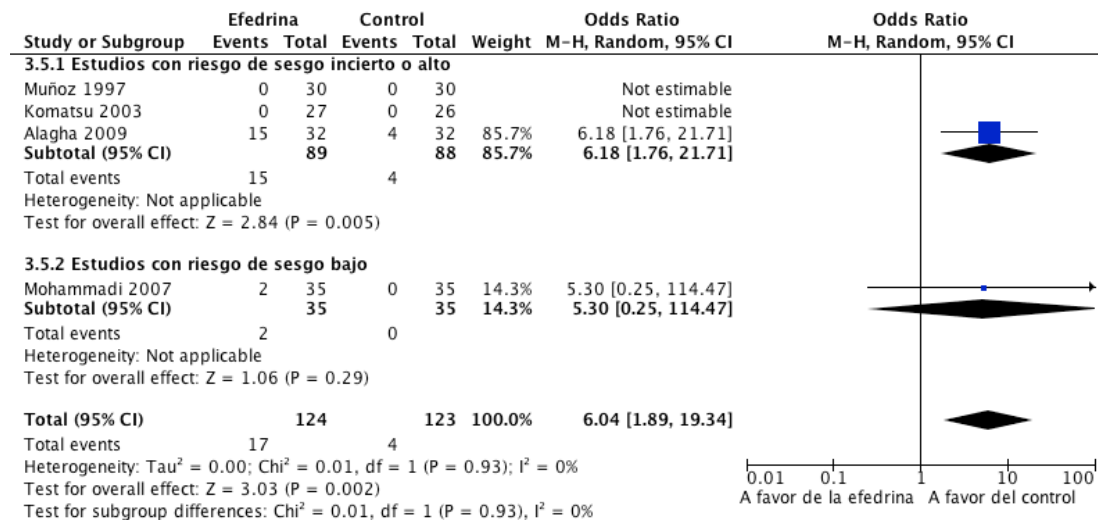
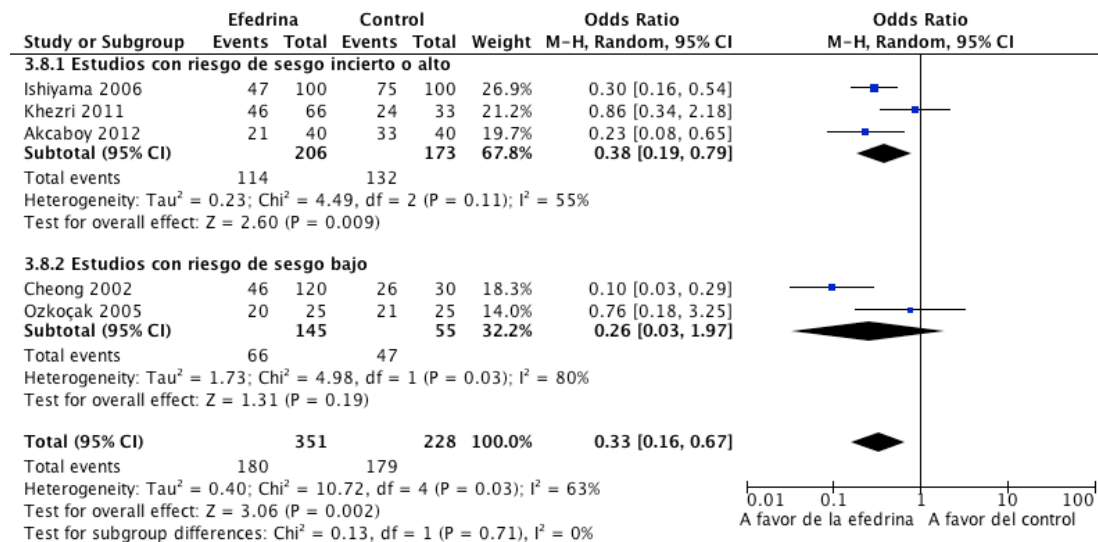


Gráfico de bosque sobre la influencia del riesgo de sesgo en el efecto de la efedrina vs. control sobre el riesgo de incomodidad del paciente (dolor a la inyección)



Bibliografía

1. Kabrhel C, Thomsen TW, Setnik GS, Walls RM. Videos in clinical medicine. Orotracheal intubation. *N Engl J Med* 2007;356(17):e15.
2. Behringer EC. Approaches to managing the upper airway. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20(4):813–32.
3. Levitan R, Ochroch EA. Airway management and direct laryngoscopy. A review and update. *Crit Care Clin* 2000;16(3):373–88.
4. Woods AW, Allam S. Tracheal intubation without the use of neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth* 2005;94(2):150–8.
5. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2003;98(5):1049–56.
6. Combes X, Andriamifidy L, Dufresne E, et al. Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort. *Br J Anaesth* 2007;99(2):276–81.
7. Reynolds SF, Heffner J. Airway management of the critically ill patient: rapid-sequence intubation. *Chest* 2005;127(4):1397–412.
8. Lysakowski C, Suppan L, Czarnetzki C, Tassonyi E, Tramèr MR. Impact of the intubation model on the efficacy of rocuronium during rapid sequence intubation: systematic review of randomized trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51(7):848–57.
9. Schreiber J-U, Lysakowski C, Fuchs-Buder T, Tramèr MR. Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103(4):877–84.
10. Musich J, Walts LF. Pulmonary aspiration after a priming dose of vecuronium. *Anesthesiology* 1986;64(4):517–9.
11. Schwarz S, Ilias W, Lackner F, Mayrhofer O, Foldes FF. Rapid tracheal intubation with vecuronium: the priming principle. *Anesthesiology* 1985;62(4):388–91.

12. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(7):789–808.
13. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RS, Boules Z. Comparison of intubating conditions after administration of Org 9246 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992;69(3):269–73.
14. Mirakhur RK, Shepherd WF, Elliott P. Intraocular pressure changes during rapid sequence induction of anaesthesia: comparison of propofol and thiopentone in combination with vecuronium. *Br J Anaesth* 1988;60(4):379–83.
15. Perry JJ, Lee JS, Sillberg VAH, Wells GA. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD002788.
16. Mencke T, Echternach M, Plinkert PK, et al. Does the timing of tracheal intubation based on neuromuscular monitoring decrease laryngeal injury? A randomized, prospective, controlled trial. *Anesth Analg* 2006;102(1):306–12.
17. García-Guiral M, García-Amigueti F, Ortells-Polo MA, Muiños-Haro P, Gallego-González J, Carral-Olondris JN. [Relationship between laryngoscopy degree and intubation difficulty]. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1997;44(3):93–7.
18. Weingart SD, Levitan RM. Preoxygenation and prevention of desaturation during emergency airway management. *Ann Emerg Med* 2012;59(3):165–75.
19. Kluger MT, Short TG. Aspiration during anaesthesia: a review of 133 cases from the Australian Anaesthetic Incident Monitoring Study (AIMS). *Anaesthesia* 1999;54(1):19–26.
20. Tong C, Eisenach JC. The vascular mechanism of ephedrine's beneficial effect on uterine perfusion during pregnancy. *Anesthesiology* 1992;76(5):792–8.
21. Critchley LA, Stuart JC, Conway F, Short TG. Hypotension during subarachnoid anaesthesia: haemodynamic effects of ephedrine. *Br J Anaesth* 1995;74(4):373–8.
22. May CS, Pickup ME, Paterson JW. The acute and chronic bronchodilator effects of ephedrine in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1975;2(6):533–7.
23. Räsänen J, Alahuhta S, Kangas-Saarela T, Jouppila R, Jouppila P. The effects of ephedrine and etilefrine on uterine and fetal blood flow and on fetal myocardial function during spinal anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1991;1(1):3–8.
24. Rådström M, Bengtsson J, Ederberg S, Bengtsson A, Loswick AC, Bengtson JP. Effects of ephedrine on oxygen consumption and cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39(8):1084–7.

25. Garipey LP, Varin F, Donati F, Salib Y, Bevan DR. Influence of aging on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53(3):340–7.
26. Donati F. Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth* 1988;35(3):S52–8.
27. Cope TM, Hunter JM. Selecting neuromuscular-blocking drugs for elderly patients. *Drugs Aging* 2003;20(2):125–40.
28. Ezri T, Szmuk P, Warters RD, Gebhard RE, Pivalizza EG, Katz J. Changes in onset time of rocuronium in patients pretreated with ephedrine and esmolol--the role of cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(9):1067–72.
29. Szmuk P, Ezri T, Chelly JE, Katz J. The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. *Anesth Analg* 2000;90(5):1217–9.
30. Muñoz HR, González AG, Dagnino JA, González JA, Pérez AE. The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium. *Anesth Analg* 1997;85(2):437–40.
31. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011.
32. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, et al. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84.
33. Kranke P. Evidence-based practice: how to perform and use systematic reviews for clinical decision-making. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(9):763–72.
34. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557–60.
35. Mohammadi SS, Ghafari MH. Comparing Propofol-ephedrine with Propofol-saline on Intubating Conditions after Priming by Atracurium. *J Med Sci* 2007;7(5):884–7.
36. Soltanimohammadi S, Seyedi M. Effects of Ephedrine on the Onset of Neuromuscular Block and Hemodynamic Responses Following Priming by Atracurium. *International Journal of Pharmacology* 2007;3(4):367–70.
37. El-Beheiry H, Kim J, Milne B, Seegobin R. Prophylaxis against the systemic hypotension induced by propofol during rapid-sequence intubation. *Can J Anaesth* 1995;42(10):875–8.
38. Gin T. Prevention of hypotension after propofol for rapid sequence intubation. *Can J Anaesth* 1996;43(8):877–8.

39. Simhi E, Brandom BW. Cardiac output and onset time of different muscle relaxants. *Anesth Analg* 1998;86(5):1146.
40. Gamlin F, Freeman J, Winslow L, Berridge J, Vucevic M. The haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine in elderly patients (ASA groups 3 and 4). *Anaesth Intensive Care* 1999;27(5):477–80.
41. Sarioglu R, Ozalp G, Tuncel G, Kadiogullari N. The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium. *Turk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon* 1999;27(2):87–91.
42. Albert F, Hans P, Bitar Y, Brichant JF, Dewandre PY, Lamy M. Effects of ephedrine on the onset time of neuromuscular block and intubating conditions after cisatracurium: preliminary results. *Acta Anaesthesiol Belg* 2000;51(3):167–71.
43. Bitar Y, Hans P, Brichant LF, Dewandre PY, Lamy M. Ephedrine shortens the onset time of neuromuscular block and improves intubating conditions after cisatracurium administration [abstract]. *Br J Anaesth* 1999;82(Suppl):1140.
44. Cheong MA, Kim KS, Choi WJ. Ephedrine reduces the pain from propofol injection. *Anesth Analg* 2002;95(5):1293–6.
45. Tan CH, Onisong MK, Chiu WKY. The influence of induction technique on intubating conditions 1 min after rocuronium administration: a comparison of a propofol-ephedrine combination and propofol. *Anaesthesia* 2002;57(3):223–6.
46. El-Orbany MI, Klowden AJ. Factors affecting intubation conditions. *Anaesthesia* 2002;57(7):726–7.
47. Kim KS, Cheong MA, Jeon JW, Lee JH, Shim JC. The dose effect of ephedrine on the onset time of vecuronium. *Anesth Analg* 2003;96(4):1042–6.
48. Hemmerling TM, Michaud G, Deschamps S, Trager G. Do we need to intubate the trachea 2 minutes after vecuronium 0.1 mg/kg in elective surgery? *Anesth Analg* 2003;97(5):1544.
49. Komatsu R, Nagata O, Ozaki M, Sessler DI. Ephedrine fails to accelerate the onset of neuromuscular block by vecuronium. *Anesth Analg* 2003;97(2):480–3.
50. Santiveri X, Mansilla R, Pardina B, Navarro J, Alvarez JC, Castillo J. [Ephedrine shortens the onset of action of rocuronium but not atracurium]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003;50(4):176–81.
51. Ganidagli S, Cengiz M, Baysal Z. Effect of ephedrine on the onset time of succinylcholine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(10):1306–9.
52. Ittichaikulthol W, Sriswasdi S, Nual-on S, Hongpuang S, Sornil A. The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium in Thai patients. *J Med Assoc Thai* 2004;87(3):264–9.

53. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Gullo A. Effects of ephedrine on intubating conditions following priming with rocuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(6):792–7.
54. El-Orbany M. Do we really need ephedrine to improve tracheal intubating conditions? *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(3):390.
55. Leykin Y, Pellis T, Gullo A. Synergism of ephedrine and priming in improving tracheal intubating conditions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(3):390.
56. Ozkoçak I, Altunkaya H, Ozer Y, Ayoğlu H, Demirel CB, Çiçek E. Comparison of ephedrine and ketamine in prevention of injection pain and hypotension due to propofol induction. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22(1):44–8.
57. Ishiyama T, Kashimoto S, Oguchi T, Furuya A, Fukushima H, Kumazawa T. Clonidine-ephedrine combination reduces pain on injection of propofol and blunts hemodynamic stress responses during the induction sequence. *J Clin Anesth* 2006;18(3):211–5.
58. Atashkhoyi S, Negargar S. Effect of small-dose of ephedrine administered prior to induction of anesthesia on the onset of time of succinylcholine. *Armaghan Danesh* 2007;12(3):1–9.
59. Gopalakrishna MD, Krishna HM, Shenoy UK. The effect of ephedrine on intubating conditions and haemodynamics during rapid tracheal intubation using propofol and rocuronium. *Br J Anaesth* 2007;99(2):191–4.
60. Moro ET, Nakamura G, Martino RS de, et al. [Effect of propofol in combination with ephedrine upon the onset time of cisatracurium]. *Rev Assoc Med Bras* 2007;53(3):272–5.
61. Belyamani L, Azendour H, Elhassouni A, Zidouh S, Atmani M, Kamili ND. [Effect of ephedrine on the intubation conditions using rocuronium versus succinylcholine]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27(4):292–6.
62. Han DW, Chun D-H, Kweon TD, Shin Y-S. Significance of the injection timing of ephedrine to reduce the onset time of rocuronium. *Anaesthesia* 2008;63(8):856–60.
63. Alagha AE, Hajimohamadi F, Rahimi I, Rashidi A. Effects of ephedrine on intubating conditions following priming with atracurium: a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2009;47(1):28–31.
64. Leykin Y, Dalsasso M, Setti T, Pellis T. The effects of low-dose ephedrine on intubating conditions following low-dose priming with cisatracurium. *J Clin Anesth* 2010;22(6):425–31.
65. Khezri M-B, Kayalha H. The effect of combined ephedrine and lidocaine pretreatment on pain and hemodynamic changes due to propofol injection. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011;49(2):54–8.

66. Akcaboy ZN, Akcaboy EY, Soyol OB, Turhan G, Gogus N. Can ephedrine pretreatment be effective in alleviating rocuronium injection pain? *Med Princ Pract* 2012;21(4):323–7.
67. Vallance H, Vohra A, Rittoo D. Cardiovascular effects of ephedrine during anaesthesia and tracheal intubation with propofol [abstract]. *Br J Anaesth* 1995;74:478P–479P.
68. Gamlin F, Vucevic M, Winslow L, Berridge J. The haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine. *Anaesthesia* 1996;51(5):488–91.
69. Chow MY, Sim KM, Sia AT, Chan YW. Haemodynamic effects of adding ephedrine to propofol and alfentanil. *Can J Anaesth* 1998;45(6):597–8.
70. Kovac AL, Long P, Bailey J. Lack of effect of ephedrine on onset time of cisatracurium for endotracheal intubation [abstract]. *Anesth Analg* 2000;90(2).
71. Kovac AL, Salerno D, Elliott C. Does pre-treatment with ephedrine affect the onset of neuromuscular block with rocuronium? [abstract]. *Anesthesiology* 2002;97:A994.
72. Metry AA. Ketamina versus efedrina con rocuronium per induzione a rapida sequenza durante taglio cesareo elettivo. *Acta Anaesthesiologica Italica* 2008;59(3):267–79.
73. Austin JD, Parke TJ. Admixture of ephedrine to offset side effects of propofol: a randomized, controlled trial. *J Clin Anesth* 2009;21(1):44–9.
74. Vash RA, Hasani E, Aghdashi MM. Evaluation of Intravenous ephedrine's Effect on shortening the onset time of muscle relaxation of induced by atracurium. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences* 2009;14(2):72–7.
75. Asida SM, Mickhael HK, Talaat I. Comparison of effect of different doses of ephedrine on intubating conditions and hemodynamics after rocuronium injection. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2010;26(3):199–210.
76. Won YJ, Shin Y-S, Lee K-Y, Cho WY. The effect of phenylephrine on the onset time of rocuronium. *Korean J Anesthesiol* 2010;59(4):244–8.
77. Audibert G, Donati F. The onset of rocuronium, but not of vecuronium or mivacurium, is modified by tourniquet inflation. *Anesth Analg* 1996;82(4):848–53.
78. Bigger JT. Issues in subgroup analyses and meta-analyses of clinical trials. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(9 Suppl):S6–8.