



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**«COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA A LA  
INDUCCIÓN ANESTÉSICA CON MIDAZOLAM O PROPOFOL  
EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19 GRAVE»**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. MINERVA AVALOS RAMÓN**

**DIRECTORAS DE TESIS:**

**DRA. BEATRIZ CONCEPCIÓN ÁVILA ORTIZ**

**DRA. YANET ESQUEDA DORANTES**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**SEPTIEMBRE DE 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**«COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA A LA INDUCCIÓN  
ANESTÉSICA CON MIDAZOLAM O PROPOFOL EN PACIENTES ADULTOS CON  
COVID-19 GRAVE»**

**A U T O R I Z A C I O N E S**

---

**DR. PORFIRIO VISOSO PALACIOS  
DIRECTOR GENERAL.**

---

**SUBDIRECTOR MÉDICO.**

---

**DR. HUMBERTO COTA GOMEZ  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.**

---

**DRA. PAULA IVETTE FUENTES CASTRO  
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA.**

---

**DRA. PAULA IVETTE FUENTES CASTRO  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA.**

---

**DRA. BEATRIZ CONCEPCIÓN ÁVILA ORTIZ  
TUTORA DE TESIS.**

---

**DRA. YANET ESQUEDA DORANTES  
ASESORA DE TESIS.**

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS:**

El mayor agradecimiento es a Dios por darme y darles salud a quienes hicieron posible esta etapa tan importante, principalmente a los pilares de mi vida, mi ejemplo a seguir, mi más grande motivo: MI FAMILIA ya que sin ellos no lo habría logrado, a mis padres por todas sus bendiciones diarias, su paciencia, amor, apoyo incondicional, las fuerzas con las que a diario despiertan para darnos lo mejor; a mis hermanas Ambar y Ruby por ser mis mejores amigas, confidentes, y por siempre creer en mí, a Denisse por ser mi mejor equipo, por la paciencia, persistencia, cuidados y no soltarme de la mano en este camino tan complicado como es hacer una especialidad, a TODOS y cada uno de mis maestros, mis formadores, personas de gran sabiduría que se han esforzado por ayudarme a llegar al punto en el que me encuentro, gracias por las ganas de transmitirme sus conocimientos y dedicación; a esta noble institución que me abrió las puertas para orgullosamente estudiar la especialidad en sus instalaciones y con sus pacientes, a la UNAM por respaldarnos; a mis compañeros, amigos y coRs por marchar juntos en esta etapa del camino, a cada una de las personas de la institución que aportaron a mi formación y la hicieron más fácil: médicos, enfermeras, asistentes, personal de intendencia, del comedor, etc. Y un agradecimiento especial y respeto a mis pacientes, que son el mejor libro.

Esta tesis que representa la recta final de una etapa importante en mi formación académica, esta dedicada a todos y cada uno de ustedes. GRACIAS INFINITAS.

Minerva Avalos Ramón

*“LA GRATITUD SE DA CUANDO LA MEMORIA SE ALMACENA EN EL CORAZÓN  
Y NO EN LA MENTE ”  
(Lionel Hampton)*

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS .....	III
ÍNDICE DE FIGURAS .....	VI
ÍNDICE DE TABLAS .....	VI
ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS .....	VII
1. RESUMEN .....	1
1.1. ABSTRACT .....	2
2. INTRODUCCIÓN .....	3
3. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS .....	5
4. MARCO TEÓRICO .....	11
5. JUSTIFICACIÓN .....	15
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	16
6.1. PREGUNTA CIENTÍFICA .....	16
7. OBJETIVOS .....	17
7.1. OBJETIVO GENERAL .....	17
7.2. OBJETIVOS PARTICULARES .....	17
8. MATERIAL Y MÉTODOS .....	18
8.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO .....	18
8.2. UBICACIÓN ESPACIAL Y TEMPORAL .....	18
8.3. ESTRATEGIA DE TRABAJO .....	18
8.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	19
8.4.1. Criterios de inclusión .....	19
8.4.2. Criterios de exclusión .....	19
8.4.3. Criterios de eliminación .....	20
8.5. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO .....	20

8.6.	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES .....	20
8.7.	MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	24
8.8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	25
8.9.	BIOÉTICA .....	26
9.	RESULTADOS.....	27
10.	DISCUSIÓN.....	36
11.	CONCLUSIÓN.....	39
12.	BIBLIOGRAFÍA.....	40
13.	ANEXOS .....	47

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Distribución porcentual de los pacientes de acuerdo al fármaco empleado. .....	27
<b>Figura 2.</b> Distribución porcentual de los pacientes de acuerdo al sexo y el fármaco empleado.....	28
<b>Figura 3.</b> Distribución porcentual de los pacientes de acuerdo con las comorbilidades y las toxicomanías presentadas. ....	30
<b>Figura 4.</b> Distribución porcentual de las manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes. ....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
<b>Figura 5.</b> Días de intubación de los pacientes dependiendo del grupo y resultado de la comparación entre ambos.....	34

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Distribución del IMC dependiendo del grupo y resultado de la comparación. .....	29
<b>Tabla 2.</b> Frecuencias y porcentajes de los intentos de intubación en los pacientes dependiendo del grupo y su comparación entre ellos. ....	31
<b>Tabla 3.</b> Frecuencias y porcentajes de la clasificación de Cormack-Lehane en los pacientes dependiendo del grupo y su comparación entre ellos. ....	31
<b>Tabla 4.</b> Frecuencias y porcentajes de las complicaciones en los pacientes dependiendo del grupo y su comparación entre ellos. ....	32

## **ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS**

LDH	Lactato deshidrogenasa
AST	Aspartato-aminotransferasa
ALT	Alanina transaminasa
PCR	Proteína C reactiva
CK	Cinasa de creatina
VSG	Velocidad de sedimentación globular
IMC	Índice de masa corporal
OMS	Organización mundial de la salud
RIC	Rango intercuartílico
UCI	Unidad de cuidados intensivos
DM	Diabetes mellitus
HAS	Hipertensión arterial sistémica
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EVC	Enfermedad cardiovascular
ERC	Enfermedad renal crónica

## 1. RESUMEN

**Antecedentes:** los pacientes con COVID-19 gravemente enfermos a menudo requieren intubación endotraqueal y ventilación mecánica. En la secuencia rápida de intubación, dos de los fármacos más empleados son: el midazolam y el Propofol; sin embargo, el uso y seguridad de estos en enfermos de COVID-19 no ha sido estudiado.

**Objetivo:** comparar la respuesta hemodinámica a la inducción anestésica con midazolam o propofol para intubación en pacientes adultos con COVID-19 grave atendidos durante marzo 2020 y enero 2021.

**Material y métodos:** estudio observacional analítico, retrospectivo, transversal, unicéntrico y homodémico. Se recolectó información de los pacientes diagnosticados con COVID-19, durante el periodo de marzo de 2020 a enero 2021, se extrajeron la edad, el sexo, el tiempo de inicio de los síntomas y las manifestaciones clínicas presentadas, las comorbilidades, los fármacos empleados para la inducción anestésica, los intentos y dificultad de la intubación, el tiempo de ventilación mecánica, y la evolución clínica posterior. Los datos fueron analizados en SPSS ® (IBM ®, Estados Unidos), versión 24, para Windows ®.

**Resultados:** se recolectaron los datos de 124 pacientes: 88 recibieron Propofol y 36 midazolam. Se tuvieron 83 hombres y 41 mujeres. La edad global fue de  $62.7 \pm 11.9$  años. Predominó el sobrepeso y la obesidad grado I. Dentro de las principales comorbilidades, se encontraron: la diabetes y la hipertensión arterial sistémica. Todos los pacientes fueron intubados por el servicio de anestesiología. En un paciente se documentó el uso de videolaringoscopia, El número de intentos fue principalmente 1 y 2; y pocos pacientes requirieron 4 o 5 intentos. El grado más frecuente de la clasificación de Comarck-Lehane fue el I. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el Propofol y el midazolam en la tensión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardíaca posteriores a la intubación ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.006$ ,  $p < 0.001$  respectivamente), así como los días de intubación: [12.5 días (RIC 11.4 – 16.0) versus 4.0 días (RIC 4.27 – 9.9)] ( $p < 0.001$ ).

**Conclusión:** el midazolam demostró mantener una mejor respuesta hemodinámica en los pacientes con COVID-19 después de la intubación.

**Palabras clave:** COVID-19, Intubación, Propofol, midazolam, cambios hemodinámicos.

### 1.1. ABSTRACT

**Background:** Severely ill COVID-19 patients often require endotracheal intubation and mechanical ventilation. In rapid sequence intubation, two of the most used drugs are: midazolam and propofol; however, the use and safety of these in COVID-19 patients have not been studied.

**Objective:** to compare the hemodynamic response to anesthetic induction with midazolam or propofol for intubation in adult patients with severe COVID-19 treated during March 2020 and January 2021.

**Material and methods:** analytical, retrospective, cross-sectional, single center, homodemic observational study. Information was collected from patients diagnosed with COVID-19, during the period from March 2020 to January 2021, age, sex, time of onset of symptoms and clinical manifestations, comorbidities, drugs used were extracted. for anesthetic induction, intubation attempts and difficulty, mechanical ventilation time, and subsequent clinical course. The data was analyzed in SPSS ® (IBM ®, United States), version 24, for Windows ®.

**Results:** data from 124 patients were collected: 88 received Propofol and 36 midazolam. There were 83 men and 41 women. The overall age was  $62.7 \pm 11.9$  years. Overweight and grade I obesity prevailed. Among the main comorbidities, diabetes and systemic arterial hypertension were found. All patients were intubated by the anesthesiology service. The use of a video laryngoscope was documented in one patient. The number of attempts was mainly 1 and 2; and few patients required 4 or 5 attempts. The most frequent grade of the Comarck-Lehane classification was I. Statistically significant differences were found between Propofol and midazolam in systolic and diastolic blood pressure and heart rate after intubation ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.006$ ,  $p < 0.001$  respectively), as well as days of intubation: [12.5 days (IQR 11.4 – 16.0) versus 4.0 days (IQR 4.27 – 9.9)] ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Midazolam was shown to maintain a better hemodynamic response in patients with COVID-19 after intubation.

**Keywords:** COVID-19, Intubation, Propofol, midazolam, hemodynamic changes.

## 2. INTRODUCCIÓN

En 2019 en Wuhan, China, se vio el inicio de la pandemia de COVID-19; inicialmente, los casos estaban relacionados con el mercado de mariscos Huanan, donde también se vendían animales. La investigación posterior, permitió la identificación del virus, el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS). Los estudios retrospectivos han encontrado que los primeros casos probablemente surgieron entre octubre y noviembre de 2019, no en diciembre como se pensó al inicio <sup>1</sup>.

El virus causal se identificó mediante secuenciación de próxima generación en fluidos de lavado broncoalveolar de tres pacientes de Wuhan y el borrador de la secuencia del genoma se publicó el 10 de enero de 2020, 10 días después de que se anunciara el brote <sup>1</sup>.

La infección por SARS-CoV-2 puede ser asintomática o abarcar desde una enfermedad leve similar a la influenza hasta complicaciones potencialmente mortales. El SARS-CoV-2 no solo afecta el tracto respiratorio, lo que resulta en neumonía, sino que también puede afectar otros sistemas. En algunos casos de COVID-19 puede ocurrir una progresión a neumonía lo que puede requerir hospitalización, ingreso a la unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica, y pueden surgir complicaciones, que incluyen dificultad respiratoria aguda, enfermedad multiorgánica, disfunción y muerte <sup>2</sup>.

Los pacientes que deben ser intubados para recibir ventilación mecánica asistida, necesitan la administración de relajantes musculares y de un agente inductor, lo cual puede representar un problema en pacientes que no permiten una adecuada preoxigenación o que tienen riesgo de una intubación difícil; actualmente se cuenta con fármacos que minimizan este riesgo <sup>3</sup>; sin embargo, en México algunos de ellos se han escaseado durante la pandemia, llevando a los médicos anestesiólogos al uso de los medicamentos tradicionalmente administrados.

En el presente trabajo, se ha realizado la recolección y comparación del estado hemodinámico de los pacientes con COVID-19 grave que requirieron intubación durante marzo de 2020 a enero de 2021 y en quienes se empleó Propofol o midazolam durante la secuencia de intubación.

Entre las fortalezas del estudio, se encuentran: la presencia de expedientes con datos completos, lo cual ha facilitado la recolección de información y ha evitado la eliminación de participantes por falta de información.

Entre las limitaciones, se encuentra el tamaño de muestra, ya que, dentro del hospital, al no ser un hospital COVID, no se tuvieron un gran número de pacientes; no obstante, el trabajo cuenta con el rigor metodológico de una investigación de calidad.

A continuación, se presentan los antecedentes encontrados, la metodología empleada y los hallazgos del estudio.

### 3. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el surgimiento de nuevas enfermedades virales continúa representando un grave problema para la salud pública alrededor del mundo <sup>4</sup>. En los últimos veinte años, se registraron diversas pandemias virales, como: el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus (SARS) de 2002 a 2003, la influenza A H1N1 en 2009 o el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) entre 2012 y 2014 <sup>5</sup>.

En una línea de tiempo que llega hasta nuestros días, se genera una epidemia de infecciones agudas de vías respiratorias bajas inexplicables detectadas en Wuhan, el área metropolitana más grande de la provincia china de Hubei, situación que se informó por las oficinas de la OMS el 31 de diciembre de 2019 <sup>6</sup>.

El 11 de febrero de 2020, la OMS anunció que la enfermedad causada por este nuevo coronavirus (CoV) se nombraría «COVID-19», que es el acrónimo de «enfermedad por coronavirus 2019» y al agente causal se nombró, aunque de forma temporal, «virus del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2» (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) <sup>7,8</sup>.

El SARS-CoV-2 pertenece a los *betacoronavirus*, junto con dos virus altamente patógenos: SARS-CoV y MERS-CoV. El SARS-CoV-2 es un virus de ácido ribonucleico (ARN) no segmentado, envuelto, monocatenario y de sentido positivo, con un tamaño de genoma de 29,903 nucleótidos, lo que lo convierte en el segundo genoma de ARN más grande conocido <sup>9</sup>. El genoma del virus consta de dos regiones no traducidas en los extremos 5' y 3' y 11 marcos de lectura abiertos que codifican 27 proteínas <sup>10</sup>.

Para la COVID-19, las definiciones de casos pueden variar según el país y evolucionarán con el tiempo a medida que cambien las circunstancias epidemiológicas en un lugar determinado <sup>11</sup>. De acuerdo con la OMS, un caso confirmado de COVID-19 se define como: «un caso con confirmación de laboratorio para infección por SARS-CoV-2, realizada en el laboratorio de referencia, independientemente de los signos y síntomas clínicos presentados» <sup>12</sup>.

Los casos sospechosos de COVID-19 son personas: (a) con infecciones respiratorias agudas graves (antecedentes de fiebre y tos que requieren ingreso hospitalario) y sin

otra etiología que explique completamente la presentación clínica y un historial de viaje o residencia en China durante el 14 días antes del inicio de los síntomas; o (b) un paciente con alguna enfermedad respiratoria aguda y al menos uno de los siguientes durante los 14 días previos al inicio de los síntomas: contacto con un caso confirmado o probable de infección por SARS-CoV-2 o trabajó o asistió a un centro de atención médica donde los pacientes con enfermedad respiratoria aguda confirmada o probable de SARS-CoV-2 estaban siendo tratados <sup>13</sup>.

Para los pacientes que cumplen con los criterios de diagnóstico para la prueba de SARS-CoV-2, se recomiendan la recolección de muestras del tracto respiratorio superior (hisopo nasofaríngeo y orofaríngeo) y, si es posible, del tracto respiratorio inferior (esputo, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar) <sup>14</sup>. No se recomienda el cultivo viral para el diagnóstico de laboratorio del SARS-CoV-2; no obstante, este se puede realizar con fines de investigación como el aislamiento del virus, el estudio de las propiedades del virus y el desarrollo de la vacuna <sup>13</sup>.

Hasta las 15:20 horas (tiempo universal coordinado [UTC]-6, correspondiente al centro de México) del 17 de mayo de 2021, de acuerdo con las estimaciones del Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas de la Universidad Johns Hopkins, el total de casos confirmados acumulados fue de 163'234,776, con un total de muertes confirmadas registradas de 3'382,692 (letalidad ~ 2.1 %) en todo el mundo <sup>15</sup>. Esta tasa de letalidad global de casos confirmados por laboratorio de COVID-19 oscila de ~ 0.05 % en Singapur a ~ 19.7 % en Yemen <sup>15</sup>.

Aunque la pandemia continúa en evolución, los datos globales sugieren que el número de casos se duplicó cada cuatro días, con ~ 20 % de los pacientes confirmados con COVID-19 requirieron hospitalización (mediana de la estancia hospitalaria de 12 días) y 25 % de los pacientes hospitalizados (~5 % de todos los casos) fueron trasladados a las unidades de cuidados intensivos críticos (UCI) <sup>16</sup>.

El período de incubación de COVID-19 se definió de 5.2 (Intervalo de confianza [IC] del 95 % 4.1 - 12.5) días. No obstante, en grupos familiares, este puede comprender entre 1 y 19 días <sup>17</sup>. También se informó que el período de incubación más largo fue de 24 días <sup>18</sup>. Además, el tiempo medio desde la presentación de los síntomas hasta

la búsqueda atención médica es de 5.8 días y el ingreso hospitalario es de 12.5 días<sup>19</sup>.

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente por inhalación de aerosoles o gotas expulsadas cuando un paciente infectado tose. La transmisión mediada por fómites ocurre, principalmente, cuando las manos que han tocado superficies contaminadas por gotas se usan para tocar la cara, los ojos o la nariz<sup>20</sup>.

El análisis de los datos relacionados con la propagación del SARS-CoV-2 en China parece indicar que es necesario un contacto cercano entre las personas. Es de destacar que las personas pre y asintomáticas pueden contribuir hasta el 80 % de la transmisión de COVID-19<sup>21</sup>. La propagación, de hecho, se limita principalmente a miembros de la familia, profesionales de la salud y otros contactos cercanos (~1.8 metros)<sup>20</sup>.

El 24 de marzo de 2020, fecha de inicio de la fase 2 de la pandemia COVID-19 en el país, las autoridades de salud en México declararon la transmisión comunitaria de COVID-19, y se implementó la «vigilancia centinela», lo que significa que un subconjunto de pacientes sería sometido a pruebas de laboratorio en lugar de todos los pacientes con manifestaciones clínicas compatibles<sup>22</sup>.

Hasta el 16 de mayo de 2021, de acuerdo con la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud federal, se habían registrado en México 2'381,923 casos confirmados acumulados y 220,433 defunciones (~ 9.3 % de tasa de letalidad) desde el 27 de febrero de 2020, fecha del registro del primer caso confirmado, con una incidencia nacional de casos acumulados de 1,846.8 por 100,000 habitantes<sup>23</sup>.

De acuerdo con Nicola *et al.*, la mayoría de los pacientes adultos presentan fiebre (92.8 %), tos (69.8 %), disnea (34.5 %), mialgias (27.7 %), cefalalgia (7.2 %), diarrea (6.1 %), rinorrea (4.0 %), odinofagia (5.1%) y faringodinia (17.4 %) <sup>19</sup>. Asimismo, las disfunciones gustativas (88.8 %) y olfativas (85.6 %) repentinas suelen ser frecuentes en los pacientes con COVID-19<sup>24</sup>. Otros síntomas descritos son: confusión, angina en el pecho, vómitos, náuseas, estornudos, congestión nasal, producción de esputo, anosmia y dispepsia, exantemas maculopapulares o eritematosos y conjuntivitis viral<sup>25-27</sup>.

A medida que la enfermedad progresa, también pueden presentarse signos de disnea grave, cianosis, además de síntomas tóxicos sistémicos, como malestar o inquietud, anorexia, astenia o adinamia <sup>28</sup>. En las situaciones más graves, estos pacientes pueden progresar a insuficiencia respiratoria que no responde a la oxigenoterapia convencional, choque séptico, acidosis metabólica, hemorragias o coagulación intravascular diseminada <sup>29</sup>.

La recuperación de la infección comienza en la segunda o tercera semana. La mediana de la duración de la estancia hospitalaria en los que se recuperaron es de alrededor de 10 días. Los resultados adversos y la muerte son más comunes en los ancianos y aquellos con comorbilidades subyacentes (50-75 % de los casos fatales). La tasa de mortalidad en pacientes adultos hospitalizados oscila entre el 4 y 11 % <sup>30</sup>.

En los estudios de química clínica se presentan aumentos en la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), la aspartato-aminotransferasa (AST), la alanina transaminasa (ALT), la proteína C reactiva (PCR), la cinasa de creatina (CK), en la velocidad de sedimentación globular (VSG), y en las concentraciones séricas de urea y creatinina. Asimismo, se reportan disminuciones en las concentraciones de hemoglobina, en el recuento de linfocitos, de eosinófilos y en la albúmina sérica <sup>31,32</sup>.

Las manifestaciones radiológicas de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 son diversas y progresan rápidamente. Dos tercios de los pacientes presentan, al menos, dos lóbulos afectados y casi la mitad de los pacientes muestran cinco lóbulos afectados. Las manifestaciones más comunes son: las opacidades irregulares de vidrio esmerilado y la consolidación irregular que se distribuyen principalmente en la zona media y externa del pulmón <sup>6</sup>.

En México, la media de edad fue de 46 años, con una mayor de incidencia en hombres (53.73 %) que en mujeres (46.27 %). Los decesos tenían cuadros clínicos con una o múltiples comorbilidades, como: hipertensión arterial sistémica (HAS) (42.91 %), diabetes mellitus (DM) (37.36 %) y obesidad (24.77 %) o tabaquismo (8.38 %) <sup>33,34</sup>. El 28.66 % de los casos confirmados han sido hospitalizados <sup>23</sup>.

En un estudio de pacientes con infección confirmada por COVID-19, el 85.9 % (n = 67) se estabilizó, mientras que el 14.1 % (n = 11) continuó deteriorándose a pesar del tratamiento. Del 14.1 % que se deterioró, en comparación con el grupo estabilizado

(mediana de edad 37; rango intercuartílico [RIC] 32 – 41), los pacientes eran significativamente mayores (mediana de edad 66; rango intercuartílico [RIC] 51 – 70), tenían antecedentes de tabaquismo y presentaron una temperatura corporal máxima más alta al ingreso <sup>35</sup>.

De acuerdo con Kammar-García *et al.*, quienes a través de un estudio observacional, transversal, retrospectivo y multicéntrico sobre 13,842 pacientes positivos a SARS-CoV-2 mexicanos y definiendo como comorbilidad a la presencia de: DM, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, inmunosupresión, HAS, enfermedad cardiovascular (ECV), obesidad y enfermedad renal crónica (ERC), encontraron que el riesgo de hospitalización (*odds ratio* [OR] 3.1, IC del 95 % 2.7-3.7), de desarrollar neumonía (OR 3.02, IC del 95 % 2.6-3.5), de ingresar en la UCI (OR 2, IC del 95 % 1.5-2.7) y la tasa de casos fatales en pacientes hospitalizados (razón de riesgo 3.5, IC del 95 % 2.9-4.2) fueron mayores en pacientes con tres o más comorbilidades que en pacientes con 1, 2 o sin comorbilidades <sup>36</sup>.

Los datos preliminares sugieren que la tasa de mortalidad informada varía del 1 % al 5 % según el estudio y el país <sup>37</sup>. La mayoría de las muertes han ocurrido en pacientes mayores de 50 años <sup>38</sup>. Las complicaciones a largo plazo entre los sobrevivientes de infección por SARS-CoV-2 que tienen la enfermedad clínicamente significativa COVID-19 aún no están disponibles. El alcance de las secuelas sobre las funciones respiratorias, renales, cardiovasculares, psicológicas/psiquiátricas y relacionadas con problemas de dolor crónico aún se encuentra en investigación <sup>39</sup>.

Similar a MERS-CoV y SARS-CoV, actualmente no existe un tratamiento antiviral específico <sup>40</sup>. No se recomienda la administración de glucocorticoides de rutina a menos que la indicación sea para otra condición asociada <sup>41</sup>. Por lo tanto, el esfuerzo en el manejo inicial de COVID-19 debe dirigirse al reconocimiento temprano del sospechoso, la identificación de los factores de riesgo, pronósticos y contener la propagación de la enfermedad mediante medidas inmediatas de aislamiento y control de infecciones. Si se identifica sepsis, se debe administrar antibiótico empírico basado en el diagnóstico clínico y la información local de epidemiología y susceptibilidad <sup>12</sup>.

Hasta abril de 2021 se encontraban disponibles 15 vacunas con, al menos una, autorización por parte de alguna jurisdicción reguladora nacional para su uso público:

dos vacunas de ARN (Pfizer-BioNTech ® y Moderna ®), seis vacunas inactivadas convencionales (BBIBP-CorV ®, CoronaVac ®, Covaxin ®, WIBP-CorV ®, CoviVac ® y QazVac ®), cinco vacunas de vectores virales (Sputnik Light ®, Sputnik V ®, Oxford-AstraZeneca ®, Convidecia ® y Johnson & Johnson ®) y dos vacunas de subunidades de proteínas (EpiVacCorona ® y RBD-Dimer ®) <sup>42</sup>. Hasta las 15:20 horas (tiempo universal coordinado [UTC]-6, correspondiente al centro de México) del 17 de mayo de 2021, de acuerdo con las estimaciones del Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas de la Universidad Johns Hopkins, se han administrado 1'478'114,512 dosis de estas vacunas alrededor del mundo <sup>15</sup>. Hasta el 16 de mayo de 2021, de acuerdo con la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud federal, se han reportado 23'168,462 dosis aplicadas, con 15'454,195 esquemas completos en México <sup>23</sup>.

La pandemia de COVID-19 es una emergencia de salud pública de interés internacional, y todos los países necesitan un esfuerzo internacional coordinado para combatir a esta enfermedad <sup>43</sup>.

## **4. MARCO TEÓRICO**

### **MANIFESTACIONES**

El período medio de incubación del SARS-CoV-2 es de 5 a 6 días. Los síntomas que son más comunes en pacientes con COVID-19 son: la fiebre, tos seca, fatiga y disnea. Otras manifestaciones clínicas observadas son dolor de garganta, dolor de cabeza, mialgia o artralgia, escalofríos, náuseas o vómitos, congestión nasal, diarrea, hemoptisis y congestión conjuntival <sup>44</sup>.

Desde el inicio de la pandemia, se encontraron reportes de pacientes en los que la causa de la muerte no era el daño inicial sobre los pulmones, sino la disfunción multiorgánica, los problemas de coagulación o daños secundarios ocurridos aun cuando el paciente ya se encuentra negativo al virus. Conforme el tiempo y sobre todo las investigaciones han avanzado, se ha entendido que la infección por SARS-CoV-2 no se limita al sistema respiratorio y otros órganos también pueden verse afectados. De hecho, se sabe que las infecciones por todas las especies de la familia de los Coronavirus tienen presentaciones extrapulmonares <sup>44</sup>.

Los hallazgos extrapulmonares reportados han sido: inestabilidad circulatoria que requiere vasopresores, disfunción hepática con enzimas hepáticas elevadas, lesión renal aguda, complicaciones gastrointestinales (incluyendo abdomen agudo y diarrea) y complicaciones hematológicas. Dado que el virus causante de la COVID-19 es familia del virus causante del MERS, se han observado varias similitudes entre las manifestaciones de los dos, algunos estudios demostraron que los pacientes con MERS también pueden presentar malestar gastrointestinal y secuelas neurológicas. La investigación sobre la patogenia del SARS también observó disfunciones de múltiples órganos con síntomas hematológicos, neurológicos, renales y gastrointestinales <sup>44</sup>.

La mayoría de los pacientes con COVID-19 presentan síntomas respiratorios de leves a moderados; sin embargo, algunos desarrollan neumonía grave y la hipoxemia es una causa frecuente de muerte <sup>45</sup>.

## FACTORES DE RIESGO PARA COVID GRAVE

Entre las características propias del paciente que pueden incrementar la probabilidad de presentar COVID-19 grave y necesitar intubación, Hur *et al.* encontraron que la edad mayor a los 60 años ( $p < 0.001$ ), el sexo masculino ( $p = 0.033$ ) y la presencia de diabetes mellitus ( $p = 0.031$ ); así mismo, entre los síntomas: la disnea ( $p < 0.001$ ), el pulso por arriba de 100 latidos por minuto ( $p = 0.024$ ), una frecuencia respiratoria ( $p < 0.001$ ), la temperatura por arriba de los 100.4 °F ( $p = 0.033$ ), la saturación de oxígeno por debajo de 90 % ( $p < 0.001$ ) y las opacidades en la radiografía de tórax ( $p = 0.001$ )<sup>46</sup>.

Los pacientes con COVID-19 gravemente enfermos a menudo requieren intubación endotraqueal y ventilación mecánica<sup>47</sup>. Asimismo, de acuerdo con Dondorp *et al.*, los pacientes con fatiga y en riesgo de agotamiento debido a la dificultad respiratoria requerirán ventilación invasiva<sup>48</sup>. La elección de fármacos para sedar a estos pacientes difiere ampliamente según la disponibilidad de fármacos y la experiencia clínica<sup>49</sup>.

El propofol (2,6-diisopropilfenol), un alquifenol que es vehiculizado en emulsión con lípidos y se emplea como agente sedante-hipnótico, se considera la «piedra angular» tanto para la inducción como para el mantenimiento de la sedación en las unidades de cuidados intensivos alrededor del mundo<sup>50</sup>. El propofol modula la función del receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), lo que finalmente conduce a la hiperpolarización y la inhibición de la neurotransmisión<sup>51</sup>.

El propofol muestra un inicio de acción rápido, lo que lo convierte en un sedante deseable en muchas situaciones. Además, el propofol exhibe una cinética bifásica con una vida media inicial relativamente corta y una vida media terminal de 4 a 7 h<sup>52</sup>. La dosis de inducción es de 1-2.5 mg/kg intravenoso (IV). Desafortunadamente, esta vida media terminal puede extenderse después de tratamientos prolongados debido a la acumulación en los tejidos corporales<sup>53</sup>.

A pesar de sus beneficios, el propofol tiene efectos adversos predecibles y bien documentados, que pueden ser problemáticos en pacientes críticamente enfermos con COVID-19<sup>54</sup>. El propofol causa una disminución dependiente de la dosis en la

resistencia vascular sistémica y la contractilidad del miocardio, lo que puede empeorar la hipotensión preexistente en pacientes con COVID-19 y choque séptico <sup>55</sup>.

Asimismo, el propofol puede deprimir la vasoconstricción simpática y reducir la entrada de calcio, provocando vasodilatación profunda y deprimiendo la contracción del miocardio, respectivamente; especialmente en las dosis altas utilizadas para la inducción y la intubación <sup>56</sup>. Además, suprime el tono simpático más que la actividad parasimpática, lo que puede conducir a una bradicardia significativa <sup>57</sup>. Esta hipotensión puede conducir a una disminución de la perfusión de órganos diana, lo que puede conducir a, o agravar, insuficiencia multiorgánica <sup>58</sup>.

También se sabe que los pacientes con COVID-19 desarrollan lesión miocárdica, miocarditis viral y miocardiopatía por estrés, por lo que la disminución de la contractilidad miocárdica inducida por propofol puede no ser bien tolerada en estos pacientes <sup>59</sup>.

Con base en lo anterior, Soh *et al.* proponen que el uso de propofol en pacientes con COVID-19 debe evitarse, cuando sea posible, en favor de agentes sedantes alternativos, incluidos: midazolam y dexmedetomidina <sup>60</sup>. De igual manera, Yao *et al.* concluyen que: el uso de propofol debe minimizarse si se dispone de otros agentes de inducción con menor riesgo de hipotensión, y debe priorizarse una combinación de ketamina o etomidato con dosis bajas de midazolam para la inducción anestésica <sup>61</sup>.

Asimismo, de acuerdo con el consenso de la *Difficult Airway Society*, la Asociación de Anestesiólogos de la *Intensive Care Society*, la Facultad de Medicina de Cuidados Intensivos y el *Royal College of Anesthetists* recomiendan que, si existe un mayor riesgo de inestabilidad cardiovascular, se recomienda la ketamina a 1 a 2 mg/kg para la inducción de la anestesia <sup>62</sup>.

Las benzodiazepinas, como el midazolam, tienen incluso menos efectos secundarios cardíacos que los opioides. Asimismo, esta clase de medicamentos, al facilitar la acción del GABA, ejerce numerosos efectos, en particular sedación, ansiolisis, amnesia anterógrada, propiedades anticonvulsivas y relajación muscular <sup>63</sup>. En este contexto, Tang *et al.* recomiendan considerar 1 a 2 mg de midazolam intravenoso para la sedación de pacientes extremadamente ansiosos <sup>64</sup>.

No obstante, el midazolam puede producir una ligera reducción de la resistencia vascular sistémica cuando se administra en dosis altas (0.2-0.3 mg / kg); sin embargo, estas dosis rara vez se utilizan en inducciones anestésicas <sup>65</sup>. El midazolam sufre rápidamente un metabolismo hepático a través del sistema del citocromo P450 al metabolito activo, 1-hidroximidazolam, que finalmente se excreta por los riñones. Este metabolito activo puede acumularse durante perfusiones a largo plazo y en pacientes con disfunción renal <sup>66</sup>. Por lo anterior, las benzodiazepinas deben usarse con precaución en pacientes con enfermedad renal porque se han asociado con un mayor riesgo de lesión renal aguda en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos <sup>67</sup>. La dosis de inducción es de 0.1-0.4 mg/kg IV.

Por tanto, el midazolam podría servir como un buen agente de inducción para intubaciones con COVID-19 debido a su rápido inicio de acción y perfil hemodinámico <sup>49</sup>. Asimismo, se debe utilizar la dosificación intermitente de benzodiazepinas para limitar la acumulación, y se deben considerar como agentes alternativos en pacientes que no pueden tolerar el propofol u otros sedantes <sup>68</sup>. Sin embargo, se desconoce si el propofol o el midazolam pueden agravar las condiciones hemodinámicas de los pacientes con COVID-19 grave durante la inducción anestésica <sup>69</sup>.

## 5. JUSTIFICACIÓN

La pandemia de COVID-19 ha traído consigo numerosos retos para el sistema de salud y para quienes se han dedicado a la atención al paciente con cualquier nivel de gravedad.

En muchos sentidos y en especial al inicio de la pandemia, los médicos alrededor del mundo administraron los mejores tratamientos con los que contaban, haciendo lo mejor por el paciente, pero sin saber si esto realmente funcionaría. A medida que el tiempo ha avanzado, se han establecido algoritmos de tratamiento basados en lo que mejor ha funcionado para apoyar a los pacientes, así mismo, se están desarrollados fármacos específicos para el virus.

Además de los retos sobre la especificidad de los tratamientos, algunos sistemas de salud como el mexicano, han tenido que enfrentarse a la falta de insumos, entre los cuales se encuentran los fármacos que se administran para la inducción anestésica en el paciente que requiere ventilación mecánica.

Ante esta escasez se ha recurrido a emplear los fármacos que tienen mayor disponibilidad en el mercado y que ofrecen las mayores ventajas para los pacientes; sin embargo, la experiencia del uso de dichos medicamentos no ha sido probada en los pacientes con COVID-19, que como sabemos, pueden tener otras complicaciones diferentes a las del paciente crítico típico.

El propósito de esta investigación es conocer si hay alguna diferencia entre los dos fármacos más empleados para la inducción anestésica: el midazolam y el propofol, y revisar si alguno de los dos ofrece mejores resultados para el paciente con COVID-19 específicamente.

Los resultados podrán servir para que en primer lugar los anestesiólogos mexicanos conozcan que fármaco deben emplear, si ambos son igual de efectivos o si uno es superior al otro y al ser un estudio realizado en población mexicana, los resultados podrán ser aplicables en otros lugares de la república con mayor seguridad.

## **6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A lo largo de la pandemia por COVID-19 a la que se enfrenta el mundo, se ha observado un número importante de pacientes que desarrollan síndrome de insuficiencia respiratoria y que por consecuencia necesitan de ventilación mecánica durante varios días o semanas, incluso algunos pacientes no logran ser extubados debido a los daños que el virus causa en el cuerpo.

Los médicos más capacitados y quienes han realizado las maniobras de intubación, han sido los anestesiólogos, quienes también deciden los fármacos empleados en la secuencia de intubación, mismos que se eligen con el fin de proporcionar una sedación ideal para el paciente que prevenga eventos indeseables como las extubaciones accidentales y disincronía paciente-ventilador.

Entre los fármacos podemos encontrar dos usados y conocidos ampliamente: el midazolam y el propofol que, en la actualidad y ante la escasez de otros fármacos, han cobrado una mayor importancia y un uso mucho más constante.

A pesar de haberse empleado en el pasado, aún se desconoce la influencia que tienen estos fármacos sobre el paciente con COVID-19 grave o incluso si existe una diferencia importante sobre la utilidad y los beneficios entre uno u otro que justifique su empleo en el paciente COVID-19.

Por lo cual, ante los antecedentes presentados, ha surgido la siguiente pregunta de investigación:

### **6.1. PREGUNTA CIENTÍFICA**

¿Existe una diferencia en la respuesta hemodinámica a la inducción anestésica entre el midazolam y el propofol en pacientes adultos con COVID-19 grave sometidos a ventilación mecánica?

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1. OBJETIVO GENERAL**

Comparación de la respuesta hemodinámica a la inducción anestésica con midazolam o propofol para intubación en pacientes adultos con COVID-19 grave atendidos durante marzo 2020 y enero 2021.

### **7.2. OBJETIVOS PARTICULARES**

- 7.2.1. Establecer los datos sociodemográficos, clínicos y paraclínicos de los pacientes inducidos a anestesia con midazolam o propofol durante marzo 2020 a enero 2021.
- 7.2.2. Identificar las comorbilidades de los pacientes inducidos a anestesia con midazolam o propofol durante marzo 2020 a enero 2021.
- 7.2.3. Describir los síntomas de COVID-19 presentados por los pacientes inducidos a anestesia con midazolam o propofol durante marzo 2020 a enero 2021.
- 7.2.4. Definir la evolución de los parámetros hemodinámicos de los pacientes inducidos a anestesia con midazolam o propofol durante marzo 2020 a enero 2021.
- 7.2.5. Determinar las complicaciones hemodinámicas de los pacientes inducidos a anestesia con midazolam o propofol durante marzo 2020 a enero 2021.
- 7.2.6. Conocer el desenlace de los pacientes inducidos a anestesia con midazolam o propofol durante marzo 2020 a enero 2021.

## **8. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **8.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio clínico sin intervención, observacional analítico, retrospectivo en relación cronológica, prospectivo en la relación temporal causa-efecto, transversal, unicéntrico y homodémico.

### **8.2. UBICACIÓN ESPACIAL Y TEMPORAL**

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos (PEMEX), ubicado sobre Anillo Periférico (Boulevard Adolfo Ruiz Cortines) número 4091, colonia Fuentes del Pedregal, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, México, código postal: 14140; con la información clínica recababa del sistema electrónico de la totalidad de pacientes diagnosticados con COVID-19, durante el periodo de marzo de 2020 a enero 2021, que requirieron manejo avanzado de la vía aérea por parte del servicio de Anestesiología.

### **8.3. ESTRATEGIA DE TRABAJO**

Una vez que se tuvo la aprobación del protocolo por parte de los comités de ética locales, se procedió a seleccionar los expedientes de los pacientes diagnosticados con COVID-19, durante el periodo de marzo de 2020 a enero 2021, de cada expediente se revisaron los criterios de selección y aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión, y no presentaron ninguno de exclusión fueron tomados en cuenta para el estudio.

De cada expediente se recolectaron: la edad, el sexo, el tiempo de inicio de los síntomas y las manifestaciones clínicas presentadas, las comorbilidades, los fármacos empleados para la inducción anestésica, los intentos y dificultad de la intubación, el tiempo de ventilación mecánica, y la evolución clínica posterior que incluyó las constantes vitales, glucosa, creatinina, hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas; las complicaciones presentadas y el desenlace clínico (Anexo).

Una vez recolectados los datos, estos se concentraron en una hoja de Microsoft Excel en donde se codificaron las variables cualitativas, posteriormente se exportaron los datos a los programas Prism ® (GraphPad ®, Estados Unidos), versión 8, para

Windows ® y SPSS ® (IBM ®, Estados Unidos), versión 24, para Windows ® en los cuales se realizó el análisis estadístico, una vez terminado el análisis se redactó el informe final.

#### **8.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

##### **8.4.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Hombres y mujeres.
- Atendidos en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.
- Diagnosticados con COVID-19 mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.
- Ingresados al área de cuidados intensivos.
- Quienes requirieron intubación endotraqueal y ventilación mecánica.
- Inducidos mediante midazolam o Propofol.

##### **8.4.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes provenientes de otros centros que ingresaron con tubo endotraqueal colocado fuera del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.
- Pacientes trasladados a otros centros, en quienes no se pudo realizar un seguimiento de la evolución clínica, la respuesta hemodinámica o el desenlace de la enfermedad.
- Pacientes en quienes por cualquier razón se empleó tanto midazolam como Propofol durante la inducción anestésica.
- Pacientes que además de COVID-19 presentaron al ingreso:
  - Choque de cualquier tipo.
  - Embarazo.
  - Diagnóstico de hepatopatías.
  - Discrasias hematológicas crónicas.
  - Neoplasias activas.

### 8.4.3. Criterios de eliminación

- Pacientes cuyos expedientes tuvieron faltantes de 2 o más variables de estudio.

### 8.5. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos, a conveniencia de los investigadores.

### 8.6. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona	Edad del paciente al momento del ingreso	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Características físicas y genéticas que determinan si una persona es hombre o mujer	Sexo del paciente establecido en su ingreso al hospital	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre Mujer
Peso	Gramos o kilogramos con los que un objeto ejerce presión sobre otro	Peso del paciente establecido a su ingreso, ya sea por referencia o por exploración física	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Centímetros o metros que mide un objeto determinado	La estatura del paciente establecida a su ingreso, ya sea	Cuantitativa continua	Metros

		por exploración o por referencia		
IMC	Medida que establece el estado nutricional del paciente	Resultado de la división del peso del paciente sobre la talla al cuadrado	Cuantitativa continua	Metros cuadrados
Comorbilidades	Enfermedades agregadas a un paciente	Presencia o ausencia de alguna enfermedad sin tomar en cuenta a la COVID-19	Cualitativa nominal Politémica	Diabetes Mellitus Hipertensión arterial sistémica EPOC
Síntomas de COVID-19	Manifestaciones clínicas características de la infección por SARS-CoV-2	Manifestaciones clínicas que presentó el paciente durante el curso de la COVID-19	Cualitativa nominal Politémica	Fiebre Tos Mialgias Diarrea Escurrecimiento nasal Odinofagia Disnea Dolor Torácico
Tiempo de evolución de los síntomas	Días, semanas o meses transcurridos desde que una persona presenta el primer síntoma hasta el momento de la atención médica	Días desde el inicio de los síntomas de la COVID-19 hasta su ingreso al hospital	Cuantitativa discreta	Días
Fármaco empleado para la inducción	Fármaco administrado al paciente para su	Fármaco que se empleó en el	Cualitativa nominal dicotómica	Midazolam Propofol

	inducción anestésica	paciente para la inducción		
Dificultad de intubación	Problemas presentados durante la intubación endotraqueal al paciente	Resultado de la escala de Escala de Cormack y Lehane	Cualitativa ordinal	Escala de Cormack y Lehane (I – IV)
Intentos de intubación	Número de veces que se realiza un intento por intubar a un paciente	Número de intentos de intubación	Cualitativa nominal politómica	Número
Saturación de O2	Niveles de oxigenación de la sangre de una persona	Saturación de oxígeno que maneja el paciente durante su internamiento	Cuantitativa continua	Porcentaje
Presión arterial sistólica	Presión de la sangre sobre las arterias al momento de la contracción cardiaca	presión arterial sistólica marcada por el monitor y establecida en el expediente	Cuantitativa discreta	mmHg
Presión arterial diastólica	Presión de la sangre sobre las arterias al momento de la relajación cardiaca	presión arterial diastólica marcada por el monitor y establecida en el expediente	Cuantitativa discreta	mmHg
Frecuencia cardiaca	Número de latidos del corazón por un minuto	Frecuencia del latido cardiaco marcada por el monitor colocado al paciente	Cuantitativa discreta	Latidos por minuto

Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones realizadas por una persona en un minuto	Respiraciones del paciente durante un minuto, establecidas en el expediente	Cuantitativa discreta	Respiraciones por minuto
Temperatura	Grados centígrados o Fahrenheit que una persona mide a través de un termómetro	Temperatura del paciente medida por el monitor y establecida en el expediente	Cuantitativa continua	Grados centígrados
Tiempo de intubación	Lapso de tiempo que una persona tiene ventilación mecánica por medio de un tubo endotraqueal	Días que el paciente mantuvo la intubación endotraqueal	Cuantitativa discreta	Días
Hemoglobina	Proteína encontrada en los eritrocitos encargada del transporte e oxígeno	Nivel de hemoglobina reportado por el laboratorio	Cuantitativa continua	g/dL
Hematocrito	Proporción de los eritrocitos en la sangre de un paciente	Porcentaje de hematocrito reportado por el laboratorio	Cuantitativa continua	Porcentaje
Leucocitos	Célula de la sangre que se encarga de la defensa contra microorganismos patógenos	Número de leucocitos reportado por el laboratorio	Cuantitativa continua	Células por microlitro

Plaquetas	Células de la sangre que intervienen en la coagulación y la hemostasia	Número de Plaquetas reportado por el laboratorio	Cuantitativa continua	Células por microlitro
Glucosa	Monosacárido encontrado en la sangre que interviene en el metabolismo	Valor de glucosa en sangre reportado por el laboratorio	Cuantitativa continua	mg/dL
Creatinina	Producto de desecho del metabolismo celular	Valor de creatinina reportado por el laboratorio	Cuantitativa continua	mg/dL
Complicaciones	Problemas de salud que se presentan en un paciente secundario a una enfermedad	Presencia o ausencia de complicaciones derivadas de la COVID-19	Cualitativa nominal politómica	Úlceras por decúbito Falla renal aguda Falla cardiaca Falla Hepática Falla orgánica múltiple
Desenlace	Evolución última de una patología	Resultado final de la COVID-19	Cualitativa nominal dicotómica	Mejoría Fallecimiento

### 8.7. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Observación no participante. La información que se recabó de los registros de los sistemas electrónicos y reportes digitales se colectó en los formatos de captura de datos que posteriormente se vaciaron en una base de datos. Esta base fue analizada por la tesista bajo el asesoramiento de las directoras de tesis. Ambos formatos se encuentran en el apartado de anexos.

## **8.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Todos los datos fueron analizados utilizando los softwares Prism® (GraphPad®, Estados Unidos), versión 8, para Windows® y SPSS® (IBM®, Estados Unidos), versión 24, para Windows®. Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio y las características, clínicas y sociodemográficas recabadas. Las variables cuantitativas con distribución normal se reportaron en media y desviación estándar ( $\pm$ ), mientras que las variables cuantitativas con distribución no normal fueron reportadas en mediana y rango intercuartílico (RIC). Para determinar la normalidad en la distribución de las frecuencias, se realizó una prueba de Shapiro-Wilk por tratarse de menos de 50. Las variables categóricas se describieron en porcentajes. Se utilizó la prueba t de Student para analizar la diferencia de medias para dos muestras independientes en variables con distribución normal, para las medianas se empleó la U de Mann Whitney y para las variables cualitativas la prueba  $\chi^2$  de Pearson o la prueba exacta de Fisher, para las variables politómicas y dicotómicas, respectivamente.

Todos los valores de p informados de estos análisis fueron de dos colas con un nivel de significación menor de 0.05.

## 8.9. BIOÉTICA

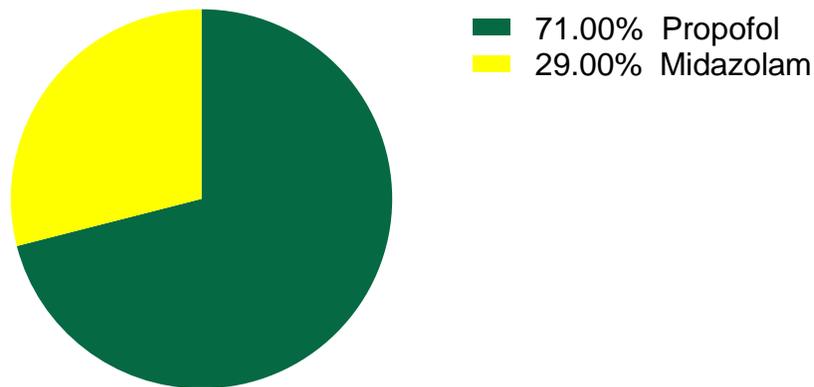
El presente estudio se apegó a las normas de investigación establecidas en el Código de Nuremberg, observó los principios enunciados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea General, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea, Tokio, Japón, Octubre 1975 y se apegó a las normas éticas propuestas en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, que la clasifica como **Investigación sin riesgo**: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”

La base de datos que concentra la información personal de los pacientes, así como su información de contacto, existe en una única copia resguardada por los investigadores y fue manejada con estricta confidencialidad.

Ningún producto de la investigación expone la identidad de los individuos partícipes y estos solo fueron utilizados para fines académicos y de investigación, en concordancia con lo establecido por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados.

## 9. RESULTADOS

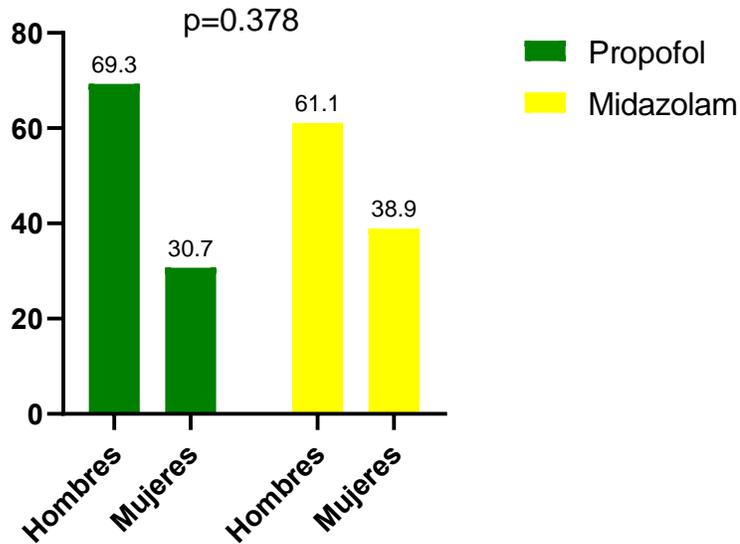
En total se recolectaron los datos de 124 pacientes: 88 en el grupo que recibió Propofol (71.0 %) y 36 en el grupo que recibió midazolam (29.0 %) (**Figura 1**). En la muestra se tuvieron 83 hombres, que representaron al 66.9 % de los seleccionados, y 41 mujeres, que representaron al 33.1 %. Divididos por grupo, entre los pacientes a quienes se administró Propofol, se tuvieron 61 hombres (69.3 %) y 27 mujeres (30.7 %) y en el grupo a quienes se les administró midazolam se tuvieron 22 hombres (61.1 %) y 14 mujeres (38.9 %); sin que esta comparación entre los grupos fuera estadísticamente significativa (**Figura 2**).



**Figura 1.** Distribución porcentual de los pacientes de acuerdo con el fármaco empleado.

Fuente: información propia.

La edad global de los participantes fue de  $62.7 \pm 11.9$  años: el paciente más joven tuvo 15 años, mientras que el más grande tuvo 91 años; en los pacientes del grupo de Propofol, se observó una edad de  $62.0 \pm 11.8$ , y en los pacientes del grupo de midazolam fue de  $62.0 \pm 12.5$  años; no obstante, esta diferencia de edades no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.704$ ).



**Figura 2.** Distribución porcentual de los pacientes de acuerdo con el sexo y el fármaco empleado.

Fuente: información propia.

Entre los datos clínicos, el peso de los pacientes de la muestra tuvo una mediana de 80 kg (rango intercuartílico [RIC] 77.9 – 83.7) y la talla fue de 1.64 metros (RIC 1.57 – 1.78); por grupo, entre los pacientes del grupo de Propofol, el peso tuvo una mediana de 80 kg (RIC 78.3 – 85.3) y la talla tuvo una mediana de 1.65 metros (RIC 1.56 – 1.85); entre los pacientes del grupo de midazolam, el peso tuvo una mediana de 75 kg (RIC 73.0 – 83.6) y la talla 1.60 metros (RIC 1.5 – 1.65). Las comparaciones de estos datos no fueron estadísticamente significativas cuando se compararon mediante U de Mann-Whitney ( $p = 0.145$  para el peso y  $p = 0.262$  para la talla).

En el IMC se observó un predominio de pacientes con sobrepeso, categoría en la que se encontraron 45 pacientes (36.3 %). A este le siguió la obesidad grado I con 33 pacientes (26.6 %), la obesidad grado II con 20 pacientes (16.1 %), el IMC normal con 19 pacientes (15.3 %), la obesidad grado III con 5 pacientes (4.0 %) y un paciente con peso bajo (0.8 %); en un paciente no se pudo determinar el IMC (grupo Propofol).

Entre los grupos, el sobrepeso y la obesidad grado I fueron las dos categorías predominantes, no obstante, entre los pacientes con midazolam el peso normal ocupó

el tercer puesto; las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.885$ ) (**Tabla 1**).

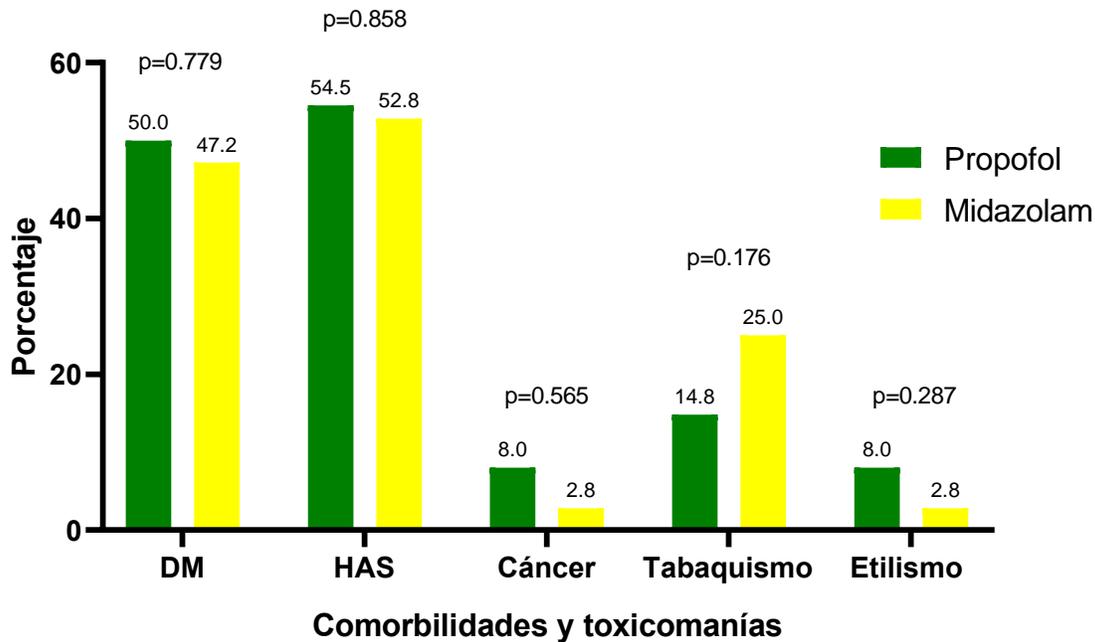
**Tabla 1.** Distribución del IMC dependiendo del grupo y resultado de la comparación.

IMC	Propofol		Midazolam		Valor de p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	
Bajo	1	1.1	0	0	0.885
Normal	12	13.8	7	19.4	
Sobrepeso	33	37.9	12	33.3	
Obesidad grado I	22	25.3	11	30.6	
Obesidad grado II	15	17.2	5	13.9	
Obesidad grado III	4	4.6	1	2.8	

n: frecuencia, %: porcentaje,  $\chi^2$ : Chi cuadrada.

Fuente: información propia.

En cuanto a las comorbilidades, en la muestra 61 pacientes tenían diabetes (49.2 %) 44 en el grupo de Propofol y 17 en el de midazolam (50.0 % y 47.2 %), 67 pacientes tenían hipertensión arterial sistémica (54.0 %), 48 en el grupo de Propofol y 19 en el de midazolam (54.5 % y 52.8 %) y 8 habían padecido algún tipo de cáncer (6.5 %), 7 en el grupo de Propofol y 1 en el de midazolam (8.0 % y 2.8 %). Entre las toxicomanías, se observó que 22 pacientes fumaban (17.7 %), 13 en el grupo de Propofol y 9 en el de midazolam (14.8 % y 25.0 %) y 8 consumían bebidas alcohólicas (6.5 %), 7 en el grupo de Propofol y 1 en el de midazolam (8.0 % y 2.8 %) (**Figura 4**).



**Figura 3.** Distribución porcentual de los pacientes de acuerdo con las comorbilidades y las toxicomanías presentadas.

Fuente: información propia.

Todos los pacientes fueron intubados por el servicio de anestesiología: en un paciente se documentó el uso de videolaringoscopia, en cuanto a las hojas de laringoscopia, en 99 pacientes se empleó la hoja número 3 (79.8 %) y en 25 se empleó una hoja del número 4 (20.2 %); el número de tubo más empleado fue el 8.0, que se usó en 70 pacientes (56.5 %), a este le siguió el tubo 7.5 que se empleó en 30 pacientes (24.2 %), el 8.5 empleado en 17 pacientes (13.7 %) y el número 7, usado en 7 pacientes (5.6 %).

El número de intentos fue principalmente 1, el cual se observó en 101 pacientes (81.5 %), en segundo lugar, se realizaron 2 intentos en 14 pacientes (11.3 %), en 7 pacientes se realizaron 3 intentos (5.6 %), en 1 paciente se realizaron 4 intentos y en un 1, 5 intentos (0.8 % cada uno).

Por grupo, en ambos grupos, el número de intentos más frecuente correspondió con lo observado en la muestra, excepto en los 4 y 5 intentos que no se observaron en los pacientes del grupo de midazolam; no obstante, no se observó una diferencia no estadísticamente significativa en esta comparación ( $p = 0.682$ ) (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Frecuencias y porcentajes de los intentos de intubación en los pacientes dependiendo del grupo y su comparación entre ellos.

Intentos de intubación	Propofol		Midazolam		Valor de p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	
1	69	78.4	32	88.9	0.682
2	11	12.5	3	8.3	
3	6	6.8	1	2.8	
4	1	1.1	0	0	
5	1	1.1	0	0	

n: frecuencia, %: porcentaje,  $\chi^2$ : Chi cuadrada.

Fuente: información propia.

En la clasificación Comarck-Lehane, la más frecuente fue el grado I, observado en 50 pacientes (40.3 %), seguida del grado II observado en 41 pacientes (33.1 %), en 22 pacientes se observó grado III (17.7 %), y en 11 pacientes se observó grado IV (8.9 %). Por grupo, se encontró que tanto en los pacientes del grupo de Propofol como en los del grupo de midazolam, el orden de las frecuencias correspondió a lo observado a nivel global, por lo que la comparación entre los grupos no arrojó una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.238$ ) (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Frecuencias y porcentajes de la clasificación de Cormack-Lehane en los pacientes dependiendo del grupo y su comparación entre ellos.

Clasificación de Cormack--Lehane	Propofol		Midazolam		Valor de p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	
I	31	35.2	19	52.8	0.238
II	32	36.4	9	25.0	
III	16	18.2	6	16.7	
IV	9	10.2	2	5.6	

n: frecuencia, %: porcentaje,  $\chi^2$ : Chi cuadrada.

Fuente: información propia.

Entre las complicaciones de la intubación, la más frecuente en la muestra fue la vía aérea difícil, que se observó en 3 pacientes (2.4 %), 5 pacientes presentaron otra complicación, entre las que se encontraron: abundantes secreciones, falla del laringoscopio, imposibilidad para intubar que llevó a una intubación con videolaringoscopio y en la cual se presentó bradicardia y paro cardiorrespiratorio (n=1, 0.8 % cada uno); el resto de los pacientes no tuvieron complicaciones (n=117, 94.4 %).

Al comparar por grupo, se observó que en los pacientes del grupo de midazolam solo se presentó uno con complicación (secreciones abundantes); sin embargo, la comparación no arrojó un valor estadísticamente significativo ( $p=0.551$ ) (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Frecuencias y porcentajes de las complicaciones en los pacientes dependiendo del grupo y su comparación entre ellos.

Complicaciones	Propofol		Midazolam		Valor de p ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	
Sin complicaciones	82	93.2	35	97.2	0.551
Secreciones abundantes	0	0	1	2.8	
Falla del laringoscopio	1	1.1	0	0	
Imposibilidad para intubar, uso de videolaringoscopio y bradicardia	1	1.1	0	0	
Paro cardiorrespiratorio	1	1.1	0	0	
Vía aérea difícil	3	3.4	0	0	

n: frecuencia, %: porcentaje,  $\chi^2$ : Chi cuadrada.

Fuente: información propia.

Sobre los signos vitales previos a la intubación, la saturación de oxígeno de la muestra tuvo una mediana de 75.5 % (RIC 70.5 – 74.9), la frecuencia cardíaca tuvo una mediana de 100 latidos por minuto (RIC 95.8 – 103.4) y la frecuencia respiratoria fue de 28 respiraciones por minuto (RIC 26.6 – 28.7), la tensión arterial (TA) sistólica fue de 120 mm Hg (RIC 119.3 – 127.6) y la TA diastólica fue de 76.5 mm Hg (RIC 72.2 – 77.0).

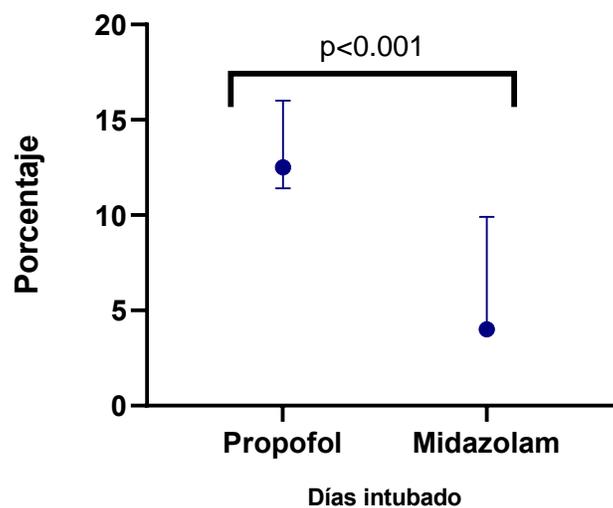
Por grupo, en los pacientes del grupo de Propofol, se observó una saturación de 77.0 % (RIC 70.7 - 75.9), una frecuencia cardíaca de 95 latidos por minuto (RIC 93.3 – 101.8), una frecuencia respiratoria de 26 respiraciones por minuto (RIC 25.0 – 27.3), una TA sistólica de 90 mm Hg (RIC 91.5 – 102.9), y una TA diastólica de 55 mm Hg (RIC 54.2 – 60.9). En el grupo de midazolam, se observó una saturación de 71.0 % (RIC 67.2 – 75.6), una frecuencia cardíaca de 111 latidos por minuto (RIC 96.6 – 112.9), una frecuencia respiratoria de 32 respiraciones por minuto (RIC 29.6 – 33.0), una TA sistólica de 130 mm Hg (RIC 122.9 – 140.2), y una TA diastólica de 79 mm Hg (RIC 72.8 – 82.9). Al comparar los signos vitales previos a la intubación entre los grupos, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia respiratoria ( $p < 0.001$ ); no obstante, en la saturación previa, la frecuencia cardíaca, y la TA sistólica y diastólica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.252$ ,  $p=0.081$ ,  $p=0.061$  y  $p=0.340$  respectivamente).

Las dosis de los fármacos empleados fueron para fentanil 250  $\mu$ g (RIC 241.2 – 266.8), para Rocuronio 50.0 mg (RIC 60.1 – 69.1), y para propofol 80.0 mg (58.1 – 80.0).

Posterior a la intubación, la saturación de oxígeno fue de 90.5 % (RIC 85.7 – 89.9) en el grupo de Propofol y 89.0 % (RIC 86.2 – 90.4) para el grupo de midazolam, sin existir una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos cuando se compararon con U de Mann-Whitney ( $p=0.482$ ). También se obtuvieron la TA sistólica posintubación que fue de 90.0 mm Hg (RIC 91.5 – 102.9) para el grupo de Propofol y 114.0 (RIC 104.4 – 119.9) en el grupo de midazolam, la TA diastólica fue de 55 mm Hg (RIC 54.2 – 60.9) en el grupo de Propofol y 65.5 mm Hg (RIC 61.5 – 70.4) en el grupo de midazolam; por último, la frecuencia cardíaca fue de 92.0 latidos por minuto (RIC 89.2 – 96.8) para el grupo de Propofol y 110.0 (RIC 97.7 – 109.9) en el grupo de midazolam; estas tres variables, tuvieron una diferencia estadísticamente significativa

cuando se compararon mediante U de Mann-Whitney (TA sistólica  $p=0.002$ , TA diastólica  $p=0.006$ , FC  $p<0.001$ ).

Los días de estancia intrahospitalaria tuvieron una media de 14 días (RIC -30.7 – 16.6). y los días intubados fueron entre 0 y 54 días, con una mediana de 10 (RIC 9.8 – 13.6), los pacientes del grupo de Propofol estuvieron intubados 12.5 días (RIC 11.4 – 16.0) mientras que los pacientes con midazolam estuvieron intubados 4.0 días (RIC 4.27 – 9.9), estos resultados obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon entre grupos (U de Mann-Whitney,  $p<0.001$ ).



**Figura 4.** Días de intubación de los pacientes dependiendo del grupo y resultado de la comparación entre ambos.

Fuente: información propia.

Sobre el desenlace, en el grupo de Propofol, 23 mejoraron (26.1 %), 2 continuaban intubados ya con traqueostomía (2.3 %) y 63 murieron (71.6 %). Entre los pacientes con midazolam, 5 mejoraron (13.9 %), 1 continuó intubado con traqueostomía (2.8 %) y 30 habían muerto (83.3 %), la comparación de estos resultados no fue estadísticamente significativa ( $p=0.334$ ).

Entre las causas de muerte la principal fue el SIRA grave en ambos grupos ( $n = 48$ , 54.5 % para el grupo de Propofol y  $n = 27$ , 75.0 % para midazolam) y el choque séptico ( $n = 1$ , 12.5 % para el grupo de Propofol y  $n = 2$ , 5.6 % para midazolam), dos pacientes murieron tras la inducción (1 en cada grupo), y entre los pacientes con Propofol 1 paciente murió por falla orgánica múltiple (1.1 %) y 2 por insuficiencia cardiaca (2.3 %).

## 10. DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente trabajo fue realizar una comparación de la respuesta hemodinámica a la inducción anestésica con midazolam o Propofol para intubación en pacientes adultos con COVID-19 grave atendidos durante marzo 2020 y enero 2021. A lo largo del protocolo, se reunieron datos de 124 pacientes, la mayoría de ellos pacientes a quienes se les administró Propofol; principalmente se encontraron pacientes hombres en ambos grupos, sin que hubiera diferencia estadística entre los grupos, esto coincide con múltiples trabajos en los que se ha observado que los hombres padecen un COVID-19 más grave que las mujeres <sup>70</sup>.

Entre las otras características de los pacientes, la edad de la muestra reflejó un grupo en la 7.ª década de la vida, que también es algo más frecuente entre los pacientes que requieren intubación, y que en especial refleja el periodo de estudio que afectó más a la población adulta mayor, tal como lo menciona el grupo COVID-ICU., quienes observaron que de 4643 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos tuvo una media de 63 años <sup>71</sup>.

En cuanto a las comorbilidades, se observó que un porcentaje importante de pacientes padecía sobrepeso y obesidad en sus 3 grados, además la diabetes y la hipertensión se encontraron presentes en prácticamente la mitad de la muestra; estas características también han sido reportadas como las principales comorbilidades observadas en pacientes con COVID-19 complicado <sup>72</sup>, comparado con el trabajo de Salameh *et al.*, en el presente estudio se encontró una mayor frecuencia de diabetes, ya que el estudio de Salameh observó un 26.6 % de diabetes mellitus; sin embargo, también fue identificado como un factor de riesgo para la complicación del COVID-19 <sup>73</sup>.

Los síntomas observados en los pacientes fueron, principalmente: la tos, la odinofagia y la disnea, lo cual es esperable en pacientes que necesitaron intubación, en especial cuando se habla de disnea.

En cuanto a la intubación, la mayoría pudo ser intubado después de 1 o 2 intentos, solo un mínimo requirió de 3 o hasta 5 intentos. Esto es similar a lo observado por Driver *et al.*, quienes en su estudio reportaron que el 80.4 % de los pacientes con COVID-19 son intubados al primer intento, muy similar a lo encontrado en el presente

estudio (81.5 %) <sup>74</sup>. El resultado sobre la clasificación de Cormack-Lehane, también fue similar a los resultados de Driver *et al.*, ya que en su estudio el grado I fue el más frecuente, seguido del II, III y IV <sup>74</sup>.

En cuanto a las complicaciones de la intubación, la más frecuente fue la vía aérea difícil, que es una de las complicaciones más frecuentemente observadas. Otras complicaciones fueron la necesidad de uso de videolaringoscopio el paro cardiorrespiratorio y las secreciones abundantes, se reportó como complicación la falla del laringoscopio que es un problema de una categoría diferente, pero que, sin embargo, afecta el procedimiento; se observaron más complicaciones en el grupo de Propofol; sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a los signos vitales previos a la intubación, los pacientes estaban hipoxémicos y con taquipnea, en este momento solo se observó una diferencia significativa en la frecuencia respiratoria de los pacientes que estuvo más elevada entre quienes recibieron midazolam. Estos datos son consistentes con lo que se ha observado en otros pacientes con COVID-19 como lo reportado por Yao *et al.*, <sup>61</sup>. Y es totalmente esperable en el paciente con neumonía que ya requiere intubación.

La saturación de oxígeno tuvo una elevación importante tras la intubación, sin que esta fuera diferente entre los grupos; no obstante, si se tuvieron diferencias entre la TA sistólica, diastólica y la frecuencia cardíaca cuando se compararon a los dos grupos, tanto en las tensiones arteriales como en la frecuencia cardíaca, los valores fueron más altos en los pacientes con midazolam, llegando a observar taquicardia en los pacientes, pero en general manteniendo mejores valores hemodinámicos en los pacientes con midazolam.

Estos resultados pueden haber estado relacionados con la estancia hospitalaria y los días de intubación de los pacientes, ya que se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los últimos, y ya que no se tuvieron diferencias entre las variables clínicas, es posible pensar que el uso de midazolam provocó una menor necesidad de días con tubo endotraqueal. En donde no hubo diferencias fue en el desenlace de los pacientes en donde, se encontró que la mayoría fallecieron en ambos grupos.

Los resultados sobre las variables hemodinámicas, favorecen lo establecido por Soh *et al.* quienes establecen una reducción del uso de Propofol en pacientes con COVID-19, que puede modificarse por midazolam y dexmedetomidina <sup>60</sup>.

## **11. CONCLUSIÓN**

La pandemia que enfrenta el mundo debido al virus SARS-CoV-2, ha dado numerosas lecciones sobre el manejo del paciente grave y ha adelantado avances en la medicina y otras ciencias.

La decisión de intubación del paciente con COVID-19 grave debe tomar diversos factores preexistentes en el paciente como la edad y la probable presencia de comorbilidades en especial las cardiovasculares. En el presente trabajo se observó que los pacientes a quienes se les aplicó midazolam tuvieron mejores valores de tensión arterial tanto sistólica como diastólica, así como de frecuencia cardiaca que a quienes se les administró Propofol. también se observó que requirieron de menos días de intubación.

A pesar de que no se tuvieron diferencias con respecto del desenlace de los pacientes, los resultados pueden sentar las bases para poder obtener mejores resultados en el manejo del paciente con COVID-19.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. To KKW, Sridhar S, Chiu KHY, Hung DLL, Li X, Hung IFN, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10:507–35.
2. Safiabadi Tali SH, LeBlance JJ, Sadiq J. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34.
3. Merelman AH, Perlmutter MC, Strayer RJ. Alternatives to rapid sequence intubation: Contemporary airway management with ketamine. *West J Emerg Med.* 2019;20:466–71.
4. Kraemer MUG, Cummings DAT, Funk S, Reiner RC, Faria NR, Pybus OG, et al. Reconstruction and prediction of viral disease epidemics. *Epidemiol Infect.* 2019;147:1–7.
5. Grubaugh ND, Ladner JT, Lemey P, Pybus OG, Rambaut A, Holmes EC, et al. Tracking virus outbreaks in the twenty-first century. *Nat Microbiol.* 2019;4:10–9.
6. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020;92:719–25.
7. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92:401–2.
8. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-COV-2; Coronavirus Disease-19). *Korean J Pediatr.* 2020;63:119–24.
9. Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med.* 2020;9:1225.
10. Kramer U, Kipervasser S, Neufeld MY, Fried I, Nagar S, Andelman F. Is there any correlation between severity of epilepsy and cognitive abilities in patients with temporal lobe epilepsy? *Eur J Neurol.* 2006;13:130–4.
11. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
12. Pennica A, Conforti G, Falangone F, Martocchia A, Tafaro L, Sentimentale A, et al. Clinical Management of Adult Coronavirus Infection Disease 2019 (COVID-

- 19) Positive in the Setting of Low and Medium Intensity of Care: a Short Practical Review. *SN Compr Clin Med.* 2020;2:694–9.
13. Padhi A, Kumar S, Gupta E, Saxena SK. Laboratory Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Coronavirus Dis* 2019. 2020;95–107.
  14. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288:192–206.
  15. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:533–4.
  16. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Al Suwaidi H, Al-Marzouqi AHH, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. *Viruses.* 2020;12:526.
  17. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turkish J Med Sci.* 2020;50:563–70.
  18. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020;172:577–82.
  19. Nicola M, O'Neill N, Sohrabi C, Khan M, Agha M, Agha R. Evidence based management guideline for the COVID-19 pandemic - Review article. *Int J Surg.* 2020;77:206–16.
  20. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res.* 2020;188:109819.
  21. Yu X, Yang R. COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza Other Respi Viruses.* 2020;14:474–5.
  22. Ornelas-Aguirre JM, Vidal-Gómez-Alcalá A. Criticism of the sentinel model of epidemiological surveillance in COVID-19. *Cir y Cir (English Ed.* 2020;88:753–64.
  23. Dirección General de Epidemiología. Datos abiertos. Ciudad de México, México; 2021.

24. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;2.
25. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264–6.
26. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–13.
27. Macedo-Pérez M, Barragán-Estudillo ZF, Castillo-Montufar E, Choi SJ, Fernández-Rueda P, Donis-Hernández J, et al. Dermatological findings in COVID-19 patients: Mexican experience. *Int J Dermatol*. 2020;59:872–3.
28. He X, Cheng X, Feng X, Wan H, Chen S, Xiong M. Clinical Symptom Differences Between Mild and Severe COVID-19 Patients in China: A Meta-Analysis. *Front Public Heal*. 2021;8.
29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
30. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87:281–6.
31. Sahin AR. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. *Eurasian J Med Oncol*. 2020;
32. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:1561–6.
33. Suárez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clínica Española*. 2020;
34. Miranda-Novales MG, Vargas-Almanza I, Aragón-Nogales R. COVID-19 por

- SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Rev Mex Pediatr*. 2019;86:213–8.
35. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1032–8.
  36. Kammar-García A, Vidal-Mayo J de J, Vera-Zertuche JM, Lazcano- Hernández M, Vera-López O, Segura-Badilla O, et al. Impact of Comorbidities in Mexican SARS-CoV-2-Positive Patients: A Retrospective Analysis in a National Cohort. *Rev Investig Clin*. 2020;72.
  37. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:773.
  38. Vittori A, Lerman J, Cascella M, Gomez-Morad AD, Marchetti G, Marinangeli F, et al. COVID-19 Pandemic ARDS Survivors: Pain after the Storm? *Anesth Analg*. 2020;XXX:2019–21.
  39. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020;87:34–9.
  40. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect*. 2020;81:1–9.
  41. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician’s perspective. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14:971–8.
  42. Lee P, Kim CU, Seo SH, Kim DJ. Current status of covid-19 vaccine development: Focusing on antigen design and clinical trials on later stages. *Immune Netw*. 2021;21:1–18.
  43. Ali I, Alharbi OML. COVID-19: Disease, management, treatment, and social impact. *Sci Total Environ*. 2020;728:138861.
  44. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin Imaging [Internet]*. 2020;66:35–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.05.013>

45. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:356–60.
46. Hur K, Price CPE, Gray EL, Gulati RK, Maksimoski M, Racette SD, et al. Factors Associated With Intubation and Prolonged Intubation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2020;163:170–8.
47. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh Y-C, Sun W-Z. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0246318.
48. Dondorp AM, Hayat M, Aryal D, Beane A, Schultz MJ. Respiratory support in COVID-19 patients, with a focus on resource-limited settings. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102:1191–7.
49. Ghia S, Lazar M, Epstein J, Bhatt H V. “Anesthesia Stat” to Intubate a Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patient: Implications for the Anesthesiologist. Vol. 34, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020. p. 2566–70.
50. McKeage K, Perry CM, Burry L, Chamorro C, Drover D, Hall R, et al. Propofol: A review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs*. 2003;17:235–72.
51. Shin DJ, Germann AL, Johnson AD, Forman SA, Steinbach JH, Akk G. Propofol is an allosteric agonist with multiple binding sites on concatemeric ternary GABAA receptors. *Mol Pharmacol*. 2018;93:178–89.
52. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:1539–58.
53. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol infusion syndrome in adults: A clinical update. *Crit Care Res Pract*. 2015;2015.
54. Lucchetta V, Bonvicini D, Ballin A, Tiberio I. Propofol infusion syndrome in severe COVID-19. *Br J Anaesth*. 2020;125:e441–2.
55. Marik P. Propofol: Therapeutic Indications and Side-Effects. *Curr Pharm Des*. 2005;10:3639–49.
56. Meng T, Bu W, Ren X, Chen X, Yu J, Eckenhoff RG, et al. Molecular mechanism

- of anesthetic-induced depression of myocardial contraction. *FASEB J*. 2016;30:2915–25.
57. Hidaka S, Kawamoto M, Kurita S, Yuge O. Comparison of the effects of propofol and midazolam on the cardiovascular autonomic nervous system during combined spinal and epidural anesthesia. *J Clin Anesth*. 2005;17:36–43.
  58. Diedrich DA, Brown DR. Propofol infusion syndrome in the ICU. *J Intensive Care Med*. 2011;26:59–72.
  59. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141:1648–55.
  60. Soh M, Hifumi T, Isokawa S, Shimizu M, Otani N, Ishimatsu S. The authors' response: Propofol and sedation in patients with coronavirus disease 2019. *J Clean Prod*. 2020;42:251.
  61. Yao W, Wang T, Jiang B, Gao F, Wang L, Zheng H, et al. Emergency tracheal intubation in 202 patients with COVID-19 in Wuhan, China: lessons learnt and international expert recommendations. *Br J Anaesth*. 2020;125:e28–37.
  62. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetist. *Anaesthesia*. 2020;75:785–99.
  63. Griffin CE, Kaye AM, Rivera Bueno F, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*. 2013;13:214–23.
  64. Tang LY, Wang J. Anesthesia and COVID-19: What We Should Know and What We Should Do. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;24:127–37.
  65. Gill PS, Shah J, Ogilvy A. Midazolam reduces the dose of propofol required for induction of anaesthesia and laryngeal mask airway insertion. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18:166–70.
  66. Kirwan CJ, MacPhee IAM, Lee T, Holt DW, Philips BJ. Acute kidney injury reduces the hepatic metabolism of midazolam in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012;38:76–84.
  67. Motayagheni N, Phan S, Eshraghi C, Nozari A, Atala A. A Review of Anesthetic

- Effects on Renal Function: Potential Organ Protection. *Am J Nephrol*. 2017;46:380–9.
68. Karamchandani K, Dalal R, Patel J, Modgil P, Quintili A. Challenges in Sedation Management in Critically Ill Patients with COVID-19: a Brief Review. *Curr Anesthesiol Rep*. 2021;
  69. Soh M, Hifumi T, Isokawa S, Shimizu M, Otani N, Ishimatsu S. Neuroleptic malignant syndrome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38:2243.e1-2243.e3.
  70. Li Y, Ji D, Cai W, Hu Y, Bai Y, Wu J, et al. Clinical characteristics, cause analysis and infectivity of COVID-19 nucleic acid repositive patients: A literature review. *J Med Virol*. 2021;93:1288–95.
  71. Schmidt M, Hajage D, Demoule A, Pham T, Combes A, Dres M, et al. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47:60–73.
  72. Bonnet G, Weizman O, Trimaille A, Pommier T, Cellier J, Geneste L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 in France: The Critical COVID-19 France (CCF) study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114:352–63.
  73. Al-Salameh A, Lanoix JP, Bennis Y, Andrejak C, Brochot E, Deschasse G, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37:1–9.
  74. Driver BE, Semler MW, Self WH, Ginde AA, Trent SA, Gandotra S, et al. Effect of Use of a Bougie vs Endotracheal Tube with Stylet on Successful Intubation on the First Attempt among Critically Ill Patients Undergoing Tracheal Intubation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;326:2488–97.

### 13. ANEXOS

## COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA A LA INDUCCIÓN ANESTÉSICA CON MIDAZOLAM O PROPOFOL EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19 GRAVE

FECHA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_

TALLA: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_

COMORBILIDADES:

DIABETES MELLITUS \_\_\_\_

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA \_\_\_\_

EPOC \_\_\_\_

SÍNTOMAS:

FIEBRE \_\_\_\_

TOS \_\_\_\_

MIALGIAS \_\_\_\_

DIARREA \_\_\_\_

ESCURRIMIENTO NASAL \_\_\_\_

ODINOFAGIA \_\_\_\_

DISNEA \_\_\_\_

DOLOR TORÁCICO \_\_\_\_

OTRO: \_\_\_\_\_

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS: \_\_\_\_\_

FÁRMACO EMPLEADO PARA LA INDUCCIÓN

MIDAZOLAM \_\_\_\_

PROPOFOL \_\_\_\_

DIFICULTAD PARA LA INTUBACIÓN (Escala de Cormarck y Lehane): \_\_\_\_

INTENTOS DE INTUBACIÓN: \_\_\_\_\_

SAT O<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_

PRESIÓN ARTERIAL: \_\_\_\_/\_\_\_\_

FRECUENCIA CARDIACA: \_\_\_\_\_

FRECUENCIA RESPIRATORIA: \_\_\_\_\_

TEMPERATURA: \_\_\_\_\_

TIEMPO DE INTUBACIÓN: \_\_\_\_\_

HEMOGLOBINA: \_\_\_\_\_

HEMATOCRITO: \_\_\_\_\_

LEUCOCITOS: \_\_\_\_\_

PLAQUETAS: \_\_\_\_\_

GLUCOSA: \_\_\_\_\_

CREATININA: \_\_\_\_\_

COMPLICACIONES:

ULCERAS POR DECÚBITO \_\_\_\_

FALLA RENAL AGUDA \_\_\_\_

FALLA CARDIACA \_\_\_\_

FALLA HEPÁTICA \_\_\_\_

FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE \_\_\_\_

OTRA \_\_\_\_\_

DESENLACE:

MEJORÍA \_\_\_\_

FALLECIMIENTO \_\_\_\_