



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G.”

**“MORTALIDAD RELACIONADA CON EL USO DE DEXMEDETOMIDINA MÁS
PROPOFOL VS PROPOFOL EN PACIENTES CON DISTRÉS RESPIRATORIO
SEVERO POR SARS COV 2”**

Tesis

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JESUS ALBERTO VALADEZ ANDRADE

ASESOR:

DRA MARISOL CONTRERAS MOTA

Ciudad Universitaria, CD. MX

Abril del 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

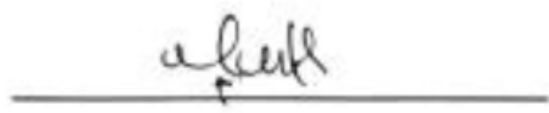
"MORTALIDAD RELACIONADA CON EL USO DE DEXMEDETOMIDINA MÁS PROPOFOL VS PROPOFOL EN PACIENTES CON DISTRÉS RESPIRATORIO SEVERO POR SARS COV 2"



Dra. Victoria Mendoza Zubieta
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI



Dr. Antonio Castellanos Olivares
Jefe de Servicio de Anestesiología
Profesor Titular del Curso de Anestesiología (UNAM)
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI



Dra. Marisol Contreras Mota
Asesora principal
Médico Adscrito al servicio de Anestesiología
UMAE Hospital de Especialidades CMNSXXI

APROBACIÓN DE COMITÉ LOCAL

05/7/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ. CENTRO MÉDICO NACIONAL NIVEL XXI

Registro COFEPRIS EP SE 09 843 034
Registro LUNBUCETILA LUNBUCETILA IN 031 023 203.7002

FECHA Martes, 06 de Julio de 2021

Dr. SOTO HOPKINS SERGIO ARIEL

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **MORTALIDAD RELACIONADA CON EL USO DE DEHEBETOHEBINA MÁS PROPÓPOL VS PROPÓPOL EN PACIENTES CON DISTRES RESPIRATORIO SEVERO POR SARS COV 2** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y las requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-111

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENCIÓN:

Dr. Carlos F. López García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

PORTADA	1
APROBACIÓN DE COMITÉ LOCAL	3
IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES	5
RESÚMEN	6
MARCO TEÓRICO	7
JUSTIFICACIÓN	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
OBJETIVOS DE TRABAJO	14
Objetivo general:	14
Objetivos específicos:	14
HIPÓTESIS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
UNIVERSO DE TRABAJO	15
DISEÑO DE ESTUDIO:	15
CRITERIOS DE SELECCIÓN	15
DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.	16
MUESTRA POBLACIONAL.....	20
ANÁLISIS DE DATOS.	21
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.	21
INTRUMENTO DE RECOLECCION	23
ASPECTOS ÉTICOS	24
FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO	25
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	27
FLUJOGRAMA DE ACTIVIDADES	29
RESULTADOS:	30
DISCUSIONES:	32
CONCLUSIONES:	33
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33
ANEXOS	41

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

<p>Jefe de servicio</p>	<p>Dr. Antonio Castellanos Olivares Adscripción: Jefe de servicio de Anestesiología y Profesor titular del curso, UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México. Lugar de trabajo: Av. Cuauhtémoc 330, Doctores, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México. Correo electrónico: antonio55_0654@hotmail.com</p>
<p>Asesor de tesis:</p>	<p>Dr. Marisol Contreras Mota Matricula: 98388405 Adscripción: Médico Especialista en Anestesiología, UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México. Lugar de trabajo: Av. Cuauhtémoc 330, Doctores, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, CDMX Teléfono: 5555046973</p>
<p>Tesista:</p>	<p>Dr. Jesús Alberto Valadez Andrade Adscripción: Residente de Anestesiología, UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México. Lugar de trabajo: Av. Cuauhtémoc 330, Doctores, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México. Correo electrónico: jesusvaladezmx@gmail.com</p>
<p>Lugar donde se realizará la investigación</p>	<p>Centro Médico Nacional Siglo XXI UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda G.</p>

RESÚMEN

Título: “MORTALIDAD RELACIONADA CON EL USO DE DEXMETOMIDINA MÁS PROPOFOL VS PROPOFOL EN PACIENTES CON DISTRÉS RESPIRATORIO SEVERO POR SARS COV 2”

Antecedentes: El distrés respiratorio agudo está presente en alrededor del 10% de los pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos, y está asociada a una mortalidad del 35-45%. (1) Estos pacientes representan un reto para el médico ya que experimentan una serie de cambios orgánicos, además del pulmonar, que pueden cambiar los perfiles farmacocinéticos y dinámicos de los agentes analgésicos y sedantes. Las guías de sedación de la Sociedad Americana de Medicina Crítica(2) recomiendan usar sedación ligera (contra sedación profunda) en pacientes críticamente enfermos o con ventilación mecánica. Aun así, solo existen pocos estudios que evalúan pacientes durante el periodo temprano de la enfermedad (3,4) El manejo de la sedación es un importante componente del cuidado crítico que puede influenciar el pronóstico. Algunas estrategias de sedación pueden tener consecuencias negativas incluyendo, la prolongación de la ventilación mecánica y el aumento del riesgo del delirio y muerte.(3)

Objetivo: Determinar si el protocolo de sedación con propofol y dexmedetomidina en comparación con propofol disminuye la mortalidad de pacientes con ventilación mecánica por distrés respiratorio agudo severo por SARS-CoV2

Material y métodos:

Se realizará un estudio de cohorte retrospectivo en el que se incluirán los pacientes sometidos a ventilación mecánica por distrés respiratorio agudo severo infectados por SARS-CoV2, en un periodo comprendido entre el 1 de abril del 2020 al 1 de abril del 2021. Se comparará los pacientes que utilizaron únicamente propofol durante la sedación contra pacientes en quienes se utilizó la combinación de propofol + dexmedetomidina

Se recabarán datos como dosis anestésicas totales, mortalidad a 28 días, marcadores de disfunción hepática y renal.

Recursos e infraestructura: Primer piso del bloque A del hospital de Especialidades de CMN SXXI, asignados al piso de terapia intensiva.

Experiencia del grupo: Personal experimentado y adiestrado en metodología de la investigación, personal capacitado en medicina del paciente en estado crítico y anestesiología.

Tiempo para desarrollarse: 1 año

Palabras clave: sedación, SARS-CoV2, ventilación mecánica.

MARCO TEÓRICO

El distrés respiratorio agudo está presente en alrededor del 10% de los pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos, y está asociado a una mortalidad del 35-45%. (1) Estos pacientes representan un reto para el médico ya que experimentan una serie de cambios orgánicos, además del pulmonar, que pueden cambiar los perfiles farmacocinéticos y dinámicos de los agentes analgésicos y sedantes.

El dolor exhibe patrones complejos que son altamente individuales y que puede provenir de diferentes sitios. El dolor es una experiencia sensorial y emocional altamente subjetiva ante un daño posible o real que no siempre está relacionado con su magnitud. La evaluación del dolor en pacientes es un reto ya que el estado del paciente y las maniobras terapéuticas pueden complicar la interacción medico-paciente (ej. Ventilación mecánica, relajación neuromuscular, alteraciones del estado mental, inmovilidad y uso de agentes anestésicos) (4) Existen escalas validadas para evaluar la intensidad del dolor en pacientes que son incapaces de comunicarse. El dolor severo influye de manera negativa en el estado del paciente (ej. Inestabilidad cardiaca, compromiso respiratorio, inmunosupresión) críticamente enfermo. La implementación de esas escalas estandarizadas mejoran el pronóstico(5)

Las escalas que tienen una validación más robusta son la escala conductual del dolor (BPS, Behavioral Pain Scale) y la escala observacional del dolor en cuidados intensivos (CPOT, Critical-Care Pain Observation Tool) además de ser validadas en diferentes idiomas. (2) La medición de signos vitales como la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la saturación arterial de oxígeno y el dióxido de carbono exhalado no son indicadores validados para la evaluación del dolor en el paciente críticamente enfermo y solo deben ser utilizadas como guías para considerar la presencia de dolor. Sin embargo, existen situaciones en las que las escalas del dolor son difíciles de usar como un valor ≤ -4 en la escala de agitación sedación de Richmond (RASS, Richmond Agitation-Sedation Scale). El uso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (índice de nocicepción y analgesia o el índice de nivel de nocicepción) así como la pupilometría pueden ser herramientas diagnósticas útiles y objetivas, aunque faltan estudios para validarse en el paciente crítico.

Las guías de sedación de la Sociedad Americana de Medicina Crítica recomiendan usar sedación ligera (vs sedación profunda) en pacientes críticamente enfermos o con ventilación mecánica. Aun así solo existen pocos estudios que evalúan pacientes durante el periodo temprano de la enfermedad. (6,7) Estudios que usan escalas como la RASS, considerándose sedación ligera un RASS -2 a +1 (o su equivalente en otras escalas) (8) no se asoció a mayor mortalidad a 90 días, pero sí a tiempos más cortos de extubación, a una tasa menor de traqueostomía, no redujo el riesgo de delirio ni de estrés postraumático, depresión o auto extubación (9–12) Se estima que alrededor del 5% de los pacientes afectados por la enfermedad por SARS-CoV2, requieren estancia en una unidad de cuidados intensivos. Y de ellos, alrededor del 41.8-71% requerirán maniobras de reclutamiento alveolar como la posición del prono para mejorar la oxigenación.(13–15) Las Guías Americanas y Europeas de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA) recomiendan la posición prono para pacientes con SIRPA con el fin de mejorar la oxigenación y el reclutamiento pulmonar.(16–18) La sedación y el bloqueo neuromuscular se presentan como herramientas para mejorar la adaptabilidad del paciente al respirador mecánico, así como para disminuir los movimientos respiratorios que pueden disminuir la distensibilidad pulmonar. El estudio referencia de esta maniobra es el estudio de posición prono en síndrome de distrés respiratorio agudo severo (PROSEVA, Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome), el cual usó sedación necesaria para alcanzar un RASS -6 y con bloqueo neuromuscular con bolos de cisatracurio si $\text{pH} > 7.2$ y en infusión continua si $\text{pH} < 7.2$ (Ver Supp. PROSEVA), dicha maniobra logró impactar de manera positiva en la mortalidad de los pacientes a los 28 días.(19) Los pacientes bajo ventilación mecánica frecuentemente reciben benzodiazepinas u otros agentes para la sedación, pero esta práctica puede prolongar el tiempo de dependencia al ventilador (20), y no deben ser rutina. No se debe asumir que se requiere sedación extra para la realización de la maniobra.(21) En circunstancias ideales, el personal de salud debería ser capaz de hablar con los pacientes para facilitar un posicionamiento confortable. Cuando los pacientes son capaces de comunicarse se reduce el riesgo de lesiones en la piel de la parte ventral del cuerpo.

En ocasiones, sin embargo, es necesario la sedación en pacientes agitados, pero no es la regla. La parálisis tiene efectos deletéreos en el diafragma y se debe usar de manera seleccionada en los pacientes críticos independientemente de la posición. (22,23) De cualquier manera en todos los casos se debe considerar modificar la configuración de respirador mecánico antes de aumentar la dosis de sedantes con el fin de reducir el riesgo de sobredosificación.(24) En el estudio de Gattinoni et al. 2001, se requirió aumentar la sedación en 55.2 % de los pacientes sometidos a la posición de prono, y fue considerada un evento adverso. (25) Guerin en el 2004, en un estudio multicéntrico con pacientes con distrés respiratorio y en posición de prono, dejó la sedación y la relajación neuromuscular a consideración del médico tratante y se suspendió hasta encontrar criterios de mejoría clínica. El 95.2% de los pacientes en posición prono recibieron sedación intravenosa vs 92.9% en posición supina (26), no se especificó ninguna escala para titularla. Macebo en 2006, encontró menor tasa de discrepancias entre el uso de opiáceos, sedantes y relajantes neuromusculares, o el total de dosis acumulada entre los grupos prono y supino. Esto probablemente al hecho de que se recomendaron metas objetivo. Los sedantes, opiáceos y los bloqueadores neuromusculares fueron usados a discreción del médico tratante, con las recomendaciones que los sedantes deberían ser titulados hasta alcanzar un Ramsay de 3 ± 1 . No hubo diferencias significativas en el uso de sedación, relajantes neuromusculares y opioides entre grupos, ni en sus dosis acumuladas, reflejando que protocolos de recomendaciones pueden servir de apoyo para reducir la cantidad de fármacos usados. El estudio fue abandonado por la lentitud de la recopilación de pacientes, pero el mensaje fue claro la mortalidad en el grupo supino fue del 59% vs el 43% en la posición prono. (27)

El manejo de la sedación es un importante componente del cuidado crítico que puede influenciar el pronóstico. Algunas estrategias de sedación pueden tener consecuencias negativas incluyendo, la prolongación de la ventilación mecánica y el aumento del riesgo de delirio.(3) Las metas de la sedación en la unidad de cuidados críticos es mantener al paciente confortable lo suficiente para tolerar el tratamiento. Si bien los protocolos de sedación han cambiado mucho los últimos años, algunos estudios desde los 90's han demostrado que la sobre

sedación es común en las unidades críticas y que contribuye al mal pronóstico. Un estudio Australiano multicéntrico demostró que la sedación profunda en las primeras 48 horas de la admisión a la unidad de cuidados intensivos es un predictor de intubación prolongada y del aumento de la mortalidad en hospital y a 180 días.(9) Además de que los efectos de la sedación profunda sobre la mortalidad son independientes de la severidad del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). (28) Las estrategias para minimizar la sedación profunda se han desarrollado desde 1999, y ciertos protocolos como la sedación ligera guiada por enfermería o la analgo-sedación (“La analgesia primero”) (2) disminuye la duración de la ventilación mecánica, la estancia en cuidados intensivos y la necesidad de traqueostomía comparados con el cuidado usual. (29)

Existe la preocupación de que la reducción de la sedación aumenta la posibilidad de peores resultados neuropsicológicos, pero varios estudios que implementan la sedación ligera no han experimentado esos eventos adversos. (9,30,31) Otros protocolos han usado el enfoque de “no sedación” usando analgésicos solamente, logrando disminuir el tiempo de la ventilación mecánica comparada con el tratamiento usual. (32,33) Un gran número de estudios han demostrado que la sedación profunda no es requerida para que el paciente pueda tolerar estrategias ventilatorias con un volumen corriente bajo o alto PEEP.(34–37) Sin embargo la sedación es usada en algunos casos en SDRA severo, basado en un estudio multicéntrico francés, en el que demostró disminuir la mortalidad si se iniciaba en las primeras 48 horas en los paciente con hipoxemia severa con relación presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2) <150. (38)

Las guías del 2013 y 2018 de la SCCM (Society of Critical Care Medicine) “Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit” sugieren no usar benzodiazepinas para la sedación de los pacientes con ventilación mecánica excepto cuando la benzodiazepina está indicada por crisis convulsivas, alcoholismo o síndrome de abstinencia a benzodiazepinas. Estudios sugieren que el uso de benzodiazepinas para la sedación en los pacientes críticos está asociada a aumento de delirio, estancia hospitalaria y de requerimiento del ventilador. (3) Por lo anterior es necesaria la

creación de protocolos de sedación para pacientes críticamente enfermos fijando objetivos a alcanzar con el fin de reducir la dosis total de fármacos sedantes y con esto mejorar la morbimortalidad de los pacientes.

Los pacientes con SDRA pueden requerir relajantes neuromusculares para optimizar la ventilación mecánica.(39) Reportes de casos de pacientes que estuvieron químicamente paralizados pero despiertos describieron experiencia de terror, lo que ha justificado el uso de sedación profunda. (40) La actual pandemia de SARS-CoV-2 se ha asociado a una escasez de relajantes neuromusculares en diferentes países, sugiriendo que están siendo ampliamente utilizados. (41) Lo que justifica la investigación de los posibles efectos sobre la morbi-mortalidad en este grupo de riesgo.

En el estudio "Evaluación de volumen corriente bajo y volumen elevado al final de espiración para determinar lesión pulmonar" (ALVEOLI, Assessment of Low tidal Volume and elevated End-expiratory volume to Obviate Lung Injury) que comparaba el PEEP alto y PEEP bajo solo se usaron relajantes neuromusculares en el 30 y 25.4% respectivamente. Y los factores que determinaron su uso estuvieron relacionados principalmente con la severidad de la enfermedad, un alto gradiente alveolo-arterial y presiones meseta alta. (36) Diferentes hipótesis se han propuesto para explicar cómo los relajantes neuromusculares mejoran los resultados de los pacientes con distrés moderado-severo (ej. Reducción de la tasa de asincronías, disminución del consumo de oxígeno, aumento de la distensibilidad pulmonar y de la capacidad residual, así como su efecto pleiotrópico antiinflamatorio). (42) Las complicaciones asociadas con debilidad muscular a largo plazo afecta alrededor de dos tercios de los supervivientes de cuidados intensivos (43) Esta complicación asociada a intubación y estancia hospitalaria prolongada. Siete estudios aleatorizados han estudiado los relajantes neuromusculares en infusión en pacientes con distrés respiratorio moderado y severo. Los resultados conflictivos de los más grandes(38,44) han matizado el entusiasmo para el uso de primera línea.(42) Gattinoni et. al(45), propone que el uso de relajantes neuromusculares en pacientes con posición en prono debería de ser considerado solo en si permanecen ventilando de manera vigorosa a pesar de la sedación profunda, especialmente si las mediadas de la presión esofágica revelan picos dramáticos de negatividad, sustentándose en

que el uso de relajantes neuromusculares de manera prolongada conduce a miopatía diafragmática y puede alterar la tos y el aclaramiento de secreciones y con esto el empeoramiento del pronóstico. Guérin et al.(26,46), por otro lado, defiende el uso de los relajantes neuromusculares en todos los pacientes con SDRA sustentándose en que está justificado fisiopatológicamente, con baja tasa de efectos secundarios (ej. Reduce la tasa de neumotórax).

La elección de las drogas incluye factores relacionados con el paciente como: A) edad: los pacientes ancianos exhiben diferencias farmacocinéticas y dinámicas, como la reducción del aclaramiento y el aumento de la sensibilidad a analgésicos, sedantes y antipsicóticos. B) Dependencia: los pacientes que han usado de manera crónica opioides o psicoestimulantes pueden requerir dosis más altas. C) La disfunción orgánica: ya sea aguda o crónica (ej. Hepática, renal, cardíaca), resulta en cambios farmacológicos importantes a considerar. (24) Antes de la administración de los relajantes neuromusculares los pacientes deben recibir analgesia intravenosa suficiente para proveer un efecto analgésico aceptable, además de un anestésico con capacidad amnésica (ej. Propofol, benzodiacepina) para alcanzar el grado de sedación deseado.(24) Lograr una analgesia adecuada puede disminuir la cantidad de anestésicos usados, reduciendo las complicaciones globales, mejorando la experiencia del paciente y su pronóstico. Estrategias de analgesia multimodal puede resultar una opción atractiva en estos pacientes, además del descubrimiento de mecanismos novedosos de citoprotección y actividad antiinflamatoria de la dexmedetomidina, que puede resultar en la protección orgánica (47).

Un estudio retrospectivo publicado en 2019, que incluyó 1542 pacientes en terapia intensiva bajo ventilación mecánica controlada y protocolos de sedación que consistieron en dexmedetomidina 163 pacientes, midazolam 531 pacientes y propofol 848 pacientes, el grupo con propofol tuvo mayor mortalidad que el grupo con dexmedetomidina (OR 5.51;IC 95 % 1.91-23.45, P=0.006) (50).Por otro lado un ensayo clínico controlado del 2016 que estudió 74 pacientes bajo sedación con propofol o la combinación de propofol con dexmedetomidina en pacientes de terapia intensiva bajo ventilación mecánica demostró que el grupo al que se le agregó dexmedetomidina al protocolo de sedación con propofol

tuvieron menor tiempo de intubación mecánica con un incremento en los días libres de ventilador de 7 días, asociándose con una extubación mas temprana

(Hazard ratio, 0.47 IC 95 % 0.27-0.82; P= 0.007)(51)

JUSTIFICACIÓN

Las guías de sedación de la Sociedad Americana de Medicina Crítica recomiendan usar sedación ligera (vs sedación profunda) en pacientes críticamente enfermos o con ventilación mecánica. Pero no emite una recomendación acerca de qué patrones de sedación pudiesen ser los más indicados para los pacientes por SARS Cov2. Se conoce a la dexmedetomidina como un antiinflamatorio y coadyuvante para la reducción de medicamentos analgésicos y sedantes, logrando de esta manera reducir la tasa de mortalidad por falla orgánica relacionado con el uso de altas dosis de anestésicos. En el presente estudio, se buscará si existe alguna influencia en el uso de la dexmedetomidina como fármaco coadyuvante de la sedación y la mortalidad en pacientes con SARS Cov2.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nueva pandemia de SARS-Cov2 presentó un nuevo reto para los médicos que tratan el distrés respiratorio severo y con ello el replanteamiento de muchas estrategias entre las cuales destacan la sedación de pacientes con ventilación mecánica. La mortalidad de estos pacientes está relacionada con la cantidad de comorbilidades que presenta y el tratamiento empleado. La tasa de letalidad alcanza valores mayores al 1.3% dependiendo del grupo etario.(48) Los fármacos empleados tienen varios aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos que en muchas ocasiones pueden tener efectos indeseados sobre todo cuando se asocian en dosis supraóptimas. Estrategias de analgesia multimodal

puede resultar una opción atractiva en estos pacientes, ya que pueden reducir las dosis empleadas y con ello sus efectos colaterales, además del descubrimiento de mecanismos novedosos de citoprotección y actividad antiinflamatoria de la dexmedetomidina, que puede resultar en la protección orgánica. (47) Es por esto que el presente estudio plantea la analgosedación multimodal y su impacto en la reducción de dosis y con ello de sus efectos adversos y mortalidad.

OBJETIVOS DE TRABAJO

Objetivo general:

Determinar si el protocolo de sedación con Propofol y dexmedetomidina en comparación con Propofol disminuye la mortalidad de pacientes con ventilación mecánica por síndrome de distrés respiratorio agudo severo por SARS-CoV2

Objetivos específicos:

- Determinar si la coadyuvancia con dexmedetomidina en la sedación de la población determinada tiene algún efecto en la mortalidad.

HIPÓTESIS

El protocolo de sedación con propofol y dexmedetomidina en comparación con propofol disminuye la mortalidad de pacientes con ventilación mecánica por síndrome de distrés respiratorio agudo severo por SARS-CoV2

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes ingresados al servicio de terapia intensiva del Bloque A de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México sometidos a ventilación mecánica por distrés respiratorio severo por SARS-CoV2, en el periodo comprendido del 01 de abril de 2020 al 1 de abril de 2021, de cualquier género, mayores de 18 años. Se realizará un estudio de cohorte retrospectivo. Se utilizará un instrumento de recolección de datos para su análisis posterior.

DISEÑO DE ESTUDIO:

Diseño de estudio.

- Cohorte retrospectivo

Enfoque metodológico.

- Retrospectivo
- Longitudinal
- Comparativo

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes sometidos a ventilación mecánica con síndrome de distrés respiratorio agudo severo por Berlín 2012 y PCR positiva para SARS-Cov2 y sedación con propofol o con la combinación de propofol y dexmedetomidina y relajación neuromuscular.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Cualquier género.

Criterios de no inclusión:

Se excluirán a aquellos pacientes con síndrome postparto cardiorrespiratorio.

Se excluirán pacientes que estén bajo sedación con benzodiazepinas

Criterios de eliminación:

El criterio de eliminación serán los expedientes de aquellos pacientes con alguna carencia estructural del mismo que impidan el llenado completo de la hoja de recolección de datos.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLES		ESCALA	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN
Bilirrubina total	Cuantitativa	Continua	Pigmento amarillo que se encuentra en la bilis y se forma por la degradación de la hemoglobina.	Valor numérico expresado en mg/dL obtenido de la química sanguínea al ingreso y al egreso del paciente.
Creatinina	Cuantitativa	Continua	La creatinina es un producto de desecho generado por los músculos como parte de la actividad diaria.	Valor numérico expresado en mg/dL obtenido de la química sanguínea al ingreso y al egreso del paciente.
AST (aspartato aminotransferasa)	Cuantitativa	Continua	El aspartato aminotransferasa, es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular.	Valor numérico expresado en miligramos sobre decilitro (mg/dL) referido en las pruebas de función hepática al ingreso y egreso del paciente.
ALT (alanina aminotransferasa)	Cuantitativa	Continua	La ALT es una enzima que se encuentra en el hígado y que ayuda a convertir las proteínas en energía para las células hepáticas.	Valor numérico expresado en miligramos sobre decilitro (mg/dL) referido en las pruebas de función hepática al ingreso y egreso del paciente.
Tiempo de intubación	Cuantitativa	Discreta	Número de días transcurridos desde	Valor numérico de días transcurridos desde la

			la intubación hasta la extubación del paciente.	intubación hasta la extubación del paciente.
Edad	Cuantitativa	Discreta	Medida cronológica que abarca el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el ingreso hospitalario.	Valor numérico expresado en años referido por el paciente
Genero	Cualitativa dicotómica	Nominal	Condición anatómica y actitudinal que distingue el macho de la hembra.	1. Masculino 2. Femenino
Peso	Cuantitativa	Continua	Medida antropométrica de la fuerza que ejerce la acción de la gravedad sobre la masa corporal.	Valor numérico expresado en kilogramos (kg) reportado por la báscula
Talla	Cuantitativa	Discreta	Medida antropométrica de la longitud desde la planta de los pies hasta la parte más alta de la cabeza	Valor numérico expresado en centímetros (cm) reportado por el estadímetro.
IMC (índice de masa corporal)	Cuantitativa	Continua	Medida antropométrica que asocia el peso de una persona con su talla o estatura.	Valor numérico expresado en kilogramo por metro cuadrado [$\text{Kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$] resultado de dividir el peso entre la talla elevado al cuadrado.
Dosis acumulada dexmedetomidina	Cuantitativa	Continua	Fármaco usado para la sedación de paciente bajo ventilación mecánica invasiva.	Valor numérico expresado en miligramo kilogramo día (mg/kg/día)
Dosis acumulada Propofol	Cuantitativa	Continua	Fármaco usado para la sedación de paciente bajo ventilación mecánica invasiva.	Valor numérico expresado en microgramo kilogramo día (mcg/kg/día)
Dosis acumulada de buprenorfina	Cuantitativa	Continua	Fármaco opioide usado para la analgesia de paciente.	Valor numérico expresado en mcg/kg/d
Tiempo hospitalario	Cuantitativa	Continua	Tiempo medido desde la intubación orotraqueal hasta el egreso por cualquier causa (ej. Mejoría, muerte)	Valor numérico expresado en días.
Comorbilidades	Cualitativa politómica	Nominal	Enfermedades presentes diferentes a la neumonía atípica por SARS-CoV2.	Expresado en: <ul style="list-style-type: none"> ● Diabetes ● Hipertensión arterial ● Obesidad ● Cáncer ● Otros
Richmond agitation	Cualitativa politómica	Ordinal	La escala RASS es una escala validada	<ul style="list-style-type: none"> ● +4 Combativo. Ansioso, violento

sedation scale (RASS)			<p>en España que a través de 10 niveles, puede identificar el estado del paciente desde la sedación muy profunda a un estado de ansiedad y agitación, pasando por el estado de alerta y tranquilidad.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● +3Muy agitado. Intenta retirarse los catéteres, el tubo orotraqueal, etc. ● +2 Agitado. Movimientos frecuentes, lucha con el respirador ● +1Ansioso. Inquieto, pero sin conducta violenta ni movimientos excesivos ● 0 Alerta y tranquilo ● -1 Adormilado. Despierta con la voz, mantiene los ojos abiertos más de 10 segundos ● -2 Sedación ligera. Despierta a la voz, no mantiene los ojos abiertos más de 10 segundos ● -3 Sedación moderada. Se mueve y abre los ojos a la llamada, no dirige la mirada ● -4 Sedación profunda. No responde a la voz, abre los ojos a la estimulación física ● -5 Sedación muy profunda. No hay respuesta a la estimulación física
Behavioral Pain Scale (BPS)	Cualitativa politómica	Ordinal	<p>Se trata de una Escala para intentar la evaluación del dolor de los pacientes en Cuidados Intensivos que no pueden manifestarlo con otros tipos de escalas, debido a que están sedados y/o sometidos a ventilación mecánica.</p>	<p>Escala que suma puntos dependiendo de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Expresión facial <ul style="list-style-type: none"> ○ Relajada 1 punto. ○ Parcialmente tensa 2 puntos. ○ Totalmente tensa: 3 puntos. ○ Muecas 4 puntos.

				<ul style="list-style-type: none"> ● Movimiento de miembros superiores: <ul style="list-style-type: none"> ○ No movimiento 1 punto. ○ Parcialmente doblados : 2 puntos. ○ Totalmente doblados con flexión de dedos: 3 puntos. ○ Permanente retraídas. 4 puntos. ● Adaptación al ventilador: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tolera el movimiento 1 punto. ○ Tose, pero tolera la mayor parte del tiempo 2 puntos. ○ Lucha, 3 puntos. ○ Imposible controlar la ventilación 4 puntos.
SAPS II I (Simplified Acute Physiologic Score III)	Cualitativa politómica	Ordinal	SAPS III es un sistema para predecir la mortalidad, uno de los varios sistemas de puntuación de la UCI. Mediante el valor numérico obtenido se transforma en su función logit para convertirla en	Valor Porcentual (0-100%)

			probabilidad de muerte hospitalaria.	
Tiempo de sobrevida	Cuantitativa	Continua	El tiempo promedio de duración desde el momento del diagnóstico, en el que los pacientes de una enfermedad todavía están vivos.	Medición en días desde el ingreso a UCI hasta el término del estudio.
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Nominal	Término que se refiere a la cualidad o el estado de mortal Número de defunciones en cierto grupo de personas en determinado período.	Medición dicotómica en vivo o muerto al término del estudio.
Eventos adversos relacionado a medicamentos	Cualitativa politómica	Nominal	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia.	Medición de eventos adversos relacionado con Propofol: <ul style="list-style-type: none"> ● Hipotensión ● Otros y dexmedetomidina <ul style="list-style-type: none"> ● Hipotensión ● Hipertensión ● Bradicardia ● Isquemia miocárdica ● Hipertermia ● Hiper/hipoglicemia ● Otros.

MUESTRA POBLACIONAL

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizará la siguiente fórmula para calcular el tamaño de muestra de la diferencia de dos proporciones.

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Z $_{\alpha}$: 1.96.

Z β : 1.28

P1: 0.048

P2: 0.267

P: 0.219

n = 80

Utilizando la fórmula de Kelsey para el tamaño muestral de la diferencia de dos proporciones obtenemos un total de 80 pacientes

Utilizando la fórmula de Fleiss para para calcular el tamaño de muestra de la diferencia de dos proporciones obtenemos un total de 87 pacientes.

Si utilizamos un ratio de exposición de 1 los grupos quedan de 44 con fórmula de Kelsey y 43 con Fleiss.

Las proporciones 1 y 2 se obtienen del estudio de Belzer y colaboradores (2015) quienes compararon la mortalidad en UCI de pacientes con ventilación mecánica y diferentes protocolos de sedación siendo del 4.8 % vs 26.7 %

ANÁLISIS DE DATOS.

Los datos obtenidos con variables cuantitativas se expresaran en medias y desviación estándar; para cualitativas nominales tasas de razones y proporciones. El contraste de las diferencias se realizará previas pruebas de normalidad con la prueba T de student como paramétrica y U de Mann Whitney como no paramétrica. Los datos categóricos se analizarán con la prueba Chi cuadrada de Pearson. Sera considerado significativo todo valor de probabilidad <0.05. Los datos serán procesados mediante el programa estadístico SPSS para Windows versión 24.0.

Los resultados se presentarán en tablas y gráficos.

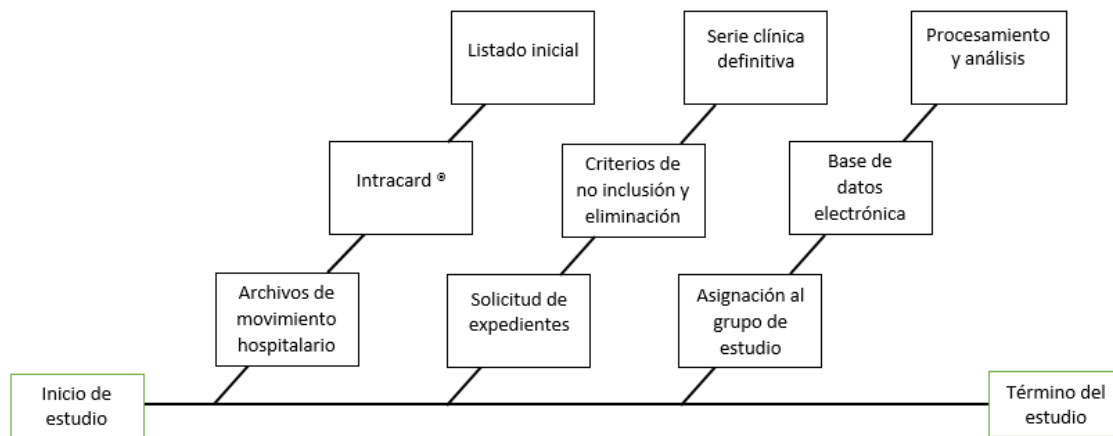
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Con el objetivo de comparar las tasas mortalidad en relación con el uso de dexmedetomidina más propofol y propofol solo en pacientes sometidos a

ventilación mecánica en la unidad de terapia intensiva, se realizará un estudio de cohorte retrospectivo que incluirá pacientes mayores de 18 años de edad, de cualquier género que fueron sometidos a ventilación mecánica invasiva por síndrome de distrés respiratorio agudo severo con PCR positiva para SARS CoV2 durante el periodo comprendido del 01 de abril de 2020 al 1 de abril de 2021, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Para la obtención del listado de pacientes, se llevará a cabo una revisión de los archivos del expediente hospitalario. Se tomará nombre y número de seguridad social de los pacientes que fueron tratados en terapia intensiva con ventilación mecánica, de igual forma se revisarán las copias de los informes del servicio de medicina crítica. Se solicitarán los expedientes clínicos y electrónicos en el departamento de archivo, y se les aplicarán los criterios de no inclusión y de eliminación, seleccionando así la serie clínica definitiva. Se recabarán de los expedientes médicos la dosis de dexmedetomidina y Propofol durante su estancia hospitalaria y hasta su egreso por cualquier causa. La asignación de los grupos dependerá del tipo de sedación que haya tenido el paciente ya sea propofol o propofol con dexmedetomidina, solo se recabaran de manera observacional los datos del expediente, se calculará la escala de puntuación simplificada aguda fisiológica III (SAPS III) para el estudio post-hoc y comparar los grupos con mayor y menor mortalidad inicial, se recabarán parámetros de función renal y hepática, adicionalmente se registrará el tiempo de intubación orotraqueal, su fecha de egreso y motivo. Los datos obtenidos serán recogidos en un formulario de fácil aplicación, con pruebas diseñadas para tal fin. El proceso de identificación de expedientes de pacientes será realizado por el

personal en adiestramiento de Anestesiología. Los datos obtenidos serán exportados a una base de datos electrónica para su procesamiento posterior.



INTRUMENTO DE RECOLECCION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

NOMBRE (INICIALES):

NSS:

EDAD:	PESO:	TALLA:		
CR. INICIAL:	CR. FINAL:	ALT:	AST:	BT:

SIGNOS VITALES:

	FRECUENCIA CARDIACA	PRESION ARTERIAL MEDIA	SPO2
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			

COMORBILIDADES:

FECHA DE INTUBACIÓN:

FECHA DE EXTUBACIÓN:

FECHA DE EGRESO HOSPITALARIO:

MOTIVO DE EGRESO:

#	DOSIS PROPOFOL (ML/HR) CONCENTRACIÓN: 200MG/10ML	DOSIS DEXMEDETOMIDINA CONCENTRACIÓN: 400MG/100ML	DOSIS VECURONIO CONCENTRACION: 80MG/100ML	POCISION P/S*	BUPRENORFINA PARA 24 HORAS	RASS	BPS
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							

OBSERVACIONES _____

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se apegará lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en sus artículos 17, 100 y 101.

Según el artículo 17 se clasifica como: investigación con riesgo mínimo, por la naturaleza observacional del estudio, el riesgo estará ligado a las intervenciones médicas rutinarias realizadas por el servicio de medicina crítica.

El valor científico del presente estudio se basa en recabar información confiable y válida con el objetivo de demostrar o descartar la hipótesis planteada con el objetivo de orientar pautas de mejora en el tratamiento de los pacientes con distrés respiratorio. La información obtenida será estrictamente confidencial y su uso será exclusivamente académico. El estudio será realizado por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar la información médica protegida. Prevalciendo siempre el criterio de respeto a la dignidad y protección de la información durante el tiempo que dure el estudio.

Este protocolo cumple con los requisitos para que una investigación sea ética. Según los principios éticos universales, en este estudio se aplica el respeto a las personas ya que los pacientes serán evaluados como autónomos y quienes sean considerados con autonomía disminuida tendrán protección adicional. El principio de Beneficencia se aplica al procurar en todo momento el bienestar de los individuos, el estudio está

diseñado de manera retrospectiva por lo que no existirá daño a los pacientes y por el contrario se busca generar nuevos conocimientos que sean aplicados en beneficio a futuro.

Los pacientes serán incluidos al estudio según los criterios previamente establecidos utilizando el principio de justicia para no caer en la desigualdad entre los pacientes. No se declarará ningún conflicto de intereses, por lo que los datos serán tratados éticamente y no como medio.

Finalmente, es un estudio de gran relevancia ya que los resultados tendrán impacto en los protocolos de sedación de pacientes con ventilación mecánica por SARS- CoV2.

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

Factibilidad Operativa:

Se cuenta con los recursos humanos dotados de conocimientos, habilidades, destrezas y experiencia para la ejecución de los procesos necesarios para el logro de los objetivos previamente planteados durante la operación del proyecto.

Factibilidad Técnica:

Se cuenta con las herramientas (elementos tangibles) suficientes para efectuar las actividades o procesos que requiere el protocolo de investigación.

Factibilidad Económica:

Se cuenta con los recursos económicos necesarios para desarrollar o llevar a cabo las actividades o procesos que requiere el protocolo de investigación.

RECURSOS

Recursos humanos:

- Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología: Responsable del diseño metodológico.

- Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología: Encargado del análisis de las variables.
- Personal en adiestramiento en Anestesiología: Encargado del registro de las variables e ingreso de estas a una base de datos electrónica.

Recursos físicos:

El estudio se llevará a cabo en el área de terapia intensiva bloque A del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Recursos materiales:

- **Activo circulante**
 - Material de papelería
- **Activo fijo**
 - Computadora personal

Recursos financieros:

El costo de la investigación será absorbido por la institución hospitalaria, ya que esta cuenta con los recursos para llevarla a cabo.

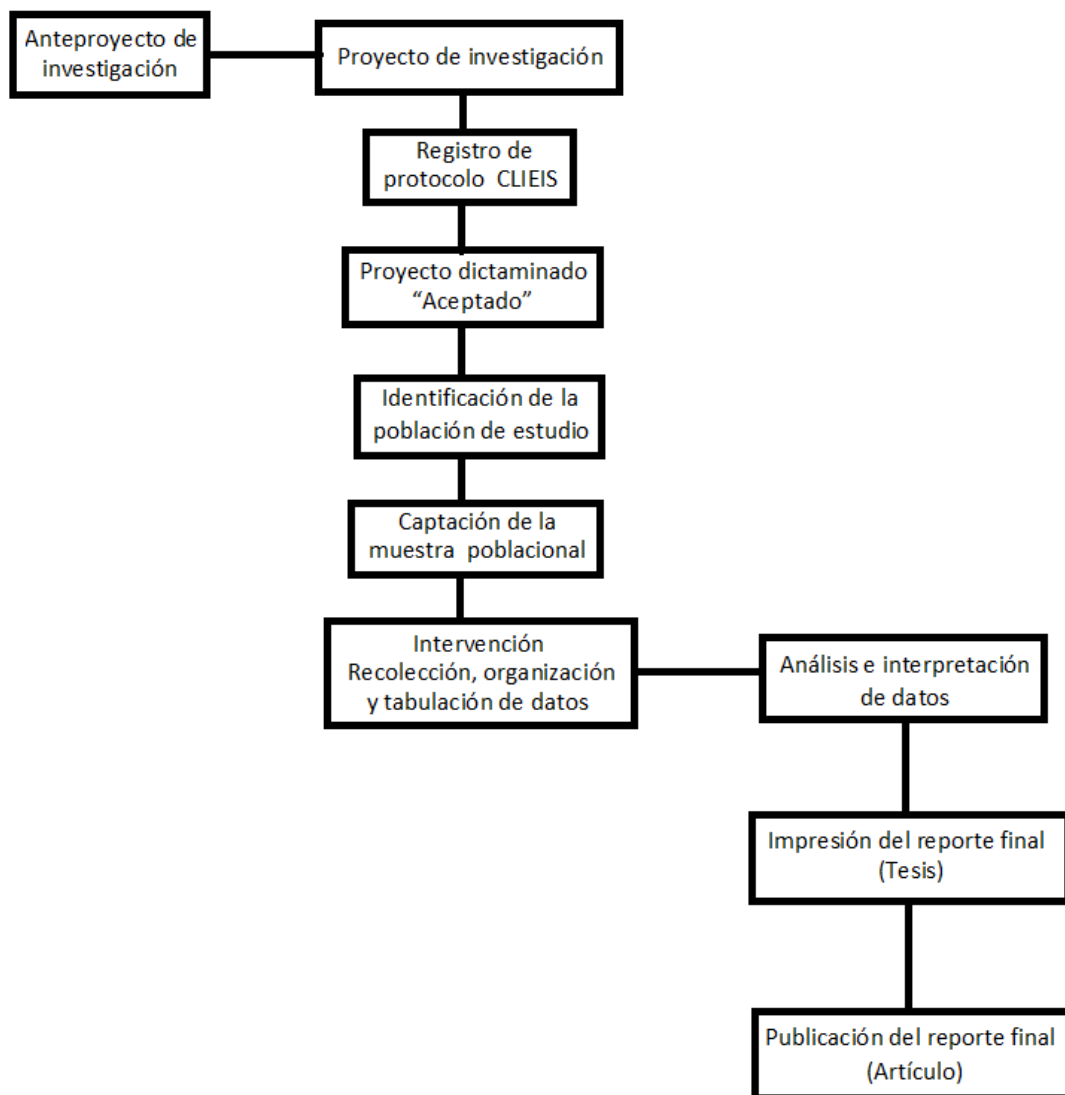
PRODUCTOS ESPERADOS

Los principales productos de la ejecución de este proyecto de investigación se resumen de la siguiente manera:

- La constitución de una base de datos sobre los pacientes sometidos a ventilación mecánica, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.
- Edición de material impreso en la forma de un Trabajo terminal, que recogerá la experiencia y los aprendizajes logrados a través del proyecto de investigación.

1	Redacción del informe final																				
2	Aprobación del informe final																				
3	Impresión del informe final																				
4	Publicación del informe final																				
			Planeado							Realizado											

FLUJOGRAMA DE ACTIVIDADES



RESULTADOS:

De enero del 2021 a mayo de 2021 se recabaron 90 pacientes de los cuales 74 cumplieron con los criterios de elegibilidad, y se excluyeron 16 del análisis por expediente incompleto. Los detalles demográficos se encuentran en la tabla 1. Se resalta la edad promedio de los pacientes incluidos en el estudio que fue de 57 años. La comorbilidad más frecuentemente encontrada fue la diabetes mellitus y la obesidad. El promedio de días intubados hasta el desenlace: alta hospitalaria o fallecimiento fue de 7.53 días. Al comparar el grupo en el que se usó la dexmedetomidina vs el que no se encontraron diferencias significativas en el SAPS III siendo más alto en el grupo que no se usó la dexmedetomidina, las intubaciones fueron más prolongadas en el grupo de dexmedetomidina, así como la supervivencia (Tabla 2). Se modeló curva de supervivencia de Kaplan Meier, contrastando la supervivencia con el uso o no de la dexmedetomidina encontrando que el uso de la dexmedetomidina prolongo de manera significativa el tiempo de intubación y por lo tanto la supervivencia (Ilustración 1) Se realizó estimación del riesgo de fallecimiento contrastado con distintas variables medidas en el estudio encontrando que la hipertensión arterial es un factor de riesgo significativo para el fallecimiento de los pacientes y la dexmedetomidina un factor protector (Tabla 3)

Tabla 1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	
Datos demográficos	
Edad, promedio \pm DE	57.36 \pm 14 años
Hombres	57.5% (42)
Peso	80.7 \pm 13
Talla	1.63 \pm 0.08
IMC	30.45 \pm 5.8
Diabetes Mellitus	60.3% (44)
Hipertensión arterial	36 (49.3%)
Otras comorbilidades	41% (30)
SAPS III	44.54 \pm 14.2 puntos
Coinfección	24.7% (18)
Días intubados	7.53 \pm 4.6
Cr ingreso	0.99 \pm 0.4
TFG al ingreso	81.7 \pm 32
Uso de norepinefrina	38.4% (28)
Uso de propofol	95.9%
Uso de dexmedetomidina	35.6% (26)
Uso de RNM	46.6% (34)
RASS 1 día	-4.62 \pm 1
RASS 2 día	-3.64 \pm 2
RASS 3 día	-1.4 \pm 2.2
BPS 1 día	3.59 \pm 0.9

BPS 2 día	3±0.4
BPS 3 día	2.9±0.35

TABLA 2: COMPARACIÓN ENTRE MEDIAS GRUPO DEXMEDETOMIDINA Y SIN DEXMEDETOMIDINA

VARIABLE	GRUPO DEXMEDETOMIDINA	GRUPO NO DEXMEDETOMIDINA	SIGNIFICANCIA (p)
SAPS	36.04±10	42.6±13.8	0.023
CONFECCION	19.2%(5)	27.7%(13)	0.43
EDAD	57.15±15.4	57.4±13.1	0.931
OBESIDAD	53.8(14)	55.3(26)	0.9
IMC	30.2±4.8	30.5±6	0.849
PESO	78.9±14.15	81.7±13.6	0.420
TALLA	1.61±0.07	1.64±0.08	0.111
HTN	48.9%(23)	50%(13)	0.930
DM	57.7%(15)	61.7%(29)	0.100
OTRAS COM	38.5%(10)	42.6%(20)	0.730
DIAS INTUBADOS	11.85±5.1	6.02±2.6	0.000
CR ING	0.93±0.38	1.02±0.4	0.392
TFG ING	87.38±36.52	78.61±29.98	0.302
PROPO	96.2%(25)	95.7%(45)	0.930
NORE	38.5%(10)	38.3%(18)	0.980
RELAJANTE	42.3%(11)	48.9%(23)	0.590
RASS1	-4.69±1	-4.57±1.1	0.648
RASS2	-4.27±1.6	-3.3±2.3	0.046
RASS3	-1.92±2.4	-1.17±2.1	0.199
BPS1	3.69±0.83	3.53±1.06	0.480
BPS2	3.04±0.19	2.98±0.48	0.463
BPS3	3±0.0	2.94±0.43	0.323
SUPERVIVENCIA	53.8%(14)	4.3%(2)	0.000

TABLA 3: ESTIMACIÓN DE RIESGO

VARIABLE	OR	IC (95%)	
GENERO M	1.05	0.44	2.52
OBESIDAD	1.21	0.51	2.87
HIPERTENSIÓN	4.21	1.31	13.56
DIABETES M	1.95	0.81	4.65
OTRAS COM	1.16	0.47	2.85
PROPOFOL	1.29	1.14	1.47
DEXMEDETOMIDINA	0.079	0.019	0.32
NOREPINEFRINA	9.33	1.3	66.82
RNM	6.1	1.49	24.95

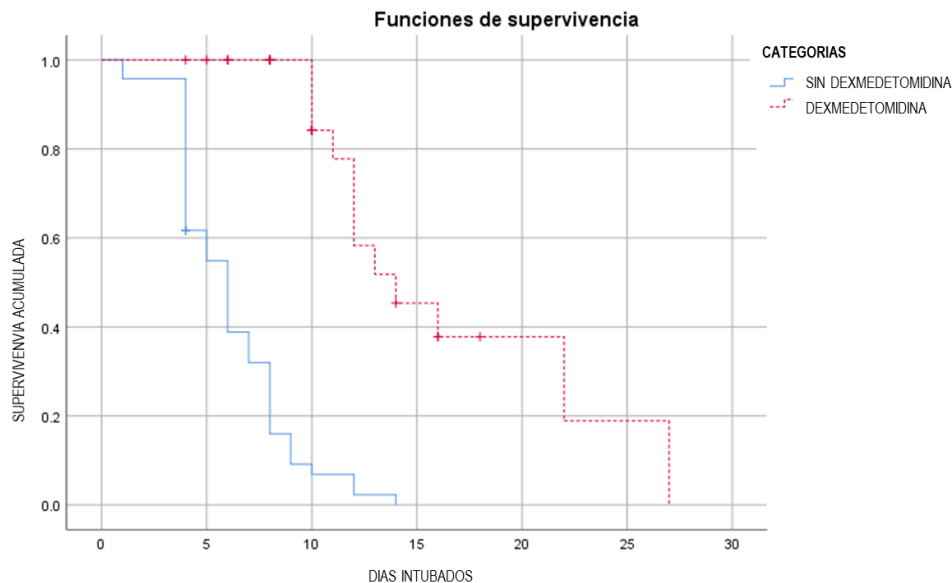


Ilustración 1: Gráfico de supervivencia de Kaplan- Meier

DISCUSIONES:

La pandemia por SARS COV 2 del 2020 marcó un hito de cambios en el tratamiento de los pacientes con distrés respiratorio. Como anestesiólogos, el uso de fármacos para lograr la sedación y analgesia de los pacientes con Covid grave se volvió una prioridad echando mano de estrategias multimodales de tratamiento. En el presente estudio se tomaron 73 pacientes con covid grave intubados en el área de UCI. Al realizar el análisis demográfico entre los dos grupos a comparar no se encuentran diferencias claras entre el grupo tratado con dexmedetomidina y el que no, siendo el SAPS III más alto en el grupo en el que no se usó dexmedetomidina pudiéndose interpretar que la dexmedetomidina se usa con menos frecuencia en los pacientes graves ya sea por sus efectos colaterales como la hipotensión arterial o la bradicardia. (49)

Se aprecia un claro aumento de los días de intubación y aumento de la supervivencia con significancia estadística, lo que puede representar una posible estrategia terapéutica en los pacientes con covid 19, probablemente explicada por la disminución de la respuesta inflamatoria o el aumento del confort del paciente lo que puede traer consigo una menor incidencia de asincronías con el ventilador y mejor estado de sedación con una disminución de dosis de fármacos con efectos colaterales graves como los opioides o el Propofol. Se han probado

los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de la dexmedetomidina demostrado por Chen, 2019 (50)

Al realizar el análisis del riesgo de muerte de los pacientes se puede apreciar en la tabla 3 un aumento del riesgo de fallecimiento clínicamente en los pacientes con hipertensión arterial sistémica como ya fue probado por Mubarik S, 2021. Se aprecia además una reducción del riesgo de muerte estadísticamente significativa en los pacientes que usaron dexmedetomidina durante su estancia, así como un aumento en la estancia en UCI y los días que permanecieron intubados. El uso de relajantes neuromusculares estuvo asociado a mayor morbilidad, probablemente debido a que se usaron como estrategias en pacientes con mayor severidad.

CONCLUSIONES:

El uso de la dexmedetomidina como coadyuvante de la sedación se asoció con mayor supervivencia y días de intubación con respecto a no usar dexmedetomidina.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA - J Am Med Assoc. 2016.
2. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. 2018.
3. Ali Shah F, Girard TD, Yende S. Limiting Sedation for Patients with ARDS- Time to Wake Up HHS Public Access. Curr Opin Crit Care. 2017.

4. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008.
5. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg*. 2010.
6. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, Ti LK, Howe B, Reade MC, et al. Sedation intensity in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: A multinational prospective longitudinal cohort study. *Crit Care Med*. 2018.
7. Chanques G, Conseil M, Roger C, Constantin JM, Prades A, Carr J, et al. Immediate interruption of sedation compared with usual sedation care in critically ill postoperative patients (SOS-Ventilation): a randomised, parallel-group clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2017.
8. Brattebø G, Hofoss D, Flaatten H, Muri AK, Gjerde S, Plsek PE. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *Qual Saf Health Care*. 2004.
9. Treggiari MM, Romand JA, Yanez ND, Deem SA, Goldberg J, Hudson L, et al. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med*. 2009.
10. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, Bailey M, Bass F, Howe B, et al. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: A pilot study. *Crit Care Med*. 2013.
11. Buggedo G, Tobar E, Aguirre M, Gonzalez H, Godoy J, Lira MT, et al. The

- implementation of an analgesia-based sedation protocol reduced deep sedation and proved to be safe and feasible in patients on mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013.
12. Muller L, Chanques G, Bourgaux C, Louart G, Jaber S, Fabbro-Peray P, et al. Impact of the use of propofol remifentanil goal-directed sedation adapted by nurses on the time to extubation in mechanically ventilated ICU patients: The experience of a French ICU. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008.
 13. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. COVID-19 : 全科医生的眼科护理和分诊. *N Engl J Med*. 2020.
 14. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2020.
 15. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. *Who*. 2020.
 16. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. Mechanical ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome: An official clinical guideline of American Thoracic Society/European Society of Intensive Care medicine/Society of Critical care medicine. *Pulmonologiya*. 2018;28(4):399-410.
 17. L. P, C. A, L. B, J.-D. C, A. C, D. D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019.
 18. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress

- syndrome. *BMJ Open Respir Res.* 2019.
19. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. PROSEVA (2013; NEJM) Prone ventilation in ARDS. *N Engl J Med.* 2013.
 20. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily Interruption of Sedative Infusions in Critically Ill Patients Undergoing Mechanical Ventilation. *N Engl J Med.* 2000.
 21. Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini JJ, Albert RK. The pragmatics of prone positioning. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002.
 22. Froese AB, Bryan AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology.* 1974.
 23. Goligher EC, Brochard LJ, Reid WD, Fan E, Saarela O, Slutsky AS, et al. Diaphragmatic myotrauma: a mediator of prolonged ventilation and poor patient outcomes in acute respiratory failure. *The Lancet Respiratory Medicine* 2019.
 24. Chanques G, Constantin JM, Devlin JW, Ely EW, Fraser GL, Gélinas C, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Medicine* 2020.
 25. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of Prone Positioning on the Survival of Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2001.
 26. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2004.
 27. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A

- multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006.
28. Tanaka LMS, Azevedo LCP, Park M, Schettino G, Nassar AP, Réa-Neto A, et al. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: A prospective multicenter cohort study. *Crit Care*. 2014.
 29. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Critical Care Medicine* 1999.
 30. Jackson JC, Girard TD, Gordon SM, Thompson JL, Shintani AK, Thomason JWW, et al. Long-term cognitive and psychological outcomes in the awakening and breathing controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010.
 31. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JB. The Long-term Psychological Effects of Daily Sedative Interruption on Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003.
 32. Devabhakthuni S, Armahizer MJ, Dasta JF, Kane-Gill SL. Analgo-sedation: A Paradigm Shift in Intensive Care Unit Sedation Practice. *Ann Pharmacother*. 2012.
 33. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010.
 34. Kahn JM, Andersson L, Karir V, Polissar NL, Neff MJ, Rubenfeld GD. Low tidal volume ventilation does not increase sedation use in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005.
 35. Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas CSV, Biehl M, Determann RM, Elmer J, et al. Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: An

- individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014.
36. Arroliga AC, Thompson BT, Ancukiewicz M, Gonzales JP, Guntupalli KK, Park PK, et al. Use of sedatives, opioids, and neuromuscular blocking agents in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2008.
 37. Mehta S, Cook DJ, Skrobik Y, Muscedere J, Martin CM, Stewart TE, et al. A ventilator strategy combining low tidal volume ventilation, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure does not increase sedative, opioid, or neuromuscular blocker use in adults with acute respiratory distress syndrome and may impr. *Ann Intensive Care.* 2014.
 38. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2010.
 39. Alhazzani W, Belley-Cote E, Møller MH, Angus DC, Papazian L, Arabi YM, et al. Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. *Intensive Care Medicine* 2020.
 40. Murray MJ, Deblock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, et al. Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. *Critical Care Medicine* 2016.
 41. Courcelle R, Gaudry S, Serck N, Blonz G, Lascarrou JB, Grimaldi D, et al. Neuromuscular blocking agents (NMBA) for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A multicenter observational study. *Critical Care* 2020.
 42. Hraiech S, Yoshida T, Annane D, Duggal A, Fanelli V, Gacouin A, et al. Myorelaxants in ARDS patients. *Intensive Care Medicine* 2020.
 43. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf

- C, et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med*. 2007.
44. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2019.
 45. Gattinoni L, Marini JJ. Prone positioning and neuromuscular blocking agents are part of standard care in severe ARDS patients: we are not sure. *Intensive Care Medicine* 2015.
 46. Guérin C, Mancebo J. Prone positioning and neuromuscular blocking agents are part of standard care in severe ARDS patients: yes. *Intensive Care Medicine* 2015.
 47. Zhao H, Davies R, Ma D. Potential therapeutic value of dexmedetomidine in COVID-19 patients admitted to ICU. *British Journal of Anaesthesia* 2021.
 48. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020.
 49. Gerlach AT, Blais DM, Jones GM, Burcham PK, Stawicki SP, Cook CH, et al. Predictors of dexmedetomidine-associated hypotension in critically ill patients. *Int J Crit Illn Inj Sci*. Medknow Publications & Media Pvt Ltd; 2016;6(3):109-14. Medknow Publications & Media Pvt Ltd
 50. Chen Y, Luan L, Wang C, Song M, Zhao Y, Yao Y, et al. Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced early acute kidney injury by inhibiting the iNOS/NO signaling pathway in rats. *Nitric Oxide - Biol Chem*. 2019.
 51. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal P V., Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult

- intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002.
52. de Queiróz Pinheiro ARP, Marques RMD. Behavioral Pain Scale and Critical Care Pain Observation Tool for pain evaluation in orotracheally tubed critical patients. A systematic review of the literature. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019.

ANEXOS**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Se utilizará el formato 2810-009-013, como requisito Institucional.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN
SALUD

Carta de consentimiento informado para
participación en protocolos de investigación
(adultos)

Nombre del estudio:	Mortalidad relacionada con el uso de dexmedetomidina más propofol vs propofol en pacientes con distrés respiratorio severo por SARS COV 2
Patrocinador externo (si aplica):	NO APLICA
Lugar y fecha:	UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "Dr. Bernardo Sepúlveda G." CMN SIGLO XXI. Ciudad de México, _____ de _____ del 2021
Número de registro institucional:	En tramite ante el comité de investigación.
Justificación y objetivo del estudio:	Conocer si el uso de algunos medicamentos sedantes reduce el riesgo de muerte si tiene covid.
Procedimientos:	Si usted decide participar o permite que utilicemos información de la hospitalización de su familiar en el estudio, se recolectarán datos de el expediente como peso, talla, enfermedades, cantidad de sedantes usados, el tiempo que estuvo hospitalizado y las complicaciones relacionadas a la enfermedad.
Posibles riesgos y molestias:	Debido a que se realizara recolección de datos de expediente físico y electrónico de la información recabada durante su estancia hospitalaria, no existen riesgos asociados a este estudio para el paciente.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Podremos conocer si existe una asociación entre las dosis y el uso de medicamentos con el riesgo de muerte de los pacientes.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si usted requiere información acerca de los resultados al término del estudio o tiene alguna duda o sugerencia, puede dirigirse al Dr.- Jesus Alberto Valadez Andrade (4492581219) Médico residente del hospital de especialidades de CMNSXXI o al Dr. Sergio Ariel Soto Hopkins Médico Adscrito al servicio de anestesiología en el hospital de Especialidades de CMNSXXI Tel:6621191347
Participación o retiro:	Su participación o la de su familiar en este estudio es totalmente voluntaria. Si usted decide no participar o retirarse del estudio, seguirá recibiendo la atención médica a la que tiene el derechohabiente del IMSS.
Privacidad y confidencialidad:	En todo momento se dará total anonimato al paciente que acepte participar en el estudio y los datos se utilizarán exclusivamente para cumplir con los objetivos de este estudio.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

- No acepto participar en el estudio.
- Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.
- Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: SERGIO SOTO HOPKINS Medico Adscrito al servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades CMNSXXI. Teléfono: 6621191347

Colaboradores: JESUS ALBERTO VALADEZ Medico residente de Anestesiología del Hospital de Especialidades CMNSXXI. Teléfono: 4492581219

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

TABLE 1. RICHMOND AGITATION-SEDATION SCALE

Score	Term	Description
+4	Combative	Overtly combative or violent; immediate danger to staff
+3	Very agitation	Pulls on or removes tube(s) or catheter(s) or has aggressive behavior toward staff
+2	Agitated	Frequent nonpurposeful movement or patient-ventilator dyssynchrony
+1	Restless	Anxious or apprehensive but movements not aggressive or vigorous
0	Alert and calm	
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained (more than 10 seconds) awakening, with eye contact, to voice
-2	Light sedation	Briefly (less than 10 seconds) awakens with eye contact to voice
-3	Moderate sedation	Any movement (but no eye contact) to voice
-4	Deep sedation	No response to voice, but any movement to physical stimulation
-5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation

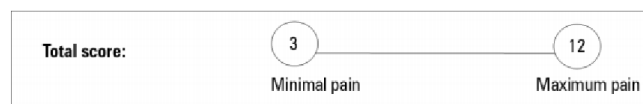
Procedure

1. Observe patient. Is patient alert and calm (score 0)?
Does patient have behavior that is consistent with restlessness or agitation (score +1 to +4 using the criteria listed above, under DESCRIPTION)?
2. If patient is not alert, in a loud speaking voice state patient's name and direct patient to open eyes and look at speaker. Repeat once if necessary. Can prompt patient to continue looking at speaker.
Patient has eye opening and eye contact, which is sustained for more than 10 seconds (score -1).
Patient has eye opening and eye contact, but this is not sustained for 10 seconds (score -2).
Patient has any movement in response to voice, excluding eye contact (score -3).
3. If patient does not respond to voice, physically stimulate patient by shaking shoulder and then rubbing sternum if there is no response to shaking shoulder.
Patient has any movement to physical stimulation (score -4).
Patient has no response to voice or physical stimulation (score -5).

(51)

Table 1 - Behavioral Pain Scale

Indicator	Item	Score
Facial expression	Relaxed	1
	Partially tightened = brow lowering	2
	Fully tightened = eyelid closing	3
	Grimacing	4
Upper limb	No movement	1
	Partially bent	2
	Fully bent with finger flexion	3
Compliance with ventilation	Permanently retracted	4
	Tolerating movement	1
	Coughing but tolerating ventilation most of the time	2
	Fighting ventilator	3
	Unable to control ventilation	4



(52)