



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
  
**SECRETARIA DE SALUD**  
**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES**  
**RESPIRATORIAS**  
**“ISMAEL COSIO VILLEGAS”**

**DISEÑO DE REGÍMENES DE DOSIS DE SEVOFLURANO  
PARA SEDACIÓN EN LA UNIDAD DE CUIDADOS  
INTENSIVOS BASADO EN UN MÓDELO  
FARMACINÉTICO-FARMACODINÁMICO**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
NEUMOLOGÍA**

**P R E S E N T A**

**ROSA EMMA ALONSO ZÚÑIGA**

**TUTOR Y ASESORES:**

**DRA. CARMEN M. HERNÁNDEZ CÁRDENAS**

**DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 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.

**SECRETARIA DE SALUD  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
“ISMAEL COSIO VILLEGAS”  
ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE POSGRADO**

---

**DR. JUAN CARLOS VAZQUEZ GARCIA  
PROFESOR TITULAR**

---

**DRA. MARÍA DEL CAMREN CANO SALAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. DAYANNA ÁLVAREZ MONTER  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO**

---

**DRA. CARMEN M. HERNÁNDEZ CÁRDENAS  
JEFA DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS RESPIRATORIOS  
TUTORA DE TESIS**

---

**DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA  
ASESOR DE TESIS**

## AGRADECIMIENTOS

*A mis padres: Ignacio y Rosa Emma, a mi hermana: Lucía Ximena y a mi cuñado: José Luis, por apoyarme en esta aventura que ha durado más de 11 años. Por siempre creer en mí, darme ánimos y estar para apoyarme en todo momento.*

*A mis mejores amigas, Ximena y Floriely, por estar a la distancia siempre disponibles. Por brindarme sus enseñanzas, por escucharme y por proporcionarme su apoyo incondicional siempre.*

*A mi amiga Ale Mustre, un ángel que ya no está aquí con nosotros, pero que desde 1er año de la carrera me ha inspirado a ser mejor en todos los aspectos.*

*A mi tía, la Dra. Tristán, quien ha sido mi ejemplo, mi inspiración y motivación en este mundo de la medicina. Que nunca me dejo rendirme, quien me ha impulsado a siempre dar más de mí.*

*A mi abuelo Cleofás, que aun en su muerte, me ha enseñado lo que es la vida.*

*A Pablo, el ser de luz que apareció en mi vida y se ha mantenido a pesar de todo, a mi lado todos estos años difíciles.*

*A mis amigos del INER, Jesús, Maggie, Norma, José Pablo y Ramón por hacer estos años de la residencia, más digeribles y divertidos.*

*Un especial agradecimiento a mi asesor, el Dr. Lugo, quien siempre estuvo disponible para dudas, para redacciones o para una buena plática. Por su paciencia y enseñanzas.*

*A mi tutora, la Dra. Carmen Hernández por su paciencia, su apoyo y por ser una fuente de inspiración.*

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La sedación es parte fundamental del manejo del paciente crítico que requiere ventilación mecánica invasiva (VMI). El estándar para la sedación han sido los anestésicos intravenosos, cuya farmacocinética y farmacodinámica (FC-FD) se altera en el paciente crítico, lo que puede contribuir a prolongar el tiempo para la liberación de la VMI. La introducción de mini vaporizadores como AnaConDa® (Anesthetic Conserving Device) ha permitido la introducción de anestésicos inhalados para sedación en UCI. Los anestésicos inhalados como el sevoflurano, son eliminados rápidamente por los pulmones, y su concentración alveolar, la cual puede monitorearse en tiempo real por medio de la fracción espirada, es igual en el equilibrio a la concentración en cerebro. Lo anterior permite un control más eficiente de las concentraciones y por lo tanto del nivel de sedación deseado. Sin embargo, para lo anterior es necesario contar con un modelo FC-FD en la población de pacientes de interés. Sin embargo, no se cuenta con dicho modelo integral.

**OBJETIVOS:** Desarrollar un modelo de la relación FC-FD para sevoflurano administrado por el minivaporizador AnaConDa en pacientes Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA).

**MATERIAL Y MÉTODOS:** El estudio se realizó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron a la UCI y que reunieron los criterios de SIRA de acuerdo a la definición de Berlín y que a criterio del médico tratante requirió de sedación con sevoflurano. Se excluyeron a los pacientes con enfermedad renal crónica, hiperkalemia, enfermedad hepática, inestabilidad hemodinámica, pacientes en que se sospechó susceptibilidad a la hipertermia maligna y aquellos con alguna enfermedad neuromuscular. Se eliminaron a los pacientes que presentaron hipotensión que no corrigió con dosis de norepinefrina menores de 0.05 mc/kg/min. La variable de desenlace es el nivel de sedación evaluado por medio de la escala validada de agitación y sedación Richmond (RASS). La variable independiente fue la dosis de sevoflurano registrada como la fracción espirada. Otras variables como: edad, peso, talla, comorbilidades, severidad de la enfermedad por medio de la escala SOFA, la presión arterial, frecuencia cardiaca, volumen minuto, dosis de infusión de fentanilo, midazolam, bloqueadores neuromusculares. Se realizaron mediciones en condiciones basales registrando el nivel de sedación por medio de la escala RASS, la dosis infundida de sevoflurano y su concentración o fracción espirada, así como los parámetros hemodinámicos y respiratorios. Se incrementó la dosis de sevoflurano en dos mililitros durante un periodo de 5 minutos y se volvieron a registrar las variables anteriormente mencionadas. Este procedimiento se repitió cada 5 minutos hasta alcanzar un nivel de sedación RASS de -5. Finalmente se ajustó el nivel de sedación a valores -3 a -5 o el nivel que el médico tratante recomendó. Los datos obtenidos se registraron en una hoja electrónica de Excel y posteriormente fueron analizados por programas fármaco-estadísticos.

**RESULTADOS:** Se realizó un modelo farmacocinético y farmacodinámico de la relación de la fracción espirada de sevoflurano y la probabilidad de sedación profunda. El modelo predice que una concentración espirada de sevoflurano de 1.38% es requerida para obtener sedación profunda en el 50% de los pacientes de esta población estudiada, con un valor ( $\gamma$ ) de 5.35. Asimismo, se describió la relación de la fracción espirada de sevoflurano y su efecto en la actividad electroencefalográfica medida por el BIS, por medio de un modelo de inhibición de efecto máximo en cual resultó de 75% con un valor ( $\gamma$ ) de 7.3. Se analizó la interacción entre la fracción espirada de sevoflurano y la dosis de midazolam y se creó un modelo de interacción de superficie de respuesta, el cual predice la combinación óptima de ambos anestésicos para alcanzar con alta probabilidad el estado de sedación profunda. También se describió, por medio de un análisis multivariado la relación entre la dosis de infusión de sevoflurano en mililitros y las variables independientes, donde se observó un coeficiente de determinación de 24%. Y se analizó también la relación de la PAM con respecto a  $FE_{SEVO}$  con un modelo de inhibición máxima en donde la disminución máxima de la PAM fue de 15 mmHg con una CI 50 y un valor ( $\gamma$ ) 0.321.

**DISCUSIÓN:** Si existe una relación entre las concentraciones espiradas de sevoflurano y los niveles de sedación; se logró modelar adecuadamente la relación de la probabilidad. La edad, el IMC, la escala SOFA son covariables que contribuyeron significativamente en la explicación de la variable dependiente, en la relación de dosis de sevoflurano y su efecto; pero, el volumen minuto no contribuyó de manera significativa para explicar la variabilidad en los requerimientos de dosis para obtener un nivel de sedación profunda. El titular la  $FE_{SEVO}$  alrededor de 1.38%, garantiza una sedación profunda en la mitad de los pacientes. El sevoflurano permite una sedación rápida y profunda que se puede iniciar de manera inmediata en los pacientes con VMI. Posterior al inicio de la infusión inicial, la dosis del sevoflurano se deberá titular de acuerdo con las necesidades de cada paciente, y con este modelo FC-FD se puede tener una guía bastante prometedora de su dosificación.

**CONCLUSIONES:** Este modelo FC y FD se creó como un primer paso para poder comprender más profundamente la dosificación y sus efectos en cuanto a sedación en los pacientes estudiados, con el fin de poder considerar el sevoflurano como un agente sedante de primera línea en pacientes seleccionados. Ya teniendo estos resultados con información valiosa, se podrán desarrollar más protocolos con el agente en cuestión para poder definir o cumplir otro tipo de objetivos de investigación.

**PALABRAS CLAVE:** Sevoflurano, sedación, UCI, SIRA, AnaConDa

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Sedation is a fundamental part of the management of the critical patient who requires invasive mechanical ventilation (IMV). The standard for sedation has been intravenous anesthetics, whose pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK-PD) in this kind of patients, are altered, which may contribute to prolonging the time of IMV. The introduction of mini vaporizers such as AnaConDa® (Anesthetic Conserving Device) has allowed the introduction of inhaled anesthetics for sedation in the ICU. Inhaled anesthetics, such as sevoflurane, are rapidly eliminated by the lungs, and their alveolar concentration, which can be monitored in real time by means of the expired fraction, is equal at equilibrium to the concentration in the brain. This allows a more efficient control of concentrations and therefore of the desired level of sedation. However, it is necessary to have a PK-PD model in the population of interest. However, there is no such model.

**OBJECTIVES:** To develop a model of the PK-PD relationship for sevoflurane administered by the AnaConDa minivaporizer in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).

**MATERIAL AND METHODS:** The study was conducted in the intensive care unit (ICU) of the National Institute of Respiratory Diseases. All patients admitted to the ICU who met the criteria for ARDS according to the Berlin definition and who, in the opinion of the treating physician, required sedation with sevoflurane, were included. Patients with chronic kidney disease, hyperkalemia, liver disease, hemodynamic instability, patients in whom susceptibility to malignant hyperthermia was suspected, and those with a neuromuscular disease were excluded. Patients who presented hypotension that did not correct with doses of norepinephrine less than 0.05 mc/kg/min were eliminated. The outcome variable was the level of sedation assessed by means of the validated Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS). The independent variable was the dose of sevoflurane recorded as the expired fraction. Other variables such as: age, weight, height, comorbidities, severity of the disease through the SOFA scale, blood pressure, heart rate, minute volume, dose of fentanyl infusion, midazolam, neuromuscular blockers. Measurements were made under basal conditions, recording the level of sedation using the RASS scale, the infused dose of sevoflurane and its concentration or expired fraction, as well as the hemodynamic and respiratory parameters. The dose of sevoflurane was increased by two milliliters over a period of 5 minutes and the aforementioned variables were recorded again. This procedure was repeated every 5 minutes until a RASS sedation level of -5 was reached. Finally, the level of sedation was adjusted to values -3 to -5 or the level that the treating physician recommended. The data obtained was recorded in an Excel spreadsheet and subsequently analyzed by pharmaco-statistical programs.

**RESULTS:** A pharmacokinetic and pharmacodynamic model of the relationship between the expired fraction of sevoflurane and the probability of deep sedation was performed. The model predicts that an expired sevoflurane concentration of 1.38% is required to obtain deep sedation in 50% of the patients in this study population, with a value ( $\gamma$ ) of 5.35. Likewise, the relationship between the expired fraction of sevoflurane and its effect on electroencephalographic activity measured by BIS was described, by means of a maximum effect inhibition model, which resulted in 75% with a value ( $\gamma$ ) of 7.3. The interaction between the expired fraction of sevoflurane and the dose of midazolam was analyzed and a response surface interaction model was created, which predicts the optimal combination of both anesthetics to achieve a state of deep sedation with high probability. The relationship between the sevoflurane infusion dose in milliliters and the independent variables was also described by means of a multivariate analysis, where a determination coefficient of 24% was observed. The relationship of MAP with respect to  $EF_{SEVO}$  was also analyzed with a maximum inhibition model where the maximum decrease in MAP was 15 mmHg with an IC 50 and a value ( $\gamma$ ) 0.321.

**DISCUSSION:** There is a relationship between expired sevoflurane concentrations and sedation levels; it was possible to create a model that demonstrates the probability relationship. Age, BMI, SOFA scale are covariates that contributed significantly to the explanation of the dependent variable, in the relationship between the dose of sevoflurane and its effect; however, the minute volume did not contribute significantly to explain the variability in the dose requirements to obtain a deep sedation level. To titrate the  $EF_{SEVO}$  around 1.38% guarantees deep sedation in half of the patients. Sevoflurane allows rapid and deep sedation that can be started immediately in patients with IMV. After the start of the initial infusion, the dose of sevoflurane should be titrated according to the needs of each patient, and with this FC-FD model it is possible to have a very promising guide to its dosage.

**CONCLUSIONS:** This PK-PD model was created as a first step to gain a deeper understanding of dosing and its effects on sedation in the patients studied, in order to consider sevoflurane as a first-line sedative agent in selected patients. Having these results with valuable information, more protocols can be developed with the agent in question in order to define or meet other types of research objectives.

**KEY WORDS:** Sevoflurane, sedation, ICU, SIRA, AnaConDa

## ABREVIATURAS

UCI	Unidad de cuidados intensivos
VMI	Ventilación mecánica invasiva
FC	Farmacocinético
FD	Farmacodinámico
SIRA	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda
VMSC	Vida Media Sensible al Contexto
RASS	Escala de agitación-sedación Richmond
SOFA	Sepsis related Organ Failure Assessment
IMC	Índice de Masa Corporal
CAM	Concentración Alveolar Mínima
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
SS	Sedation Score
FE SEVO	Fracción Espirada de Sevoflurano
ANACONDA	Anesthetic Conserving Device
CE	Concentración Efectiva
IC	Intervalo de Confianza
ATS	Sociedad Americana de Tórax
PAM	Presión Arterial Media
DS	Sedación Profunda
BIS	Índice Biespectral
EEG	Electroencefalográfica
CI	Concentración Inhibitoria
P(S)	Probabilidad de Sedación
PEEP	Presión Positiva al Final de la Espiración
ML	Mililitros
KG	Kilogramos
MIN	Minutos
MMHG	Milímetros mercurio

## INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>8</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>10</b>
<b>3. MARCO TEÓRICO</b>	<b>11</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>19</b>
<b>5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>20</b>
<b>6. HIPÓTESIS</b>	<b>21</b>
<b>7. OBJETIVO GENERAL</b>	<b>22</b>
<b>8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>22</b>
<b>9. METODOLOGÍA</b>	<b>23</b>
<b>A. TIPO DE ESTUDIO</b>	
<b>B. CRITERIOS DE SELECCIÓN</b>	
<b>C. DEFINICIÓN DE VARIABLES</b>	
<b>D. DISEÑO Y OBTENCIÓN DE DATOS</b>	
<b>E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	
<b>F. TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	
<b>10. RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>11. DISCUSIÓN</b>	<b>30</b>
<b>12. CONCLUSIONES</b>	<b>33</b>
<b>13. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>34</b>
<b>14. FIGURAS</b>	<b>35</b>
<b>15. REFERENCIAS</b>	<b>36</b>
<b>16. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>39</b>



## 1. INTRODUCCIÓN

La sedación en el paciente con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) que requiere de ventilación mecánica invasiva es necesaria para obtener un mejor acoplamiento del paciente a un régimen de ventilación de protección pulmonar, reducir la respuesta neurohormonal al estrés y mantener al paciente confortable (1). El midazolam y el propofol son los dos hipnótico-sedantes más utilizados en nuestro medio para sedación en pacientes en VMI. Ambos tienen una vida media de eliminación relativamente corta después de su administración en dosis única, pero su vida media sensible al contexto (VMSC) tiene una duración muy larga, este concepto es importante de considerar en esta población de paciente que requieren infusiones de sedantes durante varios días. La VMSC mide el tiempo requerido para que las concentraciones de una droga disminuyan en un 50% en función del tiempo en que se ha estado administrando y refleja el grado de acumulación de la droga en la grasa, la cual sirve como un reservorio, que una vez terminada la infusión transfiere droga hacia el compartimento central, en este caso la sangre, evitando que las concentraciones disminuyan rápidamente a un nivel que permita tener un paciente consciente y cooperador para iniciar el proceso de destete de la ventilación mecánica (2). Además, estas drogas tienen un metabolismo hepático y metabolitos activos lo que, en pacientes críticos con falla hepática o renal, puede prolongar aún más su efecto y producir toxicidad. Existe, a este respecto, una preocupación creciente en torno a las consecuencias de la sedación excesiva por dosis altas de estos agentes con metabolismo y aclaramiento lentos, que pueden afectar los tiempos de despertar, la duración de la ventilación mecánica, la estabilidad hemodinámica y quizás incluso la mortalidad. El uso prolongado y dosis elevadas de benzodiacepinas también puede promover la tolerancia, la abstinencia, el delirio y trastornos neuropsiquiátricos a largo plazo como: depresión, ansiedad y trastornos por estrés postraumático (3,29). El propofol puede inducir el síndrome de infusión de propofol y se asocia con un mayor costo, inestabilidad hemodinámica e hipertrigliceridemia cuando se utiliza durante varios días en infusión continua (4).

Los anestésicos volátiles han cobrado interés como un recurso para sedación en pacientes en cuidados intensivos durante los últimos 20 años. Su inicio de acción y término, es mucho más rápido a comparación de lo intravenosos; esto permite el inicio rápido de la sedación y un rápido despertar (5). Los anestésicos inhalados actúan primariamente en la corteza cerebral, logrando deprimir la función cerebral aún a dosis bajas y manteniendo las funciones autonómicas como el control de temperatura, regulación de la presión arterial(6). El sevoflurano, uno de los anestésicos volátiles más nuevos, tiene un bajo coeficiente de partición sangre/gas lo que permite que se alcancen rápidamente concentraciones de equilibrio entre la concentración inspirada, la concentración alveolar, la concentración en sangre y la concentración en sistema nervioso central, su sitio de acción. Permite una sedación profunda y rápida, que puede iniciar justo posterior a la inducción e intubación orotraqueal en la UCI(7). Esto es útil para pacientes con bloqueo neuromuscular o al inicio de la sedación. Posterior a esta meta, la infusión de sevoflurano debe de ser adaptada de acuerdo

al nivel de RASS deseado (Tabla 1). La concentración alveolar mínima (CAM) del anestésico inhalado es la concentración a la cual el 50% de los sujetos se mueven en respuesta a un estímulo doloroso. Es el estándar usual de la potencia anestésica inhalada y es particularmente valiosa para alcanzar los niveles de sedación en la unidad de cuidados intensivos cuando las escalas de sedación no son útiles valorables(8).

A pesar de los múltiples estudios ya realizados y comentados que favorecen los efectos benéficos del sevoflurano, este nunca ha sido investigado formalmente en pacientes con SIRA en población mexicana. En el 2016, en la revista de la sociedad americana de tórax (ATS) se publicó el primer ensayo clínico controlado del uso de sevoflurano en este grupo de pacientes, que resultó en una mejor oxigenación, disminución de los niveles de marcadores de lesión endotelial y marcadores de inflamación, comparado con el uso de sedantes intravenosos, como midazolam. El cual concluyó que en los pacientes con SIRA; el uso de sevoflurano inhalado, mejoró la oxigenación y disminuyó los niveles de inflamación y de lesión endotelial, comparado con el grupo de midazolam(9). En el 2020, los hospitales a nivel mundial, experimentaron una escasez en los sedantes intravenosos esenciales por disrupción de la cadena de suministros; esto por el alto número de pacientes en estado crítico por COVID 19 que requerían sedación. Por los estudios ya comentados, estos agentes proporcionan un efecto benéfico en lo pacientes con SIRA, por lo que se publicó un algoritmo de utilización del sevoflurano para su utilización en las UCI a nivel global(10,30,35).La principal razón por la cual la sedación inhalada en la Unidad de Cuidados Intensivos no es más ampliamente utilizada, a pesar de las múltiples publicaciones favorables es, principalmente el desconocimiento por parte de todo el personal que labora en la UCI y otras limitaciones(11). Por la baja solubilidad de los agentes, su aclaramiento es bastante rápido. Además, la concentración de la droga, puede ser medida por un analizador de gases, lo cual tiene una relación bastante directa con el grado de sedación, lo cual, se considera que es una de las mayores ventajas sobre los sedantes intravenosos.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sedación es parte fundamental del manejo del paciente crítico que requiere ventilación mecánica invasiva (VMI). El estándar para la sedación han sido los anestésicos intravenosos, cuya FC-FD se altera en el paciente crítico, lo que puede contribuir a prolongar el tiempo para la liberación de la VMI. La introducción de mini vaporizadores como el dispositivo de conservación de anestesia (AnaConDa®) ha permitido la introducción de anestésicos inhalados (sevoflurano) para sedación en UCI(12). Los anestésicos inhalados como el sevoflurano, son eliminados rápidamente por los pulmones, y su concentración alveolar, la cual puede monitorearse en tiempo real por medio de la fracción espirada, la cual es igual al equilibrio de la concentración en cerebro. Lo anterior permite un control más eficiente de las concentraciones y por lo tanto del nivel de sedación deseado(13). Sin embargo, para lo anterior es necesario contar con un modelo FC-FD en la población de pacientes de interés. Sin embargo, no se cuenta actualmente con dicho modelo integral FC-FD.

### 3. MARCO TEORICO

En los pacientes con SIRA que requieren VMI, la sedación es un factor imprescindible para obtener un mejor acoplamiento del paciente a un régimen de ventilación de logre cumplir las metas de protección alveolar, que el paciente tolere adecuadamente las técnicas necesarias para su tratamiento, que logre reducir la respuesta fisiológica al estrés y que este se mantenga lo más confortable posible (1, 24).

Los sedantes se deben de prescribir de acuerdo a las necesidades individuales de cada paciente, intentando administrar la dosis mínima necesaria para conseguir la profundidad de sedación que el paciente en cuestión requiere dependiendo de sus condiciones fisiológicas, el origen y gravedad de la enfermedad que lo llevaron a requerir la VMI, de su situación clínica de su evolución y la tolerancia a esta (23, 28).

El midazolam y el propofol son los dos hipnótico-sedantes más utilizados en nuestro medio para sedación en pacientes en VMI. El uso prolongado y dosis elevadas de benzodiazepinas pueden causar problemas como sobredosificación, taquifilaxia, eliminación órgano-específica, tolerancia, abstinencia, agitación, delirio y trastornos neuropsiquiátricos a largo plazo (3, 23, 29). El propofol puede inducir el síndrome de infusión de propofol y se asocia con un mayor costo, inestabilidad hemodinámica e hipertrigliceridemia cuando se utiliza durante varios días en infusión continua (4). Esto tiende a aumentar los días en la UCI y a la larga la estancia intrahospitalaria, lo que conlleva subsecuentemente a un aumento del riesgo de infecciones, lo que incrementa de manera global la morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios. Los anestésicos volátiles han cobrado interés como un recurso para sedación en pacientes en cuidados intensivos durante los últimos 20 años.

Los anestésicos inhalados modernos son agentes volátiles halogenados de la familia del éter, cuyo primer uso fue en 1846 por William Morton. Un cambio drástico en cuanto a la utilización de anestésicos ocurrió en 1950, con el descubrimiento de los nuevos anestésicos inhalados, halogenados parcialmente solo o con flúor. El primer anestésico inhalado moderno fue el halotano, el cual desplazó todos los anestésicos inhalados previos. Los nuevos anestésicos inhalados aparecieron en el mercado aproximadamente en 1970, el enflurano desplazó al halotano, e 1970; en 1980 este fue desplazado por el isoflurano, que posteriormente en 1990 fue desplazado por el desflurano y sevoflurano(14).

Los anestésicos volátiles modernos contienen un átomo de cloro y cinco átomos de flúor, como el isoflurano, o sólo átomos de flúor, como el sevoflurano y desflurano; lo que modifica las propiedades de estos agentes y su uso clínico (14).

Estos anestésicos en cuestión, van directamente desde los pulmones hasta el cerebro. La concentración alveolar del halogenado está influenciada por la ventilación alveolar y por la solubilidad del agente. El fármaco se distribuye a los diferentes compartimentos del organismo en función del

flujo sanguíneo. Llega al cerebro con una determinada presión parcial, provocando así el efecto deseado. Estos fármacos halogenados son muy solubles en los compuestos lipídicos; la presión parcial alveolar y la presión capilar pulmonar se equilibran rápidamente, entonces, en teoría la monitorización de la concentración alveolar del anestésico permite medir en tiempo real el efecto anestésico. Esta distribución ha sido explicada con el Modelo de Mapleson de los 5 compartimentos: una vez que se introdujo el anestésico por vía respiratoria, sus concentraciones tienden a equilibrarse en los diferentes compartimentos por la transferencia entre estos últimos. El paso del agente va a depender de la diferencia de presión parcial de gas entre los dos compartimentos, la solubilidad del agente en dicho compartimento, y el flujo sanguíneo del órgano considerado. Entonces, a partir del compartimento alveolar, el agente halogenado es transferido hacia 3 compartimentos virtuales: el primero, es el grupo de órganos muy vascularizados, pequeño volumen, pero con un gran flujo sanguíneo, entonces se satura rápidamente, estos corresponden al corazón, al cerebro, los riñones y el hígado. El segundo compartimento es el músculo-piel y el tercer compartimento, pobremente vascularizado: el tejido adiposo (22).

El efecto hipnótico de los halogenados es dependiente de la dosis y se cuantifica en concentración alveolar mínima (CAM). La CAM, es la concentración alveolar del anestésico inhalado a la cual el 50% de los sujetos se mueven en respuesta a un estímulo doloroso. Es el estándar usual de la potencia anestésica inhalada. La CAM<sub>95</sub> representa la concentración alveolar para la que el 95% de los pacientes no se mueven durante la incisión quirúrgica. La CAM disminuye con la edad, la temperatura, en mujeres embarazadas, uso de opioides (8).

El sevoflurano, a pesar de que su principal sitio de acción es el sistema nervioso central, tiene otros efectos a nivel sistémico. No tiene como tal un efecto analgésico, sin embargo, existe la potenciación entre halogenados y opioides. Contradictoriamente, tiene efecto anti analgésico en concentraciones menores a 0.1 CAM (15).

Debido a su efecto vasodilatador, el sevoflurano, aumenta globalmente el flujo sanguíneo cerebral. Por esta razón, está contraindicado su uso en pacientes que presenten hipertensión intracraneana. Asimismo, disminuye el consumo cerebral de oxígeno y de glucosa, por ende, la actividad eléctrica se reduce, por lo que se considera neuroprotector cerebral, aunque hasta el momento, en la práctica clínica no se ha demostrado este efecto. Esto sería más teórico, dado a que el consumo metabólico disminuye y el flujo sanguíneo aumenta, se observó una muy buena perfusión cerebral, muy superior a las necesidades metabólicas. En una situación de isquemia, los halogenados previenen las consecuencias del déficit energético y favorecen la supervivencia celular. Los efectos sobre la actividad eléctrica cerebral dependen de la concentración del halogenado (16).

El sevoflurano, deprime la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia de manera dosis dependiente. La respuesta de la hipoxia se altera a partir de 0.1 CAM y desaparece por encima de 1.1 CAM. Además, modifica la activación de los distintos músculos respiratorios al actuar sobre

centros respiratorios; disminuye la fuerza contráctil del diafragma, pero en menor medida que la de los músculos intercostales y abdominales por lo que se produce una respiración paradójica. Disminuye el tono de los músculos faringolaríngeos. Es broncodilatador, aunque este efecto se modula por otros factores, como los efectos directos de la mezcla de gases sobre las resistencias bronquiales, las características del paciente, así como el mecanismo desencadenante del broncoespasmo. Existen ciertos factores que limitan este efecto, como el incremento de densidad de los gases en una concentración elevada, la disminución de la capacidad residual funcional, hipocapnia e hipotermia. Los efectos broncodilatadores son distintos entre los distintos calibres de vía respiratoria; en el caso del sevoflurano, tiene mayor efecto en las vías respiratorias de menor calibre, y el efecto de este dependerá del endotelio bronquial. In vitro, los anestésicos halogenados deprimen de forma dependiente de la dosis de vasoconstricción pulmonar hipóxica (10). Asimismo, disminuye la presión arterial de forma dosis dependiente. Esto se debe por una vasodilatación periférica, la cual reduce de la poscarga del ventrículo izquierdo, lo que permite mantener el gasto cardiaco a pesar del efecto inotrópico negativo de estos agentes; produce taquicardia a partir de 1.5 CAM, por la activación basorrefleja; aunque este punto es controversial ya que pueden activarlo, pero también deprimen su respuesta lo que provoca una mala tolerabilidad hemodinámica de los halogenados en los pacientes en choque; con el sevoflurano esta sensibilidad disminuye un 50-60% y no se recupera hasta después de 2 horas en presencia de hipertensión y 1 hora en presencia de hipotensión. En dosis de mantenimiento de sevoflurano, la frecuencia cardiaca baja. Asimismo, estos agentes tienen un efecto inotrópico negativo directo sobre las fibras miocárdicas, esta alteración de la contractilidad se debe a una disminución de la duración del potencial de acción de la fibra miocárdica; esto se acompaña de una reducción del consumo de oxígeno del miocardio. El gasto cardiaco se mantiene hasta con 2 CAM, a pesar de la disminución de la contractilidad por la disminución de la poscarga relacionada con su efecto vasodilatador. La función diastólica también disminuye independientemente de la actividad del sistema nervioso autónomo. En cuanto a conducción cardiaca, solo se ralentiza cuando se usan concentraciones que superen los 2 CAM. Acerca de la circulación coronaria, estos agentes también producen una vasodilatación de las arterias coronarias, por ende, un aumento del flujo coronario por reclutamiento de la reserva, considerándolos así, agentes cardioprotectores (10).

El dispositivo de conservación de anestésico, "AnaConDa", por sus siglas en inglés; es un dispositivo simple, desechable, con una evidencia IIa, que permite que los anestésicos inhalados como el isoflurano y sevoflurano, sean entregados de manera segura y eficiente, siendo completamente pasivo, utilizando un ventilador mecánico de no re inhalación (12).

La idea de este dispositivo fue concebida en 1990 por Louis Gibeck, tras algunas modificaciones, el prototipo fue autorizado y a estar disponible por el RCI Hudson, bajo el nombre ya mencionado: AnaConDa. Este dispositivo ha resultado ser igual de eficiente que un sistema de anestesia de bajo

flujo con sistemas vaporizadores convencionales. Al detener la bomba, y desconectando la AnaConDa del circuito, hay lavado casi inmediato de la droga.

En el 2004, Sackey et al. publicaron el primer ensayo clínico utilizando la AnaConDa para sedación mayor de 12 horas, comparando su uso y calidad de sedación con los sedantes intravenosos como midazolam. En el mismo estudio se detectó, con los anestésicos inhalados, un tiempo de despertar más corto y que a pesar de la poca experiencia y práctica con estos dispositivos y agentes, el personal de las Unidades de Cuidados Intensivos, eran capaces de monitorizar y titular la sedación(18). En el 2005, la AnaConDa fue comercializada para sedación en la UCI con agentes anestésicos volátiles.

Existen dos versiones del minivaporizador, de 100 ml y de 50 ml. El de 100 ml, es clínicamente útil para volúmenes tidales de 350 a 1200 ml, pero el espacio muerto que proporciona, para pacientes <50 kg, es muy significativo, por lo que se creó, en el 2017, la versión de 50 ml, el cual es adecuado para volumen tidales más bajos de 200-750 ml; aunque es aproximadamente 2% menos eficiente en la entrega del anestésico inhalado, a comparación del de 100 ml, lo que se traduce en la necesidad de una dosis de infusión mayor cuando se requiera la misma concentración de droga. Por lo que se debe de considerar con antelación el aumento del espacio muerto, y sus consecuencias clínicas que esto conlleva. La forma ovalada de la AnaConDa se diseñó para disminuir la resistencia al flujo aéreo, reducir la turbulencia aérea, distribuir el flujo de aire en la totalidad del área de superficie. Y clínicamente esto se traduce en la reducción del trabajo respiratorio (17) .

La AnaConDa se instala en el filtro del circuito del ventilador, conectado en pieza en Y con el tubo flexible y el tubo endotraqueal. Debe de estar colocada con cierta angulación hacia el paciente, esto para evitar la condensación o acumulación de líquido en el dispositivo; se conecta al analizador de gases, a la línea de administración del sedante el cual a su vez está cargado en una jeringa especial, y esta a su vez a una bomba de infusión (18).

Hasta la actualidad, a nivel mundial se han utilizado un aproximado de 2,300,000 de dispositivos Anaconda.

En Europa, el uso de anestésicos inhalados, como el sevoflurano, ya se utiliza como una alternativa para sedar pacientes en las unidades de cuidados intensivos. Se han realizado ya varios ensayos clínicos respecto a su uso y para demostrar el beneficio de la sedación prolongada con anestésicos inhalados (34).

En una revisión sistemática y metanálisis por Ha Yeon Kim et al. acerca de la sedación volátil en la unidad de cuidados intensiva; se realizó una extensa búsqueda en PubMed, Embase, Cochrane, y bases de datos científicas, para todos los ensayos clínicos que comparaban la sedación volátil usando AnaConDa, contra sedación intravenosa, comparando los tiempos de despertar y de extubación, duración en la unidad de cuidados intensivos, estancia hospitalaria, y efectos a nivel

sistémico y farmacológico. Como resultados se reportaron 13 ensayos, con un total de 1027 pacientes; la sedación volátil con sevoflurano o isoflurano, acorto los tiempos de despertar con una diferencia media de 80 minutos, así como el tiempo de extubación con una media de 196 minutos, comparado con la sedación intravenosa con midazolam o propofol. No hubo diferencias en cuanto al tiempo de estancia en la UCI y en el hospital. En cuanto a efectos cardíacos de la sedación, en 5 estudios, los pacientes que se sedaron con anestésicos volátiles tuvieron niveles de troponina más bajos a las 6 horas posteriores a su ingreso a la UCI, en comparación con los pacientes sedados con fármacos intravenosos. El uso de estos agentes ha resultado en un menor tiempo de despertar del paciente y por ende de tiempo para la extubación, menor duración en VMI (5).

Varios ensayos clínicos han demostrado la efectividad de estos comparados con los sedantes IV. El inicio de acción y término, es mucho más rápido a comparación de lo intravenosos; esto permite el inicio rápido de la sedación y un rápido despertar. Los anestésicos inhalados actúan primariamente en la corteza cerebral, logrando deprimir la función cerebral aún a dosis bajas y manteniendo las funciones autonómicas como el control de temperatura, regulación de la presión arterial (33).

Sackey et al. demostraron que en pacientes requiriendo sedación por más de >96 horas con isoflurano o midazolam. Resultó en que los pacientes sedados con anestésico inhalado tuvieron un tiempo de despertar significativamente más rápido, a comparación con el grupo de sedados con midazolam. [tiempo de extubación  $10 \pm 5$  min vs  $252 \pm 271$  min]; y no hubo un aumento significativo en eventos adversos hemodinámicos, renales o hepáticos en ninguno de los dos grupos (18).

El sevoflurano, como ventaja sobre el isoflurano, es que este tiene tiempo de eliminación mucho más corto y un tiempo de duración de acción menor. En el ensayo clínico de Röhm et al. donde compararon pacientes que requieran sedación en la UCI posterior a cirugía cardíaca; un grupo sedado con sevoflurano y otro con propofol, los pacientes sedados con el inhalado mostraron un tiempo a extubación menor [ $9 \pm 4$  horas vs  $12.5 \pm 5.8$  horas] y por ende fueron dados de alta antes del hospital [ $10.6 \pm 3.3$  días vs  $14 \pm 7.7$  días], el costo en el grupo de sevoflurano fue mayor si se incluía el uso del minivaporizador (26).

Otro ensayo clínico por Bracco D. et al. buscaron la calidad de su despertar y el consumo de morfina posterior a esto en grupos de pacientes sedados con sevoflurano, propofol o midazolam. El grupo sedado con el sevoflurano tuvo un menor tiempo de extubación a comparación de los otros dos grupos, y la calidad de despertar también fue mejor en este grupo de sevoflurano con menos incidencia de episodios de alucinaciones y agitación, las escalas de dolor 24 horas después también fueron menores, así como menor consumo de morfina, a comparación de los otros dos grupos (25).

El sevoflurano se elimina principalmente por vía respiratoria, y sólo se metaboliza una pequeña parte por el citocromo P4502E. Cuando este se usa en circuito cerrado, la reinhalación y la producción de



compuesto A, en ciertas condiciones clínicas, como enfermedad renal crónica u otros nefrotóxicos, puede producir cierta toxicidad renal, el mecanismo exacto no es bien conocido aún (15).

El riesgo de toxicidad renal secundaria a la formación de compuesto A con sevoflurano, no debe ser un factor de preocupación, ya que no se utiliza cal en la línea de administración. Pero si existe generación de metabolitos de flúor inorgánicos, que si se han visto implicados en disfunción renal. En otro estudio de Röhm et al. midió los niveles de alfa glutaniona-S-transferasa como marcador de lesión renal tubular proximal y los niveles de metabolitos de flúor inorgánico. Estos últimos si aumentaron significativamente a las 24 horas, manteniéndose altos a las 48 horas, en el grupo de pacientes sedados con sevoflurano, comparado con el grupo de propofol. Concluyeron que, a pesar del incremento de estos metabolitos, la función renal era comparable entre los dos grupos y que la elevación de estos en el grupo de sevoflurano no confería un riesgo añadido a lesión renal si se utilizaba en tiempos menores a 48 horas (31).

A pesar de los múltiples estudios ya realizados y comentados que favorecen los efectos benéficos del sevoflurano, este nunca ha sido investigado formalmente en pacientes con SIRA. En el 2016, en la revista de la ATS se publicó el primer ensayo clínico controlado del uso de sevoflurano en este grupo de pacientes, que resultó en una mejor oxigenación, disminución de los niveles de marcadores de lesión endotelial y marcadores de inflamación, comparado con el uso de sedantes intravenosos, como midazolam. El ensayo se realizó en un solo centro, controlado en 3 unidades de cuidados intensivos de un hospital universitario francés entre abril 2014 y febrero 2016. Pacientes adultos fueron aleatorizados en las primeras 24 horas del inicio de SIRA moderada a severa, para recibir o sedación intravenosa o sevoflurano inhalados por 48 horas. Los investigadores fueron cegados el análisis fue con intención a tratar. 25 pacientes estuvieron en el grupo de sevoflurano, 25 en el de midazolam. En el día 2, la PAFI fue mayor en el grupo de sedados con sevoflurano que los del grupo sedado con midazolam, con una media de  $205 \pm 56$  vs.  $166 \pm 59$  respectivamente; asimismo, se observó una disminución significativa en los marcadores de inflamación y no se observaron reacciones adversas al sevoflurano. Concluyendo así que, en lo pacientes con SIRA, el uso de sevoflurano inhalado, mejoró la oxigenación y disminuyó los niveles de inflamación y de lesión endotelial, comparado con el grupo de midazolam (9).

En el 2020, los hospitales a nivel mundial, experimentaron una escasez en los sedantes intravenosos esenciales por disrupción de la cadena de suministros; esto por el alto número de pacientes en estado crítico por COVID 19 que requerían sedación. Por los estudios ya comentados, estos agentes proporcionan un efecto benéfico en lo pacientes con SIRA, por lo que se publicó un algoritmo de utilización del sevoflurano para su utilización en las UCI a nivel global (10, 3).

Un estudio similar a este protocolo, se realizó en el 2020 en Paris Francia por Blanchard et al., cuyo objetivo fue determinar qué concentraciones mínimas de sevoflurano se requerían para conseguir un nivel de sedación profunda en la UCI. Fue un estudio prospectivo llevado a cabo en una unidad

de cuidados intensivos en un Hospital Parisino de tercer nivel. Se incluyeron pacientes adultos (mayores de 18 años) hospitalizados en la UCI que requirieran al menos 6 horas de sedación y que tuviesen, al momento de reclutamiento, un RASS de 0 sin ningún otro sedante. No se incluyeron a pacientes que estuvieran hemodinámicamente inestables, que tuvieran anafilaxia al sevoflurano o a sus componentes, o con antecedentes familiares de hipertermia maligna (8).

El principal objetivo fue establecer el CAM de sevoflurano necesario para llegar a una sedación profunda (DS), determinada por la escala de RASS  $\leq -3$ . Clínicamente: CAM-DS se definió como la Concentración al final de la espiración mínima de sevoflurano requerida, para que el 90 y 95% de los pacientes alcanzaran una sedación profunda. El CAM-DS se calculó y reportó como fracción espirada de sevoflurano ( $FE_{SEVO}$ ). En este estudio se administró el sevoflurano por medio del dispositivo Mirus; este se inició posterior a la inclusión, y se fue incrementando progresivamente 0.1 CAM cada 30 minutos de CAM 0 a CAM 0.8. Al alcanzar este nivel, se disminuía progresivamente usando los mismos pasos. 15 minutos posteriores a cada incremento de sevoflurano, se medían parámetros hemodinámicos, parámetros respiratorios, BIS y RASS. Como resultado observaron que el aumento del CAM fuertemente correlacionaba con una disminución en los valores de RASS. El CAM-90 y CAM-95 se lograron a un 0.42 CAM y 0.46 CAM respectivamente; y el  $FE_{SEVO}$  para alcanzar CAM-DS<sub>90</sub> y CAM-DS<sub>95</sub> fue de 0.72% y 0.80% respectivamente (8).

Este fue el primer estudio que describió la monitorización de los niveles de sedación en la UCI y la correlación de los niveles de RASS y CAM. Estos resultados indican que el  $FE_{SEVO}$  podría llegar a remplazar la escala de RASS como monitoreo de sedación, cuando este no esté disponible, como por ejemplo en los pacientes con SIRA y bloqueo neuromuscular. La CAM fue el primer método cuantitativo para evaluar la potencia anestésica y continúa siendo un índice estándar para la comparación entre diferentes anestésicos volátiles. En este estudio CAM-DS fue definida como la concentración mínima al final del volumen tidal de sevoflurano para lograr sedación profunda y se tomó CAM como  $FE_{SEVO}$ , ya que este se calcula como una fracción. Una fracción exhalada de sevoflurano de 0.8% garantiza una sedación profunda en todos los pacientes. El sevoflurano permite una sedación profunda y rápida, que puede iniciar justo posterior a la inducción e intubación orotraqueal en la UCI. Esto es útil para pacientes con bloqueo neuromuscular o al inicio de la sedación. Posterior a esta meta, la infusión de sevoflurano debe de ser adaptada de acuerdo al nivel de RASS deseado. CAM-DS es particularmente valioso para alcanzar los niveles de sedación en la unidad de cuidados intensivos cuando las escalas de sedación no son útiles valorables (8 , 27).

Otro método para monitorizar la sedación, ya sea por agentes IV o agentes inhalados, es el análisis biespectral (BIS); la cual es muy recomendable en los pacientes con bloqueo neuromuscular ya es un método de monitorización objetiva derivada de la señal electroencefalográfica (EEG) con respecto a parámetros de frecuencia, de amplitud y con el grado de coherencia y acoplamiento de sus frecuencias. Estas señales son analizadas, filtradas de artefactos, comparadas con una extensa

base de datos de registro de pacientes en niveles distintos de profundidad anestésica y, por último, son convertidas estadísticamente, a través de un algoritmo dinámico, a una cifra que se correlaciona inversamente con los efectos hipnóticos de la mayoría de sedantes usados. Es un número que oscila entre el 100 (paciente despierto) y el 0 (paciente con silencio eléctrico cerebral). El valor representa una medida directa del estado cerebral, no de la concentración de un fármaco (23,32).

La principal razón por la cual la sedación inhalada en la UCI no es más ampliamente utilizada, a pesar de las múltiples publicaciones favorables es, principalmente el desconocimiento por parte de todo el personal que labora en la UCI y otras limitaciones. Por la baja solubilidad de los agentes, su aclaramiento es bastante rápido. Además, la concentración de la droga, puede ser medida por un analizador de gases, lo cual tiene una relación bastante directa con el grado de sedación, lo cual, se considera que es una de las mayores ventajas sobre los sedantes intravenosos.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

La introducción en el mercado de los mini vaporizadores junto con los estudios que han demostrado la eficacia y seguridad de la sedación con los agentes inhalados, como el sevoflurano representan una alternativa valiosa para la sedación de los pacientes con SIRA que requieren ventilación invasiva, especialmente en escenarios de limitación de anestésicos intravenosos, como se evidencia durante la presente pandemia. Como todo fármaco, es necesario conocer su farmacocinética y farmacodinamia en poblaciones específicas, sobre todo en aquellas que por sus condiciones fisiopatológicas pueden tener diferencias importantes en la distribución y eliminación como son los pacientes con SIRA que cursan con alteraciones en la relación ventilación perfusión. Sin embargo, hasta donde se tiene conocimiento, no hay un modelo integral FC-FD de sevoflurano en esta población de pacientes. El contar con un modelo FC-FD puede permitir diseñar esquemas de dosificación individualizados reduciendo los requerimientos de sevoflurano y los efectos adversos debido a sobredosis.

## 5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- a. ¿Cuál es la relación entre la fracción espirada de sevoflurano (medida subrogada de las concentraciones cerebrales) y el nivel de sedación?
- b. ¿Cómo influyen, la edad, el índice de masa corporal, la ventilación minuto y la severidad de la enfermedad (de acuerdo a la escala SOFA ([Tabla 3](#))) en la relación dosis efecto?

## 6. HIPÓTESIS

- a. Existe una relación entre las concentraciones espiradas de sevoflurano y los niveles de sedación, evaluados por medio de la escala RASS, que es posible describir por medio de un modelo no lineal.
- b. La edad, el índice de masa corporal, la ventilación minuto y la escala de gravedad SOFA son covariables que influyen significativamente en la relación concentración efecto.

## **7. OBJETIVO GENERAL**

Desarrollar un modelo de la relación farmacocinética-farmacodinámica para sevoflurano administrado por el mini vaporizador AnaConDa® en pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda.

## **8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a. Relacionar la fracción espirada de sevoflurano con los niveles de sedación evaluados por el escore RASS por medio de un modelo FC-FD poblacional.
- b. Explorar la influencia de las covariables; edad, índice de masa corporal, volumen minuto y escala SOFA sobre la capacidad predictiva del modelo.
- c. Basados en este modelo diseñar un esquema de dosis que permita alcanzar el nivel de sedación objetivo con una alta probabilidad.
- d. Validar el modelo en un nuevo grupo de pacientes con SIRA.

## 9. METODOLOGÍA

- a. **TIPO DE ESTUDIO:** Se trata de un estudio descriptivo, observacional, transversal, prospectivo.
- b. **LUGAR DE ESTUDIO.** El estudio se realizó en la unidad de cuidados intensivos respiratorios del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).
- c. **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

**Criterios de inclusión.** Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron a la UCIR y cumplían con los criterios de SIRA de acuerdo con la definición de Berlín (Tabla 2) (20) y que a criterio del médico tratante requería de sedación con sevoflurano.

**Criterios de exclusión.** Se excluyeron a los pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica, hiperkalemia, enfermedad hepática, inestabilidad hemodinámica, definida como presión arterial media menor de 65 mmHg y/o requerimientos de norepinefrina mayores de 0.05 mcg/kg/min, así como pacientes en que se tenían sospecha de susceptibilidad a la hipertermia maligna como: antecedente de familiar con algún evento durante un procedimiento anestésico y aquellos con alguna enfermedad neuromuscular.

**Criterios de eliminación.** Se eliminaron del estudio los pacientes que presentaron hipotensión que no mejoró con dosis de norepinefrina menores de 0.05 mc/kg/min

### D. DEFINICIÓN DE VARIABLES.

**Desenlace.** La variable de desenlace es el nivel de sedación evaluado por medio de la escala validada de agitación y sedación RASS (21).

**Variable independiente** es la dosis de sevoflurano registrada como la fracción espirada. Además, de otras variables como: edad, peso, talla, comorbilidades, severidad de la enfermedad por medio de la escala SOFA, la presión arterial, frecuencia cardíaca registrada a partir del monitor, los parámetros respiratorios obtenidos de ventilador como el volumen minuto. Asimismo, las dosis de infusión de opioides, otras sedantes y bloqueadores neuromusculares que se le estuviesen administrando al paciente.

### E. DISEÑO Y OBTENCIÓN DE DATOS.

Se realizaron mediciones en condiciones basales registrando el nivel de sedación por medio de la escala RASS, la dosis infundida de sevoflurano y su concentración o fracción espirada, así como los parámetros hemodinámicos y respiratorios. Posteriormente se incrementó la dosis de sevoflurano en dos mililitros durante un periodo de 5 minutos y se volvieron a registrar las variables anteriormente mencionadas. Este procedimiento se repitió cada 5 minutos hasta alcanzar un nivel de sedación RASS de -5. Finalmente se ajustó el nivel de sedación a valores -3 a -5 o el nivel que el médico



tratante recomendó. El registro de los niveles de sedación se realizó por un médico residente con experiencia en la evaluación de la sedación. Durante la evaluación se mantuvieron los parámetros del ventilador sin cambios. En los casos en los cuales el paciente presentó disminución de la presión arterial media mayor del 10%, se inició infusión de norepinefrina para estabilizar la presión. Si dicha dosis requerida fuese mayor de 0.05 mcg/kg/minuto el paciente se eliminó del estudio. Los datos obtenidos se registraron en una hoja electrónica de Excel la cual fue posteriormente analizada por los programas fármaco-estadísticos mencionado en la siguiente sección.

## F. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las características clínicas y demográficas de los pacientes se describieron como la media y desviación estándar, cuentas o porcentajes. La asociación entre variables se analizó por medio de análisis de regresión. Un nivel de probabilidad menor de 5% bimarginal se consideró como significativo. El análisis se realizó utilizando los programas SPSS versión 21.

Respecto al modelo farmacocinético-farmacodinámico: La profundidad de la sedación es una variable categórica ordinal que puede tomar valores de puntuación de sedación (SS) de 1 a 5. La probabilidad de que la puntuación de sedación para un individuo en particular en la concentración [C] de sevoflurano sea igual o mayor que una puntuación de sedación determinada:

$P$  (sedación  $\geq$  SS) viene dado por el siguiente modelo:

$$P(\text{sedación} \geq SS) = \frac{FE_{SEVO}^n}{FE_{SEVO}^n + FE_{SEVO}^{50}}$$

Donde  $P$  (sedación  $\geq$  SS) es la probabilidad de que el puntaje de sedación sea igual o mayor a N (0,1,2,3,4,5),  $FE_{SEVO}$  es la fracción espirada de sevoflurano, y  $FE_{SEVO}^{50}$  es la fracción espirada de sevoflurano a la cual la probabilidad de sedación, igual o mayor a N es un 50%, y  $n$  es el coeficiente que determina la inclinación de la relación concentración de efecto.

Se investigaron las diferentes covariables y su relación con la dosis en infusión de sevoflurano por medio de un modelo de regresión lineal multivariado.

## G. TAMAÑO DE MUESTRA

Nuestro tamaño de muestra se basó en la precisión de la estimación de la  $FE_{50}$ , el parámetro más relevante de la relación FC-FD. De acuerdo con un análisis preliminar se obtuvo una  $CE_{50}$  de 0.6 vol% con una desviación estándar de 0.3 vol%. Así para estimar la  $FE_{50}$  con un IC de 95% y un margen de error de 0.1 vol%:

$$N = \frac{(1.96^2)(0.3^2)}{(0.1)^2}$$

Requiriéndose aproximadamente 35 pacientes.

## 10. RESULTADOS

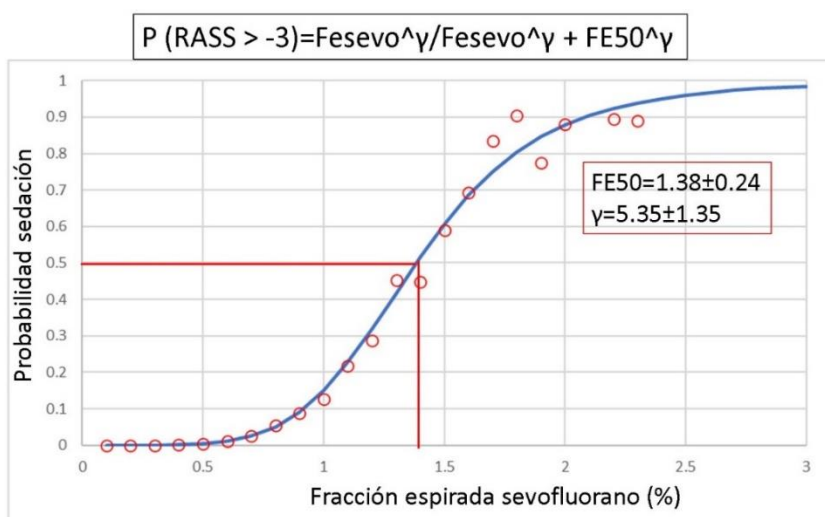
Se analizaron 163 pares de determinaciones de concentraciones espiradas de sevoflurano y escalas de sedación RASS en 21 pacientes, el 100% con neumonía por el virus SARS-Cov-2 y SIRA ingresados a la unidad de cuidados intensivos respiratorios del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Las características demográficas y clínicas de los pacientes se muestran en la [tabla 4](#). La edad fue de  $46.7 \pm 10.3$ , el IMC de  $30.5 \pm 6.9$  y el 71% fueron hombres. La escala de SOFA al ingreso fue de  $6 \pm 2$  y el 23% ingresó con un SIRA severo en base a la definición de Berlín. El 61% de los pacientes presentaban una comorbilidad, siendo la más frecuente la hipertensión arterial sistémica con un 43% de los pacientes. El 100% de los pacientes tenían como parte de su esquema de sedación una infusión de Fentanilo, 33% tenían, además, una infusión de midazolam. El promedio de estancia en la unidad de cuidados intensivos fue de  $27 \pm 12.8$  días; con un promedio de días bajo ventilación mecánica invasiva de  $22.9 \pm 9.7$  días y  $4.1 \pm 2.6$  días de sedación con sevoflurano. Del total de 21 pacientes, únicamente fallecieron 2, lo que resulta en una mortalidad del 9.5% de la población estudiada.

<b>Tabla 4. Características de la población de estudio.</b>	
	n=21
Femenino	6 (28.5%)
Masculino	15 (71.4%)
Edad	46.7 ( $\pm 10.3$ )
Peso	88.0 ( $\pm 21.0$ )
Talla	167.6 ( $\pm 10.0$ )
IMC	30.53 ( $\pm 6.9$ )
<b>Comorbilidades:</b>	13 (61.9%)
Diabetes tipo 2	3 (14.2%)
Hipertensión arterial	9 (42.8%)
Esteatosis hepática	1 (4.7%)
Asma	3 (14.2%)
SOFA	6 ( $\pm 2$ )
<b>Laboratorios:</b>	
Hemoglobina	12.2 ( $\pm 2.6$ )
Leucocitos	11.5 ( $\pm 3.3$ )
Linfocitos	0.9 ( $\pm 0.56$ )
Plaquetas	297 ( $\pm 121.4$ )
Dímero D	2.4 ( $\pm 2.9$ )
PCR	15.4 ( $\pm 8.9$ )
AST	67.9 ( $\pm 47.4$ )
ALT	76.9 ( $\pm 58.1$ )
Creatinina	1.07 ( $\pm 0.38$ )
<b>Signos Vitales</b>	
FC	91.4 ( $\pm 21.5$ )
TAM	71.6 ( $\pm 9.8$ )

Norepinefrina	0.07 (±0.09)
<b>Ventilación:</b>	
SIRA severo	5 (23%)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	119.72 (±38.1)
PEEP	8.8 (±2.8)
<b>Sedación:</b>	
Midazolam	7 (33%)
Fentanilo	21 (100%)
<b>Evolución:</b>	
Días de estancia en UCI	27.2 (±12.8)
Días administración sevoflurano	4.1 (±2.6)
Días VMI	22.9 (±9.7)
Mortalidad	2 (9.5%)
<small>AST: aspartato aminotransferasa. ALT: alanino aminotransferasa FC: frecuencia cardiaca. FIO2: fracción inspirada de oxígeno. PaO2: Presión parcial arterial de oxígeno. PEEP presión positiva al final de la espiración. PCR: proteína C reactiva. SIRA: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. TAM: tensión arterial media. UCI: unidad de cuidados intensivos. VMI: ventilación mecánica invasiva.</small>	

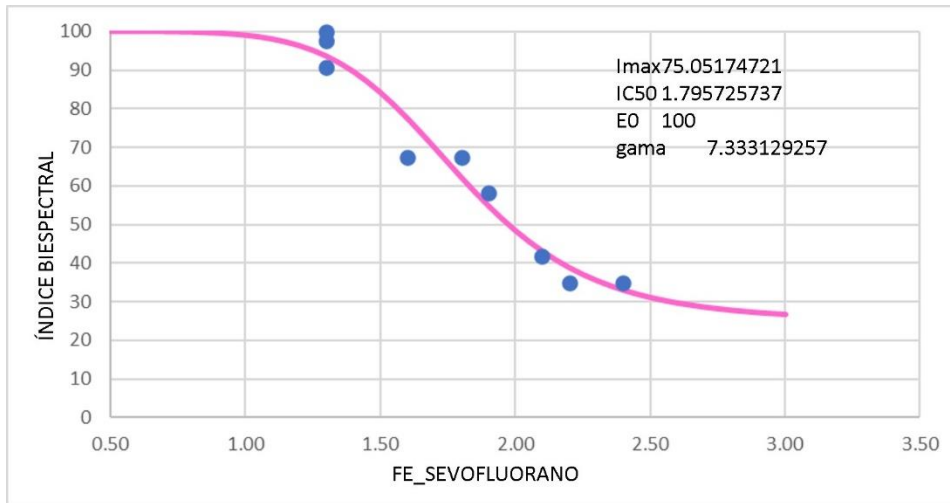
El modelo FC-FD que se muestra en la [figura 1](#), resulta de la ecuación 1:  $P(RASS > -3) = \frac{FE_{SEVO}^{\gamma}}{FE_{SEVO}^{\gamma} + FE_{50}^{\gamma}}$ . Este modelo relaciona la probabilidad de sedación profunda (RASS >-3) con la fracción espirada de sevoflurano (FE<sub>SEVO</sub>). La relación se ajustó bien a un modelo sigmoideal (ecuación 1). La FE<sub>SEVO</sub><sup>50</sup> fue de 1.38%±0.38% y un valor (γ) de 5.35±1.35. Así, una concentración espirada de sevoflurano de 1.38% es requerida para obtener sedación profunda en el 50% de esta población de pacientes. El parámetro (γ) modela la pendiente de la relación FE<sub>sevo</sub> y la probabilidad de sedación; a este se le denomina coeficiente de Hill.

**Figura 1.**

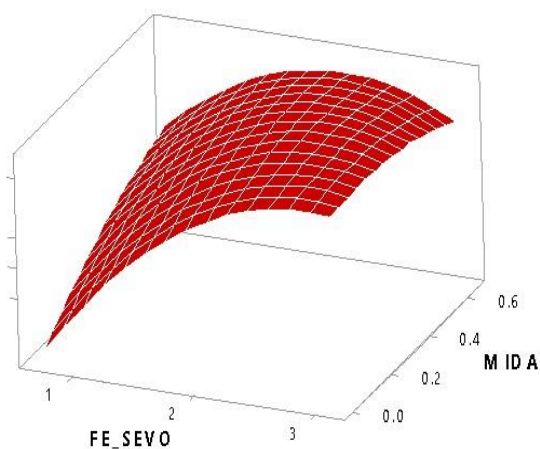


En la [figura 2](#), se muestra el modelo FC-FD de la relación de la  $FE_{SEVO}$  y su efecto electroencefalográfico monitorizado por medio del BIS, el cual es un indicador del grado de depresión de esta actividad. Los datos provienen de 3 pacientes que requirieron monitoreo con BIS para control de la sedación. Los datos se ajustaron a un modelo de inhibición de efecto máximo. La  $IC_{50}$  fue de 1.79, con un efecto máximo de 75% el cual representa el grado de disminución del BIS con respecto a su valor basal. Y un valor de parámetro ( $\gamma$ ) de 7.3.

**Figura 2.**



La interacción entre la  $FE_{SEVO}$  y la dosis de midazolam para sedación se analizó con un modelo de interacción de superficie de respuesta ([figura 3](#)). Este modelo predice la combinación óptima de ambos anestésicos para alcanzar un estado de sedación profunda con una alta probabilidad. La [tabla 5](#) muestra los resultados del análisis en el cual se demuestra que una combinación de un componente lineal y cuadrático explican la interacción (ecuación 2:  $P(RASS > -3) = -1.5953 + 1.8111 (FE_{SEVO}) + 2.497 (MIDA) - 0.3119 (FE_{SEVO}^2) - 1.062 (MIDA^2) - 0.6955 (FE_{SEVO} \times MIDA)$ )



**Figura 3. Modelo de interacción de respuesta de superficie.**

### MODELO DE REGRESIÓN. RESPUESTA DE SUPERFICIE

Coeficientes Codificados				
Term	Coef	SE Coef	T-Value	P-Value
Constant	0.9896	0.0122	80.97	0.000
FE_SEVO	0.4799	0.0296	16.21	0.000
MIDA	0.1575	0.0182	8.63	0.000
FE_SEVO*FE_SEVO	-0.4491	0.0247	-18.17	0.000
MIDA*MIDA	-0.1122	0.0254	-4.42	0.000
FE_SEVO*MIDA	-0.2712	0.0326	-8.33	0.000

**Tabla 5. Modelo de regresión. Respuesta de superficie.**

Un análisis de regresión lineal multivariado se utilizó para modelar la relación entre la dosis de infusión de sevoflurano en mililitros y las variables independientes, que resultaron significativas: edad, peso, SOFA, CAM, FE<sub>SEVO</sub>, dosis de midazolam, dosis de Fentanilo. Se ajustaron dos modelos, uno que considera entre las variables independientes la FE<sub>SEVO</sub> (dado por la ecuación 3:  $Dosis\ SEVO = -23.60 + 0.1746(peso\ kg) + 0.420(SOFA) + 8.621(FE_{SEVO}) - 9.09(MIDA) + 0.886(FENTA)$ ), y otro que considera la CAM (ecuación 4:  $Dosis\ SEVO = -20.21 + 0.1532(peso\ kg) + 0.372(SOFA) + 15.631(CAM) - 13.09(MIDA) + 0.966(FENTA)$ ). Ambos modelos fueron significativos. En la [tabla 6](#) se muestran los resultados del análisis; la FE<sub>SEVO</sub>, SOFA, la dosis de midazolam y fentanilo mostraron una relación significativa con la dosis de infusión de sevoflurano con un coeficiente de determinación de 24%.

Análisis de regresión				
Coeficientes				
Term	Coef SE	Coef	T-Value	P-Value
Constant	-20.21	2.23	-9.08	0.000
PESO	0.1532	0.0150	10.22	0.000
SOFA	0.372	0.151	2.47	0.015
<b>CAM</b>	15.631	0.998	15.67	0.000
MIDA	-13.09	2.02	-6.48	0.000
FENTA	0.966	0.273	3.54	0.001
Constant	-23.60	2.88	-8.18	0.000
PESO	0.1746	0.0180	9.68	0.000
SOFA	0.420	0.174	2.41	0.017
<b>FE<sub>SEVO</sub></b>	8.621	0.716	12.04	0.000
MIDA	-9.09	2.34	-3.88	0.000
FENTA	0.886	0.315	2.81	0.006

**Tabla 6. Análisis de regresión lineal multivariado**

Se realizó, además, el efecto de la FE<sub>SEVO</sub> sobre la presión arterial media (PAM). Para este propósito se utilizó un modelo de inhibición máxima, en donde la máxima caída de la PAM fue de 15 mmHg

con una concentración inhibitoria 50 de 1.5% y un valor ( $\gamma$ ) de 0.321 (figura 4). Este resultado deberá tomarse con cautela, ya que no se logró estimar adecuadamente el IC 95 debido al tamaño de nuestra muestra (tabla 7).

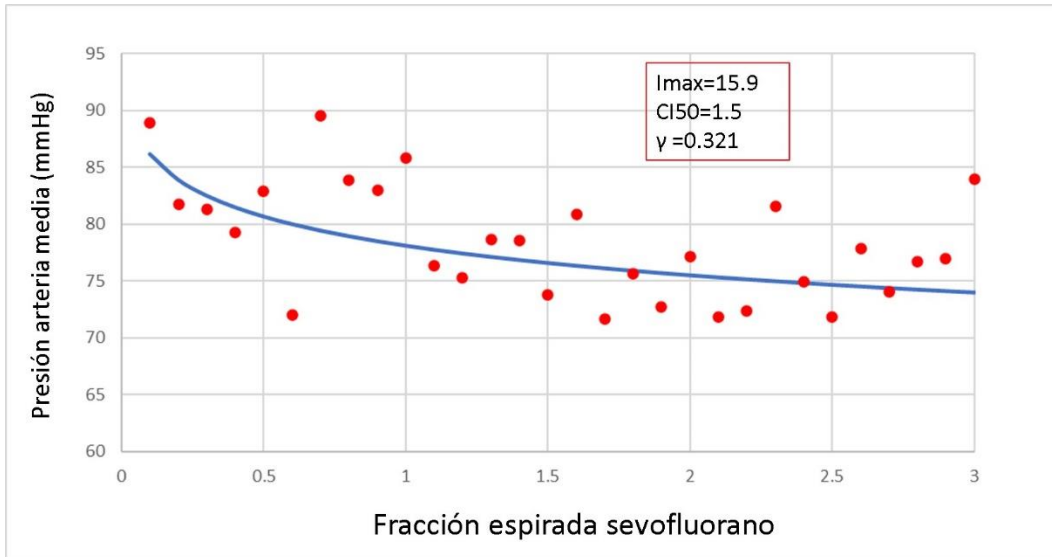


Figura 4.

Term	Coef	SE Coef	T-Value	P-Value	VIF
Constant	91.58	2.80	32.65	0.000	
SOFA	-1.029	0.249	-4.14	0.000	1.04
FE_SEVO	-2.630	0.982	-2.68	0.008	1.01
FENTA	-1.048	0.392	-2.68	0.008	1.04
NOREPI	-32.07	7.30	-4.39	0.000	1.02

Tabla 7. Análisis de regresión. PAM.

## 11. DISCUSIÓN

En este estudio se modeló la relación farmacocinética-farmacodinámica de la concentración de sevoflurano y la probabilidad de sedación profunda en una población de pacientes con neumonía severa por SARS-Cov-2 y SIRA. El modelo predice que una concentración espirada de sevoflurano de 1.38% es requerida para obtener sedación profunda en el 50% de los pacientes de esta población. Asimismo, se describió la relación de la fracción espirada de sevoflurano y su efecto en la actividad electroencefalográfica medida por el BIS, por medio de un modelo de inhibición de efecto máximo. Este modelo predice una reducción del 75% de la actividad electroencefalográfica basal con una concentración de 1.79% en el 50% de la población estudiada. El valor de ( $\gamma$ ) de 7.3 refleja la sensibilidad de la actividad cerebral ante los cambios en la concentración de sevoflurano. Así, pequeños cambios en las concentraciones de sevoflurano conducen a cambios rápidos e intensos en la profundidad anestésica. Debido a que un alto porcentaje de los pacientes se encontraban recibiendo fentanilo y midazolam, se analizaron las interacciones, sevoflurano, fentanilo, midazolam por medio de un modelo de interacción de superficie de respuesta, el cual predice la combinación óptima de ambos anestésicos para alcanzar con alta probabilidad el estado de sedación profunda. También se describió la dosis de sevoflurano en mililitros en función de covariables relevantes por medio de un análisis multivariado, información importante para el clínico. Finalmente, se analizó también la relación de la PAM con respecto a  $FE_{SEVO}$  y se construyó un modelo multivariado que integra las variables importantes que afectan la disminución de la PAM. Estos modelos pueden aportar información importante al clínico para hacer predicciones y toma de decisiones.

Con los resultados obtenidos se confirman las hipótesis establecidas. La primera: si existe una relación entre las concentraciones espiradas de sevoflurano y los niveles de sedación; se logró modelar adecuadamente la probabilidad del efecto ( $RASS > -3$ ). Respecto a la segunda, la edad, el IMC, la escala SOFA son covariables que contribuyeron significativamente en la explicación de la variable dependiente, en la relación de dosis de sevoflurano y su efecto; pero, el volumen minuto no contribuyó de manera significativa para explicar la variabilidad en los requerimientos de dosis para obtener un nivel de sedación profunda.

Un estudio muy similar realizado por Blanchard et al., en el 2020, en el cual se describió la monitorización de los niveles de sedación en los pacientes en la UCI, y su correlación con la escala RASS y la CAM, en 30 pacientes, sus resultados mostraron que la sedación profunda en el 90% de los pacientes se alcanzaba con una CAM de 0.4 o una  $FE_{SEVO}$  de 0.7%; y en el 95% de los pacientes con una CAM de 0.5 y una  $FE_{SEVO}$  de 0.8%. Nuestros resultados difieren de manera importante a los reportados por Blanchard, ya que para el mismo nivel de sedación nuestros pacientes requirieron una  $FE_{SEVO}$  de 1.79% o un CAM de 0.89 en el 50% de los pacientes y una  $FE_{SEVO}$  de 1.98% y un CAM de 0.99 para el 95% de los pacientes. Estas diferencias pueden estar relacionadas a varios

factores: 1. Un 63% de sus pacientes fueron quirúrgicos y 37% no quirúrgicos, mientras que ninguno de nuestros pacientes fue quirúrgico; 2. La mediana de la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fue de 255 [205-344], por lo que prácticamente el 100% de sus pacientes cursaron con un SIRA leve, mientras que en nuestra población 37% presentaron SIRA severo y el resto SIRA moderado. Esta diferencia en la severidad del daño pulmonar puede influir de manera importante en los requerimientos de sevoflurano debido a las alteraciones en la relación ventilación perfusión (3, 36). La mediana (IQ) del IMC fue de 26.7 [22.5-30] mientras que la media para nuestros pacientes fue de 30.5. Un mayor contenido de tejido adiposo aumenta los requerimientos del agente anestésico (36); y finalmente 4. La mediana de días de ventilación mecánica fue de 5 [1-22], mientras que la media en nuestros pacientes fue de 23 días, lo que implica mayor gravedad y exposición a drogas con potencial de efectos sobre sistema nervioso. En resumen, los resultados obtenidos por Blanchard no son extrapolables a nuestra población de pacientes. Hasta donde tenemos nosotros información no hay otro estudio en una población con SIRA severo o moderado que haya modelado la a relación concentración-efecto de sevoflurano.

Respecto a las implicaciones y/o relevancia clínica que tiene este estudio. Como ya se comentó ampliamente, los pacientes con SIRA requieren un estado de sedación profunda para lograr una ventilación óptima con adecuada tolerancia y sincronía a esta por parte del paciente, además de bloqueo neuromuscular. Durante la pandemia por COVID 19, en el año 2021, el mundo sufrió de una escasez crítica de sedantes intravenosos, por lo cual, las unidades intensivas de diferentes partes del mundo, México incluido, se vieron en la necesidad de usar otros métodos/fármacos para obtener este grado de sedación ya comentado. En el caso de la UCI del INER, se empezaron a utilizar los anestésicos inhalados para sedaciones prolongadas, esto a través del ya mencionado minivaporizador AnaConDa. Posterior a la revisión de la literatura respecto a su uso, dosificación y monitorización, dada a las diferencias demográficas de la población mexicana, se presentó la necesidad de crear un modelo FC y FD de este anestésico volátil, para lograr tener una gráfica guía que orientara al personal médico al uso del sevoflurano, es decir, que concentraciones de sevoflurano (medidas por CAM y/o FE<sub>SEVO</sub>) se requieren para alcanzar con mayor probabilidad una sedación profunda.

El titular la FE<sub>SEVO</sub> alrededor de 1.38%, garantiza una sedación profunda en la mitad de los pacientes. El sevoflurano permite una sedación rápida y profunda que se puede iniciar de manera inmediata en los pacientes con VMI. Posterior al inicio de la infusión inicial, la dosis del sevoflurano se deberá titular de acuerdo con las necesidades de cada paciente, y con este modelo FC-FD se puede tener una guía bastante prometedora de su dosificación.

Este modelo FC y FD se creó como un primer paso para poder comprender más profundamente la dosificación y sus efectos en cuanto a sedación en los pacientes estudiados, con el fin de poder considerar el sevoflurano como un agente sedante de primera línea en pacientes seleccionados. Ya



teniendo estos resultados con información valiosa, se podrán desarrollar más protocolos con el agente en cuestión para poder definir o cumplir otro tipo de objetivos de investigación.

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, la poca cantidad de pacientes reclutados, al menos en este primer reporte no se logró alcanzar la “n” sugerida por los investigadores, esto por cuestiones de disponibilidad del fármaco, monitores o minivaporizadores. Realizar nuevamente el modelaje FC-FD del sevoflurano con mayor cantidad de paciente puede resultar en un modelo mucho más robusto con resultados más precisos en cuanto a dosificación. Otra limitante fue que, por cuestiones de recursos, no se contó con monitores suficientes para la medición del BIS, por lo que el modelo con respecto a este parámetro solo cuenta con 3 pacientes; a pesar de ello, se ve prometedor, tanto el modelo, como el considerar este una herramienta de monitorización de sedación en los pacientes con bloqueo neuromuscular.

## 12. CONCLUSIONES

Se logró realizar un modelo FC-FD del sevoflurano en pacientes con SIRA, lo que se puede considerar como un parteaguas para ampliar este campo de investigación de los agentes anestésicos inhalados. Es necesario completar este estudio con una "n" más grande para que así, en un mediano plazo se puedan validar los resultados obtenidos.

Se deberá, asimismo, corroborar el sesgo y la precisión de los resultados ya en el campo clínico, para poder posteriormente desarrollar herramientas como: tablas de dosificación estandarizada para peso y sexo. Una tabla donde se tengan las CAM y  $FE_{SEVO}$  que se requieren según SOFA, peso, dosis de sedantes IV y dosis de Fentanilo. Esto con el fin de facilitar su uso y entendimiento clínico. O también desarrollar a largo plazo una calculadora de dosis.

Como con toda droga en uso clínico es fundamental conocer su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico para poder establecer esquemas de dosificación racionales y seguros, especialmente en poblaciones de alto riesgo con compromiso multiorgánico. La introducción de sevoflurano como otra herramienta disponible para la sedación en nuestros pacientes críticamente enfermos con daño pulmonar severo requiere más estudio para poder establecer su potencial en términos clínicos de seguridad y eficacia y económicos. Nuestro estudio con una pieza de información que puede servir para este propósito.

Con todo lo obtenido y comentado en este estudio, se pretende, paso a paso, que el sevoflurano sea considerado una opción de sedación en los pacientes con SIRA en las unidades de cuidados intensivos de México; por ende, que aumente su conocimiento de uso, dosificación, efectos, beneficios, precauciones, en todo el personal médico, de enfermería, inhalo terapistas que laboran en las UCI. Y más adelante lograr diseñar algoritmos de sedación en donde el uso de anestésico inhalados sea considerado.

### **13. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Esta investigación se consideró con riesgo mínimo ya que hay estudios que confirman la seguridad de sevoflurano inhalado para sedación en pacientes críticamente enfermos.

Se siguieron los lineamientos establecidos por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Se mantendrá confidencialidad en los datos obtenidos durante el desarrollo del estudio. No se permitirá el uso o acceso a la información del protocolo por parte de terceros, a menos que sea con la autorización del Comité de Ética en Investigación en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Las hojas de recolección de datos serán resguardadas dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos. Debido a las características del estudio, se solicitó al Comité de Ética una dispensa de consentimiento informado siguiendo el formato de Helsinki.

## 14. FIGURAS

Definición de Berlín del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda	
<b>TEMPORALIDAD</b>	Aparición del cuadro clínico o de nuevos síntomas respiratorio o empeoramiento < a 1 semana
<b>IMAGEN DE TÓRAX</b>	Opacidades bilaterales no totalmente explicadas por derrames, colapso lobar/pulmonar, o nódulos
<b>ORIGEN DEL EDEMA</b>	Insuficiencia respiratoria que no es totalmente explicada por una insuficiencia cardíaca o sobrecarga de fluidos. Necesita evaluación objetiva (ecocardiografía) para excluir edema hidrostático si no existe ningún factor de riesgo presente.
<b>OXIGENACIÓN</b>	Leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ , con PEEP/CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
	Moderado: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ , con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
	Severo: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ , con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
ABREVIATURAS: CPAP: Presión positiva continua, PEEP presión positiva al final de la espiración. FiO <sub>2</sub> : fracción inspirada de oxígeno. PaO <sub>2</sub> : Presión parcial arterial de oxígeno	

**Tabla 1. Definición de Berlín del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda**

### ESCALA DE AGITACION-SEDACIÓN RICHMOND

PUNTAJE	TÉRMINO	DESCRIPCIÓN
+4	COMBATIVO	Combativo, violento
+3	MUY AGITADO	Se tracciona o se retira el equipo
+2	AGITADO	Movimientos frecuentes, lucha con el ventilador
+1	INQUIETO	Ansioso pero sin movimientos agresivos
0	ALERTA Y CALMADO	
-1	SOMNOLIENTO	Despierta con la voz. Se mantiene despierto >10 segundos
-2	SEDACIÓN LEVE	Despierta brevemente al llamado (<10 segundos)
-3	SEDACIÓN MODERADA	Movimiento o apertura ocular al llamado verbal (sin contacto visual)
-4	SEDACIÓN PROFUNDA	Sin respuesta al llamado verbal. Si hay movimientos oculares al estímulo físico
-5	SIN RESPUESTA	Sin respuesta a la voz o al estímulo físico

**Tabla 2. ESCALA DE AGITACION-SEDACIÓN RICHMOND**

Escala SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment)					
	0	1	2	3	4
<b>Respiración</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> o SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	<400 221-301	<300 142-220	<200 67-141	<100 <67
<b>Coagulación</b> Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Hígado</b> Bilirrubina(mg/dL)	<1.2	12-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
<b>Cardiovascular</b> Tensión arterial Vasopresor mcg/kg/min	PAM >70	PAM <70	Dopamina <5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina 5.1-15 o Epinefrina <0.1 o Norepinefrina-0.1	Dopamina >15 o Epinefrina >0.1 o Norepinefrina >0.1
<b>Sistema Nervioso Central</b> Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b> Creatinina (mg/dL) o Gasto urinario (mL/día)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5.0 <200
Abreviaturas: FiO <sub>2</sub> : fracción inspirada de oxígeno. PaO <sub>2</sub> : Presión parcial arterial de oxígeno, SaO <sub>2</sub> : Saturación arterial de oxígeno. PAM: presión arterial media.					

**Tabla 3. ESCALA SOFA**

## 15. REFERENCIAS

1. Barr, J., Fraser, G. L., et.al. (2013). Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*, 41(1), 263–306. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182783b72>
2. Soto, G., et.al. (2008). *Farmacocinética Tricompartimental y Farmacodinamia*. Tesis para obtener el título de anestesiología UNR
3. Long, A. C., Kross, E. K., Davydow, D. S., & Curtis, J. R. (2014). Posttraumatic stress disorder among survivors of critical illness: Creation of a conceptual model addressing identification, prevention, and management. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 40, Issue 6, pp. 820–829). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3306-8>
4. Roberts, R. J., Barletta, J. F., et.al (2009). Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: A prospective, multicenter study. *Critical Care*, 13(5). <https://doi.org/10.1186/cc8145>
5. Kim, H. Y., Lee, J. E., Kim, H. Y., & Kim, J. (2017). Volatile sedation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. In *Medicine (United States)* (Vol. 96, Issue 49). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008976>
6. Eger, E. et.al. (2005). The pharmacology of inhaled anesthetics. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*, 24(2), 89–100. <https://doi.org/10.1053/j.sane.2005.04.004>
7. Hays, S. et.al. (2022). *Inhalation anesthetic agents: Properties and delivery*. UpToDate.
8. Blanchard, F., Perbet, S., et.al. (2020). Minimal alveolar concentration for deep sedation (MAC-DS) in intensive care unit patients sedated with sevoflurane: A physiological study. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*, 39(3), 429–434. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.002>
9. Jabaudon, M., Boucher, P., et.al (2017). Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome a randomized controlled pilot study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(6), 792–800. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0686OC>
10. Jerath, A., Ferguson, N. D., & Cuthbertson, B. (2020). Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 46, Issue 8, pp. 1563–1566). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06154-8>
11. Blondonnet, R., Quinson, A., et.al. (2021). Use of volatile agents for sedation in the intensive care unit: A national survey in France. In *PLoS ONE* (Vol. 16, Issue 4 April). Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249889>
12. Farrell, R., Oomen, G., & Carey, P. (2018). A technical review of the history, development and performance of the anaesthetic conserving device “AnaConDa” for delivering volatile anaesthetic in intensive and post-operative critical care. In *Journal of Clinical Monitoring and Computing* (Vol. 32, Issue 4, pp. 595–604). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/s10877-017-0097-9>
13. Rouillet, S., Biais, M., & Sztark, F. (2010a). Absorción y distribución de los anestésicos halogenados. *EMC - Anestesia-Reanimación*, 36(4), 1–6. [https://doi.org/10.1016/s1280-4703\(10\)70429-1](https://doi.org/10.1016/s1280-4703(10)70429-1)
14. Ponsonnard, S., Cros, J., & Nathan, N. (2014). Anestésicos halogenados. *EMC - Anestesia-Reanimación*, 40(4), 1–23. [https://doi.org/10.1016/s1280-4703\(14\)68945-3](https://doi.org/10.1016/s1280-4703(14)68945-3)
15. Brioni, J. D., Varughese, S., Ahmed, R., & Bein, B. (2017). A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics. In *Journal of*

- Anesthesia* (Vol. 31, Issue 5, pp. 764–778). Springer Tokyo. <https://doi.org/10.1007/s00540-017-2375-6>
16. White, P. F. (1991). *Kinetics of anaesthetic drugs in clinical anaesthesiology*. Baillière, Tindall
  17. Misra, S., & Koshy, T. (2012). A review of the practice of sedation with inhalational anaesthetics in the intensive care unit with the AnaConDa® device. In *Indian Journal of Anaesthesia* (Vol. 56, Issue 6, pp. 518–523). <https://doi.org/10.4103/0019-5049.104565>
  18. Sackey, P. v., Martling, C. R., Granath, F., & Radell, P. J. (2004). Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Critical Care Medicine*, 32(11), 2241–2246. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000145951.76082.77>
  19. Kim, H. Y., Lee, J. E., Kim, H. Y., & Kim, J. (2017). Volatile sedation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. In *Medicine (United States)* (Vol. 96, Issue 49). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008976>
  20. Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., et.al (2012). Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 307(23), 2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
  21. Sessler, C. N., Gosnell, M. S., et.al (2002). The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(10), 1338–1344. <https://doi.org/10.1164/rccm.2107138>
  22. Rouillet, S., Biais, M., & Sztark, F. (2010). Absorción y distribución de los anestésicos halogenados. *EMC - Anestesia-Reanimación*, 36(4), 1–6. [https://doi.org/10.1016/s1280-4703\(10\)70429-1](https://doi.org/10.1016/s1280-4703(10)70429-1)
  23. Chamorro c. Et al. Monitorización de la sedación. *Med Intensiva*. 2008;32 Supl 1:45-52.
  24. Cardinal-Fernández, P., Correger, E., Villanueva, J., & Rios, F. (2016). Distrés respiratorio agudo: Del síndrome a la enfermedad. In *Medicina Intensiva* (Vol. 40, Issue 3, pp. 169–175). Ediciones Doyma, S.L. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2015.11.006>
  25. Bracco, D., & Donatelli, F. (2011). Volatile agents for ICU sedation? In *Intensive Care Medicine* (Vol. 37, Issue 6, pp. 895–897). <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2214-4>
  26. Röhm, K. D., Wolf, M. W., Schöllhorn, T., Schellhaass, A., Boldt, J., & Piper, S. N. (2008). Short-term sevoflurane sedation using the anaesthetic conserving device after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Medicine*, 34(9), 1683–1689. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1157-x>
  27. Girard, T. D., Shintani, A. K., et.al. (2007). Risk factors for post-traumatic stress disorder symptoms following critical illness requiring mechanical ventilation: A prospective cohort study. *Critical Care*, 11. <https://doi.org/10.1186/cc5708>
  28. Jackson, D. L., Proudfoot, C. W., Cann, K. F., & Walsh, T. S. (2009). The incidence of sub-optimal sedation in the ICU: A systematic review. *Critical Care*, 13(6). <https://doi.org/10.1186/cc8212>
  29. Girard, T. D., Kress, J. P., et.al (2008). Articles Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomized controlled trial. *The Lancet*. (Vol. 371).
  30. J. Caballero López et.al. (2020). *Protocolo de sedación inhalatoria en uci. Recomendaciones del grupo de trabajo de sedación, analgesia y delirium de la sociedad española de medicina intensiva, crítica y unidades coronarias (SEMICYUC)*.

31. Röhm, K. D., Mengistu, A., Boldt, J., Mayer, J., Beck, G., & Piper, S. N. (2009). Renal integrity in sevoflurane sedation in the intensive care unit with the anesthetic-conserving device: A comparison with intravenous propofol sedation. *Anesthesia and Analgesia*, 108(6), 1848–1854. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a1988b>
32. LeBlanc, J. M., Dasta, J. F., & Kane-Gill, S. L. (2006). Role of the bispectral index in sedation monitoring in the ICU. In *Annals of Pharmacotherapy* (Vol. 40, Issue 3, pp. 490–500). <https://doi.org/10.1345/aph.1E491>
33. Soukup, J., Schärff, K., Kubosch, K., Pohl, C., Bomplitz, M., & Kompardt, J. (2009). State of the art: Sedation concepts with volatile anesthetics in critically ill patients. In *Journal of Critical Care* (Vol. 24, Issue 4, pp. 535–544). <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.01.003>
34. S. Perbert et. al. (2014) A pharmacokinetic study of 48-hour sevoflurane inhalation using a disposable delivery system (AnaConDa) in ICU patients. *Minerva Anestesiologica*. Vol 80. No. 6.
35. Landoni, G., Belloni, O., Russo, G., et.al. (2022). Inhaled Sedation for Invasively Ventilated COVID-19 Patients: A Systematic Review. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 11, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm11092500>
36. Guelrud AE. Inhalation anesthesia: A fundamental guide, 2nd ed, The Macmillan Company, New York 1951

## 16. BIBLIOGRAFÍA

- Boldt, J.; Jaun, N.; Kumle, B.; Heck, M.; Mund, K. Economic considerations of the use of new anesthetics: A comparison of propofol, sevoflurane, desflurane, and isoflurane. *Anesth. Analg.* 1998, 86, 504–509, Erratum in *Anesth. Analg.* 2020, 131, e240
- Li, Y.; Chen, D.; Wang, H.; et al. Intravenous versus Volatile Anesthetic Effects on Postoperative Cognition in Elderly Patients Undergoing Laparoscopic Abdominal Surgery. *Anesthesiology* 2021, 134, 381–394.
- Zhang, Y.; Shan, G.J.; Zhang, et.al. Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults. *Br. J. Anaesth.* 2018, 121, 595–604.
- ASA/APSF Guidance for Use of Volatile Anesthetic for Sedation of ICU Patients Emergency Use for the COVID-19 Pandemic. (Modified from a protocol produced by Brian O’Gara MD MPH, Assistant Professor of Anesthesia, Beth Israel Deaconess Medical Center, Department of Anesthesia, Critical Care, and Pain Medicine, Harvard Medical School). *Am. Soc. Anesthesiol.* Available online: <https://www.asahq.org/in-the-spotlight/coronavirus-covid-19-information/purposing-anesthesia-machines-for-ventilators>
- Suter, D.; Spahn, D.R.; Blumenthal, S.; Reyes, L.; Booy, C.; Z’graggen, B.R.; Beck-Schimmer, B. The immunomodulatory effect of sevoflurane in endotoxin-injured alveolar epithelial cells. *Anesth. Analg.* 2007, 104, 638–645.
- Steurer, M.; Schläpfer, M.; Steurer, M.; Roth Z’graggen, B.; Booy, C.; Reyes, L.; Spahn, D.R.; Beck-Schimmer, B. The volatile anaesthetic sevoflurane attenuates lipopolysaccharide-induced injury in alveolar macrophages. *Clin. Exp. Immunol.* 2009, 155, 224–230.
- Martínez-Serrano, M.; Gerónimo-Pardo, et.al. Antibacterial effect of sevoflurano and isoflurane. *Rev. Esp. Quimioter.* 2017, 30, 84–89
- Landoni, G.; Pasin, L.; Cabrini, L.; Scandroglio, A.M.; Baiardo Redaelli, M.; Votta, C.D.; Bellandi, M.; Borghi, G.; Zangrillo, A. Volatile Agents in Medical and Surgical Intensive Care Units: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016, 30, 1005–1014
- Jabaudon, M.; Boucher, P.; Imhoff, E.; Chabanne, R.; Faure, J.S.; Roszyk, L.; Thibault, S.; Blondonnet, R.; Clairefond, G.; Guérin, R.; et al. Sevoflurane for Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Randomized Controlled Pilot Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017, 195, 792–800
- Kermad, A.; Speltz, J.; Danziger, G.; Mertke, T.; Bals, R.; Volk, T.; Lepper, P.M.; Meiser, A. Comparison of isoflurane and propofol sedation in critically ill COVID-19 patients-a retrospective chart review. *J. Anesth.* 2021, 35, 625–632
- Ferrière, N.; Bodenes, L.; Bailly, P.; L’Her, E. Shortage of anesthetics: Think of inhaled sedation! *J. Crit. Care* 2021, 63, 104–105
- Flinspach, A.N.; Zacharowski, K.; Ioanna, D.; Adam, E.H. Volatile Isoflurane in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients-A Case Series and Systematic Review. *Crit. Care Explor.* 2020, 2, e0256
- Eger EI 2nd, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26:756.
- Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia* 2013; 68:512.