



# Sedación con sistema AnaConDa en pacientes COVID-19 crítico y su impacto en días de ventilación mecánica

Sedation with AnaConDa system in critical COVID-19 and its impact on mechanical ventilation length

Sedação com o sistema AnaConDa em pacientes em estado crítico com COVID-19 e seu impacto nos dias de ventilação mecânica

Héctor Alejandro Ramírez García,\* Juana María Cerda Arteaga,\* Carlos Chávez Pérez,† Víctor Manuel Sánchez Nava‡

## RESUMEN

La sedación en el paciente crítico es esencial para asegurar un desenlace óptimo. El desabasto de medicamentos ha sido un reto frecuente durante la pandemia por COVID-19, repercutiendo principalmente en aquellos medicamentos empleados para la sedación y la analgesia. Esto ha llevado a buscar alternativas para la sedación intravenosa, siendo una de ellas la administración de anestésicos volátiles. La evidencia respecto a uso de sedación volátil en el paciente crítico apoya a su empleo en el síndrome de dificultad respiratoria aguda pues se ha demostrado que mejora el intercambio gaseoso, reduce el edema alveolar y la inflamación pulmonar. Asimismo, se ha reportado disminución del tiempo de destete de la ventilación mecánica posterior a la suspensión del medicamento. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, comparativo y longitudinal en una Unidad de Terapia Intensiva mediante la búsqueda intencionada en el expediente electrónico y el análisis de los datos de aquellos pacientes con diagnóstico de COVID-19 crítico que ameritaron el uso de ventilación mecánica e inicio de sedación intravenosa y volátil con sevoflurano durante el periodo comprendido desde el 01 de enero al 30 de junio de 2021. Estos datos se compararon con un grupo de pacientes seleccionados aleatoriamente que estuvieron internados en ese mismo periodo y que recibieron ventilación mecánica y sedación intravenosa exclusiva. Se analizó como desenlace primario si existía una diferencia significativa en el número de días de ventilación mecánica y como objetivos secundarios la presencia de diferencia significativa en los días de hospitalización, días de estancia en terapia intensiva, incidencia de neumonía intrahospitalaria y en la incidencia de mortalidad. Se identificaron 43 pacientes que recibieron sedación volátil e intravenosa, de los cuales 36 cumplían con las características necesarias para ser incluidos en el estudio. Los pacientes recibieron en promedio seis días de sedación con sevoflurano. Se compararon con 42 pacientes que recibieron sedación intravenosa exclusiva. En el análisis poblacional se encontró una diferencia significativa de edad en la población que recibió sedación volátil. Dentro de los desenlaces estudiados se encontró una diferencia significativa en los días de hospitalización, favoreciendo el empleo de sevoflurano. Ninguno de los otros desenlaces estudiados mostró diferencia significativa. La sedación volátil es una herramienta útil que puede ofrecer múltiples beneficios a los pacientes de terapia intensiva con necesidad de ventilación mecánica. El presente estudio demostró una disminución significativa del tiempo de estancia hospitalaria, aunque se limita por un sesgo de edad en el subgrupo de sevoflurano. Es necesario realizar estudios con muestras más grandes, aleatorizadas y con criterios estandarizados para la aplicación de la terapia con el fin de validar estos hallazgos.

**Palabras clave:** Anestésicos, inhalados, sedación, COVID-19.

## ABSTRACT

Sedation is essential for an optimal outcome in the critical care patient with mechanical ventilation. Drug shortages have been common during the COVID-19 pandemic, mainly in those medications employed for sedation and analgesia. This has led to a search for alternatives to traditional intravenous sedation, one of which is volatile sedation. Evidence around volatile sedation in the critical care patient supports its employment in ARDS. Multiple studies have shown a positive effect on the gaseous exchange, and a diminishment in both alveolar edema and lung inflammation. A significant decrease in awakening time from sedation has also been reported. We conducted a retrospective, comparative, longitudinal cohort study in a single intensive

care unit, retrieving the medical records of critical COVID-19 patients which needed mechanical ventilation, and which were administered volatile sedation alongside intravenous sedation. This group was compared to a randomly selected group of critical COVID-19 patients with mechanical ventilation which were administered exclusively intravenous sedation. The analyzed trial period comprised from January 01, to June 30, 2021. The main outcome was number of days on mechanical ventilation, with secondary outcomes of length of stay on the ICU, length of stay in the hospital, incidence of ventilation associated pneumonia and both 30-day and overall mortality. The medical records of 43 patients which received mixed sedation were identified, with 36 fulfilling the inclusion criteria. The average time of administration of sevoflurane was six days in the population studied. This group was compared to 42 patients with exclusive intravenous sedation. Baseline characteristics were similar among the two groups, except for a significant trend towards younger age in the sevoflurane group. There was a significant difference on length of stay in the hospital, with sevoflurane being associated with a shorter stay compared to exclusive intravenous sedation. None of the other analyzed outcomes showed a significant difference. Volatile sedation is a useful tool with multiple benefits for the critical care patients with a need for mechanical ventilation. The current study demonstrates a significant difference in the length of stay in the hospital, but more studies are needed with a greater sample size, randomization, and standardized criteria for the administration of the intervention to reduce the risk of bias and validate these findings.

**Keywords:** Anesthetics, inhaled, sedation, COVID-19.

## RESUMO

A sedação é essencial para um resultado ideal no paciente de cuidados intensivos com ventilação mecânica. A escassez de medicamentos tem sido um desafio frequente durante a pandemia de COVID-19, afetando principalmente os medicamentos usados para sedação e analgesia. Isso levou à busca de alternativas à sedação intravenosa, sendo uma delas a administração de anestésicos voláteis. As evidências sobre o uso de sedação volátil em pacientes críticos apoiam seu uso na síndrome do desconforto respiratório agudo, uma vez que demonstrou melhorar as trocas gasosas, reduz o edema alveolar e a inflamação pulmonar. Da mesma forma, foi relatada uma diminuição no tempo de desmame da ventilação mecânica após a descontinuação da droga. Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo, comparativo e longitudinal em unidade de terapia intensiva por meio de busca deliberada no arquivo eletrônico e análise dos dados daqueles pacientes com diagnóstico de COVID-19 crítico que necessitaram do uso de ventilação mecânica e iniciação de sedação intravenosa e volátil com sevoflurano durante o período de 1º de janeiro a 30 de junho de 2021. Esses dados foram comparados com um grupo de pacientes selecionados aleatoriamente que foram internados no mesmo período e que receberam ventilação mecânica e sedação. Analisou-se o desfecho primário se houve diferença significativa no número de dias de ventilação mecânica e como objetivos secundários a presença de diferença significativa nos dias de internação, dias de permanência em terapia intensiva, incidência de pneumonia hospitalar e na incidência da mortalidade. Foram identificados 43 pacientes que receberam sedação volátil e intravenosa, dos quais 36 preencheram as características necessárias para serem incluídos no estudo. Os pacientes receberam em média 6 dias de sedação com sevoflurano. Eles foram comparados com 42 pacientes que receberam sedação intravenosa exclusiva. Na análise populacional, foi encontrada diferença significativa de idade na população que recebeu sedação volátil. Entre os desfechos estudados, foi encontrada diferença significativa nos dias de internação, favorecendo o uso do sevoflurano. Nenhum dos outros desfechos estudados apresentou diferença significativa. A sedação volátil é uma ferramenta útil que pode oferecer múltiplos benefícios aos pacientes de terapia intensiva que necessitam de ventilação mecânica. O presente estudo demonstrou uma diminuição significativa no tempo de internação, mais se limitada por um viés de idade no subgrupo sevoflurano. É necessário realizar estudos com amostras maiores, aleatórias e com critérios padronizados para a aplicação da terapia para validar esses achados.

**Palavras-chave:** Anestésicos, inalatórios, sedação, COVID-19.

\* Hospital Metropolitano de la Secretaría de Salud de Nuevo León.

† Hospital San José TEC Monterrey.

Recibido: 19/10/2021. Aceptado: 26/10/2021.

**Citar como:** Ramírez GHA, Cerda AJM, Chávez PC, Sánchez NVM. Sedación con sistema AnaConDa en pacientes COVID-19 crítico y su impacto en días de ventilación mecánica. Med Crit. 2022;36(3):138-141. <https://dx.doi.org/10.35366/105378>

## INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 complicó en múltiples aspectos el dar una atención adecuada al paciente crítico con necesidades de ventilación mecánica. Uno de los aspectos más importantes es el desabasto a nivel global de medicamentos relacionados a la sedación y la analgesia.<sup>1</sup> Los sedantes se administran frecuentemente en pacientes con enfermedad crítica para disminuir la ansiedad, el estrés y el impacto de recibir ventilación mecánica, de esta forma previniendo lesiones relacionadas a la agitación.<sup>2</sup> La sedación subóptima en los pacientes intubados se asocia a una multitud de efectos adversos, aumento del costo por cada internamiento y un aumento de la morbilidad y la mortalidad.<sup>3</sup>

Una de las alternativas que ha surgido en la actualidad es el empleo de anestésicos volátiles, que previamente se encontraba reservada al quirófano debido a una multitud de problemas técnicos. El empleo de los reflectores anestésicos ha simplificado considerablemente la administración de manera segura y confiable de los anestésicos volátiles, principalmente sevoflurano e isoflurano.<sup>4</sup>

Los anestésicos volátiles tienen múltiples ventajas sobre los medicamentos intravenosos, contándose entre ellas una farmacocinética favorable, su eliminación rápida mediante exhalación pulmonar, metabolismo hepático limitado y sin acumulación en el organismo.<sup>3</sup> Sin embargo, estas opciones cuentan con evidencia limitada en pacientes en la terapia intensiva,<sup>5</sup> con una mención única y breve dentro de las guías de sedación y analgesia relacionadas a su empleo como adyuvantes dentro de procedimientos.<sup>2</sup> Otras limitantes han sido la falta de familiaridad con estos agentes por parte de la mayoría de los médicos intensivistas, agitación al emerger de la sedación, náusea y vómito postoperatorio y nefrotoxicidad por parte de fluoruro no orgánico.<sup>3</sup>

El objetivo principal del estudio actual será valorar si existen diferencias significativas en los días de ventilación mecánica cuando se compara un grupo de pacientes que recibieron sedación volátil mezclada con sedación intravenosa a un grupo de pacientes con sedación intravenosa exclusiva. Se evaluarán como desenlaces secundarios los días de estancia hospitalaria y en la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA), la incidencia de mortalidad tanto a 30 días como global y la incidencia de eventos adversos en la forma de neumonía asociada a la ventilación mecánica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda intencionada del expediente electrónico de pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva entre el 01 de enero al 30 de junio de 2021, mayores de 18 años, con un diagnóstico de

COVID-19 confirmado, clasificados en un grado de severidad crítico de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que tenían requerimiento de ventilación mecánica. De estos se seleccionaron a los pacientes que tuvieron administración de sevoflurano en conjunto con sedación intravenosa iniciada durante las primeras 72 horas de estancia en la unidad de terapia intensiva por al menos 24 horas. El criterio para el inicio de sevoflurano fue de acuerdo con el médico tratante del paciente. Los criterios para la exclusión de un paciente del estudio incluyeron antecedentes de eventos adversos significativos ante medicamentos, como lo sería la hipertermia maligna o el síndrome de infusión de propofol, evidencia de hipertensión intracraneal, embarazo, indicación de medicamentos que interfirieran con la administración de sevoflurano, ventilación de un solo pulmón, presencia de fistula broncopleurales o ausencia de datos en expediente clínico.

Una vez identificado el grupo de intervención, se realizó una selección aleatorizada de pacientes con COVID-19 crítico ingresados durante el mismo periodo de tiempo a los que se les hubiera administrado sedación intravenosa exclusivamente de acuerdo con el protocolo hospitalario estándar, con un tamaño muestral similar al identificado con administración de sedación intravenosa y volátil. Se procedió a registrar en ambos grupos la edad, el sexo, APACHE II, días de ventilación mecánica, mortalidad a 30 días, mortalidad hospitalaria global, días de estancia hospitalaria, días de estancia en UCIA y neumonía asociada a ventilación mecánica.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos por medio de frecuencias y porcentajes para variables categóricas, y de mediana y rango intercuartil para las variables continuas. Esto último se realizó de esta forma debido a que se identificó una distribución no paramétrica de las variables después de su análisis por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se comparó el sexo, incidencia de neumonía asociada a ventilador y la mortalidad intrahospitalaria global y a 30 días por medio de pruebas de  $\chi^2$  de Pearson. Para la comparación de la edad, puntaje APACHE II, días de estancia hospitalaria y de ventilación mecánica, se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis de

**Tabla 1:** Características basales de los pacientes.

Variable	Sevoflurano		p
	Sí (%)	No (%)	
N = 78	36	42	–
Edad	49 [43-56]	55 [46.7-60]	0.025
Sexo (%)			0.175
Hombre	26 (72.2)	25 (59.5)	
Mujer	10 (27.8)	17 (40.5)	
Score APACHE II	13.5 [9-15]	11.5 [10-17]	0.821

APACHE = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*.

**Tabla 2:** Días de estancia hospitalaria y de ventilación mecánica e incidencia de neumonía asociada a ventilador.

Variable	Sevoflurano		p
	Sí (%)	No (%)	
N = 78	36	42	–
Días de estancia global	16 [10.2-27]	23 [15-34.5]	0.029
Días de estancia en UCIA	13 [10-25.7]	19 [14-27]	0.107
Días de ventilación mecánica	14 [10-19.7]	15 [10.7-20]	0.41
Neumonía asociada a ventilador (%)	–	–	0.136
Sí	18 (50)	28 (66.7)	
No	18 (50)	14 (33.3)	

UCIA = Unidad de Cuidados Intensivos para Adultos.

supervivencia por medio de curvas de Kaplan-Meier. La comparación de la mediana de supervivencia fue realizada por medio de la prueba de Log-Rank. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 78 pacientes, de los cuales 36 (46.1%) pertenecieron al grupo de sevoflurano y 42 (53.9%) al grupo control. No encontramos diferencias en la proporción de pacientes masculinos y femeninos entre grupos ( $p = 0.175$ ). Se observó que la mediana de edad de los pacientes del grupo de sevoflurano fue menor (49 vs 55 años,  $p = 0.025$ ). La mediana del puntaje APACHE II fue similar entre grupos (13.5 vs 11.5 puntos,  $p = 0.821$ ) (Tabla 1).

La mediana de días con sevoflurano en los pacientes que lo recibieron fue de 6 (3.2-8.0). Los pacientes con sevoflurano tuvieron una mediana de estancia menor que los pacientes sin sevoflurano (16 vs 23 días,  $p = 0.029$ ); sin embargo, no encontramos diferencias en la mediana de días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (13 vs 19 días,  $p = 0.107$ ) ni en la mediana de días de ventilación mecánica (14 vs 15 días,  $p = 0.41$ ). La incidencia de neumonía asociada a ventilación fue similar entre los grupos (50 vs 66.7%,  $p = 0.136$ ) (Tabla 2).

La incidencia de muerte a 30 días fue similar entre grupos (77.8 vs 66.7%,  $p = 0.277$ ). Se encontró que la incidencia de mortalidad global fue también similar (80.6 vs 78.6%,  $p = 0.829$ ) (Tabla 3).

La mediana de supervivencia en pacientes con sevoflurano fue 16 (IC 95%, 13-18.9) días, mientras que en grupo sin sevoflurano fue de 25 (IC 95%, 16.3-33.6) días; sin embargo, no fueron estadísticamente diferentes ( $p = 0.124$ , Figura 1). La supervivencia a 15 días entre pacientes con y sin sevoflurano fue de 58.3 y 70.6%, respectivamente. La supervivencia a 30 días entre pacientes con y sin sevoflurano fue de 29.8 y 36.2%, respectivamente.

## DISCUSIÓN

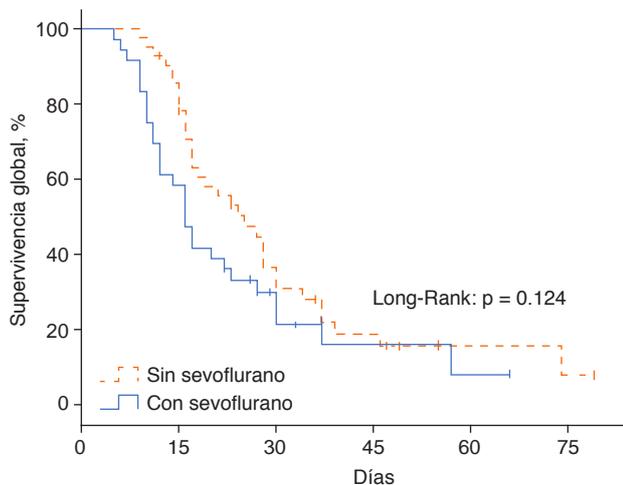
De acuerdo con el plan de análisis establecido previamente, se examinaron las características de los grupos de los casos que recibieron sedación intravenosa junto con sevoflurano y se compararon contra los que recibieron sedación intravenosa tradicional. Dentro del análisis de grupo se observó la presencia de una diferencia significativa en el rango de edad de los pacientes seleccionados para el empleo de la sedación inhalada pese a realizarse una estratificación por APACHE II para intentar disminuir el sesgo muestral. Esto puede ser secundario a la naturaleza de la intervención, ya que no fue realizado como parte de un protocolo de investigación, sino de manera no aleatorizada por los médicos encargados del cuidado del paciente de acuerdo con criterios individuales no blindados y no a un criterio estandarizado. La severidad de la enfermedad y el resto de las características de la población estudiada no tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los dos subgrupos. El subgrupo de sevoflurano presentó una media de administración de seis días.

Al momento del análisis de los datos respecto al objetivo principal del estudio, no se encontró una diferencia significativa en los días de ventilación mecánica entre los grupos estudiados. Asimismo, no se encontró una diferencia significativa en los días de estancia en terapia intensiva o de eventos adversos, en este rubro representado por neumonía asociada a la ventilación mecánica. Se vio una diferencia significativa en los días de estancia global, con una menor estancia en los casos con administración de sevoflurano cuando se compararon contra los que presentaron sedación intravenosa exclusiva. Se realizó también un análisis secundario de la mortalidad de los pacientes, sin diferencias significativas en la supervivencia global o dentro de los primeros 30 días. Aun cuando la mediana de supervivencia fue numéricamente mayor en el grupo de anestesia intravenosa tradicional, esto no presentó significancia estadística.

Dentro de las implicaciones del estudio actual cabe destacar los aspectos de seguridad y económicos de

**Tabla 3:** Comparación de mortalidad hospitalaria.

Variable	Sevoflurano		p
	Sí (%)	No (%)	
N = 78	36	42	–
Muerte a 30 días (%)	–	–	0.277
Sí	28 (77.8)	28 (66.7)	
No	8 (22.2)	14 (33.3)	
Muerte durante estancia hospitalaria	–	–	0.829
Sí	29 (80.6)	33 (78.6)	
No	7 (19.4)	9 (21.4)	



**Figura 1:** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global entre pacientes con y sin sevoflurano.

la sedación volátil. El tiempo de administración del sevoflurano en este estudio fue superior a la mayoría de las investigaciones realizadas hasta este momento, sin que esto impactara de manera significativa en la mortalidad del grupo estudiado o en la incidencia de eventos adversos. Asimismo, la presencia de una diferencia significativa en los días de estancia hospitalaria es importante, ya que implicaría una disminución significativa de los costos asociados a la hospitalización en los pacientes críticos.

El presente estudio presenta múltiples limitaciones en su diseño. El ser retrospectivo y limitado a un solo centro favorece el sesgo de la muestra. Además la aplicación no aleatorizada de la intervención y la ausencia de criterios estandarizados para la aplicación de ésta en la población de pacientes de terapia intensiva del hospital dificultan la obtención de una muestra confiable.

## CONCLUSIONES

Durante el presente estudio se demostró que no existe una diferencia significativa en los días de ventilación mecánica cuando se comparan los pacientes con COVID-19 crítico y ventilación mecánica que recibieron sedación con sevoflurano cuando se comparan contra los casos que recibieron sedación intravenosa tradicional exclusiva. Además no presentaron diferencias significativas en ninguno de los objetivos secundarios

establecidos más que en la estancia hospitalaria, donde se observó una diferencia de siete días (16 vs 23). Sin embargo, se debe cuestionar el alcance de este resultado debido al pequeño tamaño muestral y al sesgo inherente a la falta de aleatorización en la selección de pacientes candidatos a AnaConDa

La media de administración de sevoflurano fue de seis días, una cifra mayor que la establecida en el resto de los estudios como el promedio de administración del medicamento, sin diferencia significativa en la mortalidad. Es necesario realizar estudios adicionales enfocados al respecto para poder confirmar la seguridad y dosificación en pacientes no quirúrgicos.

Los pacientes con COVID-19 crítico y con necesidad de ventilación mecánica continúan siendo un reto para el manejo de la sedación, más el sevoflurano promete ser una herramienta útil y segura en los estudios descritos hasta el momento. Sería beneficioso realizar análisis multicéntricos, así como estudios aleatorizados con criterios estandarizados para asegurar un nivel de evidencia adecuado que aclare el papel de esta nueva modalidad de sedación.

## REFERENCIAS

1. Jerath A, Ferguson N, Cuthbertson B. Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1563-1566.
2. Devlin J, Skrobik Y, Gélinas C, Needham D, Slooter A, Pandharipande P, 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;46(9):e825-e873.
3. Kim H, Lee J, Kim H, Kim J. Volatile sedation in the Intensive Care Unit. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e8976.
4. Meiser A. *Inhaled sedation in the intensive care unit.* Springer; 2019.
5. Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, Chabanne R, Faure J, Roszyk L, et al. Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome. a randomized controlled pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(6):792-800.

**Financiamiento:** Este proyecto no recibió apoyo monetario o en especie de ninguna institución, empresa o persona.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

*Correspondencia:*

**Héctor Alejandro Ramírez García**

**E-mail:** healraga@gmail.com