



# Documento de posicionamiento: uso de sedación inhalada en el paciente críticamente enfermo

Positioning document: use of inhaled sedation in the critically ill patient

Documento de posicionamento: uso de sedação inalada no paciente em estado crítico

Raúl Carrillo-Esper,<sup>1</sup> Ana Alicia Velarde Pineda,<sup>2</sup> Adriana Denisse Zepeda Mendoza,<sup>3</sup> Alfredo Arellano Ramírez,<sup>4</sup> Augusto Pérez Calatayud,<sup>5</sup> Cecilia Úrsula Mendoza Popoca,<sup>6</sup> Emmanuel López Marengo,<sup>7</sup> Jorge Nava López,<sup>8</sup> Jorge Rosendo Sánchez Medina,<sup>9</sup> José Javier Elizalde González,<sup>10</sup> José Luis Sandoval Gutiérrez,<sup>11</sup> Juana María Cerda Arteaga,<sup>12</sup> Julio César Mijangos Méndez,<sup>13</sup> Karen Itzel González Martínez,<sup>1</sup> Marco Antonio Cetina Cámara,<sup>14</sup> Mario Suárez Morales,<sup>6</sup> Martha Patricia Márquez,<sup>15</sup> Miguel Ayala León,<sup>16</sup> Norma Guadalupe Pánfilo Ruiz,<sup>4</sup> Roberto Emmanuel Islas Ávila,<sup>17</sup> Ricardo Cabello Aguilera,<sup>1</sup> Rafael Antonio Landeros Centeno,<sup>18</sup> Rosa Tzompantzi Flores,<sup>16</sup> Jorge Aldrete Velasco,<sup>19</sup> Mercedes Scarlett Enriquez Ramos,<sup>20</sup> Julio César Pinal Gómez,<sup>20</sup> Alfredo Arias Luna<sup>20</sup>

## RESUMEN

Para los intensivistas, la sedación es una actividad sumamente común y fundamental dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos para la atención adecuada de pacientes críticos. Dentro de esta actividad una de las opciones prometedoras es el uso de la sedación inhalada con el uso de agentes anestésicos volátiles como el sevoflurano, desflurano o isoflurano, es creciente con resultados prometedores en brindar al paciente tiempos de extubación más rápidos y mayor estabilidad cardiovascular. El de mayor uso y evidencia es el isoflurano. El uso de agentes volátiles dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos todavía requiere capacitación del personal y aceptación. Existen dos métodos de administración de sedación inhalada: el *MIRUS* y *Sedaconda ACD* (*Anaesthetic Conserving Device*) o *AnaConDa*, siendo este último el de mayor uso debido a que permite una eficiencia de reflexión y tiene un espacio muerto pequeño, lo que permite el uso en ventiladores incluso con volúmenes tidales pequeños. Se ha demostrado que el uso de sedación inhalada es útil como alternativa a la sedación intravenosa profunda en diversos casos. La sedación inhalada en comparación con los sedantes convencionales utilizados en Unidad de Cuidados Intensivos (propofol, midazolam, etcétera) brinda una sedación segura, que puede ser utilizada por tiempos prolongados, carece de acumulación, lo que permite despertares más rápidos con buena seguridad hemodinámica y con menor asociación al desarrollo de delirio; sin embargo, se requieren más estudios de su utilización en el paciente críticamente enfermo.

**Palabras clave:** sedación inhalada, ventilación mecánica, *AnaConDa*, isoflurano, sevoflurano, paciente crítico.

## ABSTRACT

For intensivists, sedation is an extremely common and fundamental activity within the intensive care unit for the proper care of critical patients. Within this activity, one of the promising options is the use of inhaled sedation with the use of volatile anesthetic agents such as sevoflurane, desflurane or isoflurane, it is growing with promising results in providing the patient with faster extubation times and greater cardiovascular stability. The one with the greatest use and the most evidence is isoflurane. The use of volatile agents within the Intensive Care Unit still requires staff training and acceptance. There are two methods of administering inhaled sedation: *MIRUS* and *Sedaconda ACD* or *AnaConDa*, the latter being the most widely used

because it allows reflection efficiency and has a small dead space, which allows use in ventilators even with small tidal volumes. The use of inhaled sedation has been shown to be useful as an alternative to deep intravenous sedation in a number of cases. Compared to conventional sedatives used in the Intensive Care Unit (propofol, midazolam, etc.), inhaled sedation provides safe sedation, which can be used for long periods of time, lacks accumulation, which allows faster awakenings with good hemodynamic safety, and with less association with the development of delirium, however, more studies are required on its use in critically ill patients.

**Keywords:** inhaled sedation, mechanical ventilation, *AnaConDa*, isoflurane, sevoflurane, critically ill patient.

## RESUMO

Para os intensivistas, a sedação é uma atividade extremamente comum e fundamental dentro da unidade de terapia intensiva para o cuidado adequado de pacientes em estado crítico. Dentro desta atividade, uma das opções promissoras é o uso de sedação inalatória com uso de agentes anestésicos voláteis como sevoflurano, desflurano ou isoflurano, é crescente com resultados promissores em proporcionar ao paciente tempos de extubação mais rápidos e maior estabilidade cardiovascular. O mais utilizado e com maior evidência é o isoflurano. O uso de agentes voláteis dentro da Unidade de Terapia Intensiva ainda requer treinamento do pessoal e aceitação. Existem dois métodos de administração de sedação inalatória: *MIRUS* e *Sedaconda ACD* ou *AnaConDa*, sendo esta última a mais utilizada por permitir a eficiência da reflexão e ter um pequeno espaço morto, permitindo o uso em ventiladores mesmo com pequenos volumes correntes. O uso de sedação inalatória tem se mostrado útil como alternativa à sedação intravenosa profunda em muitos casos. A sedação inalatória em comparação com sedativos convencionais usados na Unidade de Terapia Intensiva (propofol, midazolam, etc.) proporciona sedação segura, que pode ser usada por períodos prolongados, carece de acúmulo, o que permite despertares mais rápidos e com boa segurança hemodinâmica e com menor associação com o desenvolvimento de delirium, porém, são requeridos mais estudos de seu uso no paciente em estado crítico.

**Palavras-chave:** sedação inalatória, ventilação mecânica, *AnaConDa*, isoflurano, sevoflurano, paciente em estado crítico.

<sup>1</sup> Hospital HMG Coyoacán, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Hospital General Regional No. 180, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>3</sup> Hospital «Country 2000». Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>4</sup> Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Ciudad de México.

<sup>5</sup> Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Ciudad de México.

<sup>6</sup> Centro Médico ABC, Ciudad de México.

<sup>7</sup> Hospital «Carlos Roberto Huembes», Hospital «Bertha Calderón Roque», Managua, Nicaragua.

<sup>8</sup> Hospital Materno de Celaya, Celaya, Gto, México.

<sup>9</sup> Hospital Regional de PEMEX en Ciudad Madero, Tamps. México.

<sup>10</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México.

<sup>11</sup> Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, Ciudad de México.

<sup>12</sup> Hospital Metropolitano, Ciudad de México.

<sup>13</sup> Hospital Civil «Fray Antonio Alcalde» y al Hospital General Regional No. 110, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>14</sup> Hospital General «Agustín O'Horan» de la Secretaría de Salud de Yucatán en Mérida, Yucatán, México.

<sup>15</sup> Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

<sup>16</sup> Hospital de Beneficencia Española de Puebla, Puebla, Puebla, México.

<sup>17</sup> Hospital HMG Coyoacán, Hospital Ángeles Pedregal, Hospital Regional General «Ignacio Zaragoza», ISSSTE, Ciudad de México.

<sup>18</sup> Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, Pue. México.

<sup>19</sup> Academia Mexicana de Cirugía.

<sup>20</sup> Paracelsus S.A. de C.V. Ciudad de México.

Recibido: 26/07/2022. Aceptado: 19/08/2022.

**Citar como:** Carrillo-Esper R, Velarde PAA, Zepeda MAD, Arellano RA, Pérez CA, Mendoza PCU, et al. Documento de posicionamiento: uso de sedación inhalada en el paciente críticamente enfermo. Med Crit. 2022;36(s2):s43-s64. <https://dx.doi.org/10.35366/107394>

## INTRODUCCIÓN

La sedación es una parte fundamental en la atención de los pacientes dentro de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Aproximadamente 85% de los pacientes en la UCI requerirá algún tipo de sedación y/o analgesia para ayudar a tolerar la ventilación mecánica o los procedimientos invasivos que se requieren para su atención médica.<sup>1</sup>

El uso de agentes anestésicos volátiles se aplica de forma rutinaria dentro del quirófano para proporcionar anestesia general. Su uso como sedante en la UCI comienza cada vez a ser más promovido dado que estos agentes son fáciles de titular, no produce metabolitos activos y se elimina predominantemente por exhalación pulmonar sin cambios. Hay varios estudios que demuestran que estos agentes promueven tiempos de extubación más rápidos y una mejor estabilidad hemodinámica sin toxicidad renal o hepática cuando se usan para la sedación a corto plazo en comparación con la sedación con propofol o benzodiazepinas.<sup>1</sup>

Los agentes volátiles se han utilizado durante más de 150 años para proporcionar anestesia general. La extensión de su papel como sedantes con otras propiedades terapéuticas potenciales para pacientes en cuidados intensivos ha ganado un interés creciente en los últimos años.<sup>2</sup> Para muchos centros a lo largo del mundo, la sedación inhalada se ha convertido en un eje central en la Medicina Crítica moderna para los pacientes que necesitan ser sedados.<sup>3</sup>

Aunque la práctica actual de sedación se basa predominantemente en las benzodiazepinas (midazolam, lorazepam, diazepam), el propofol, la dexmedetomidina y la ketamina comúnmente se combinan con opioides (fentanil, remifentanil) para proporcionar analgesia y sedación; sin embargo, se ha observado una sedación subóptima o insuficiente hasta en 30% de los casos, lo que causa pacientes agitados que demuestran hipercatabolismo e inestabilidad hemodinámica con riesgo de autolesión y extubación accidental. Más comúnmente, la sedación excesiva por dosis altas se observa en 40 a 60% de los pacientes, lo que se relaciona con que emerjan de forma lenta con un retraso en el retorno de los reflejos de las vías respiratorias, lo que genera una prolongada duración de la intubación y la ventilación

mecánica, factor de riesgo principal para el desarrollo de neumonía asociada a ventilador.<sup>2</sup>

La sedación inhalada mediante el dispositivo de conservación de anestésico como método de sedación para pacientes de cuidados intensivos parece ser segura y eficaz, con tiempos de despertar más cortos y un bajo riesgo de acumulación, en comparación con los agentes intravenosos de uso común. La sedación inhalada puede tener ventajas en algunos casos y proporciona un método alternativo para lograr una sedación adecuada en pacientes críticamente enfermos, como se ha demostrado en algunos escenarios específicos como: pacientes con COVID-19, cirugías cardíacas, quemados, e incluso en sedación de largo plazo en UCI.<sup>4</sup>

A continuación, se abordará la evidencia que existe hasta la fecha en el uso de sedación inhalada en el paciente en UCI, permitiendo un conocimiento más profundo y actualizado sobre su farmacocinética, características clínicas, propiedades fisiológicas, riesgos de exposición y principales usos descritos en la medicina basada en la evidencia (MBE), lo que permitirá que el médico intensivista la pueda utilizar de forma segura y con sustento, buscando una atención con calidad y seguridad para el paciente en estado crítico.

### FARMACOCINÉTICA DE LA SEDACIÓN INHALADA Y DE CADA TIPO DE ANESTÉSICO VOLÁTIL UTILIZADO COMO SEDANTE

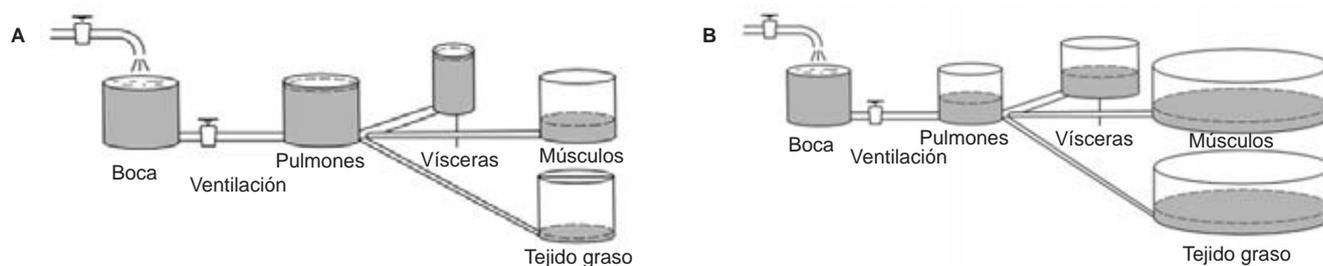
Los vapores anestésicos inhalados son hidrocarburos cuyas moléculas se sustituyen en parte por un átomo halogenado como bromo, cloro o flúor. Los anestésicos inhalados se pueden clasificar de acuerdo con su estructura química en ésteres de metil-etil isoflurano (desflorano y enflorano), en alcanos (halotano) y en éter-isopropil (sevoflurano). Los ésteres de metil-etil tienen como principal característica clínica ser los vapores anestésicos más irritantes de la vía aérea.<sup>5</sup>

Algunas de las propiedades físico-químicas de los agentes halogenados se resumen en la [Tabla 1](#). Cabe resaltar el desflurano, debido a que su punto de ebullición es de 23 °C, que es muy cercano a la temperatura ambiente, lo que impone un reto para su vaporización y uso clínico ya que requiere de un vaporizador con termostato y presurizado. La temperatura de ebullición y la

**Tabla 1: Propiedades fisicoquímicas de los agentes halogenados.**

|             | Peso molecular (Da) | Temperatura de ebullición (T °C) | PVS (20 °C) | A/G |
|-------------|---------------------|----------------------------------|-------------|-----|
| Halotano    | 197,381             | 50.2                             | 243.97      | 224 |
| Enflurano   | 184,491             | 56.5                             | 171.97      | 96  |
| Isoflurano  | 184,491             | 48.5                             | 238.95      | 91  |
| Sevoflurano | 200,053             | 58.5                             | 159.97      | 53  |
| Desflurano  | 168,036             | 23.5                             | 663.97      | 19  |

Da = Daltons. PVS = presión de vapor saturante. A/G = coeficiente de partición aceite/gas.



**Figura 1:** Diferencia entre un agente anestésico poco soluble A y uno muy soluble B.

presión de vapor de agua saturante son las propiedades físico-químicas que condicionan la calibración de los vaporizadores convencionales. Así, 1 mL de sevoflurano líquido se transforma en 183 mL de gas, 1 mL de desflurano en 204 y 1 mL de isoflurano en 194 mL de gas.<sup>5</sup>

La absorción, la distribución tisular y la eliminación de los anestésicos por inhalación pueden entenderse según un modelo de cinco compartimentos que fue descrito por Mapleson.<sup>6</sup> En este modelo los anestésicos inhalados ingresan a la vía respiratoria superior por inhalación y llegan a los pulmones en donde difunden a la sangre para llenar tres compartimentos (*Figura 1*):

1. El primer compartimento se caracteriza por estar bien irrigado y tener poco volumen. Se encuentra representado por los órganos centrales (cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón).
2. El segundo tiene un volumen mayor pero su perfusión es media. Está representado por el músculo y la piel.
3. El tercero tiene un gran volumen a expensas de una pobre circulación y está representado por el tejido adiposo.<sup>6</sup>

Existen tres factores fundamentales para la distribución tisular de los anestésicos inhalados: la diferencia de presión parcial entre dos compartimentos (concentración del vapor), la solubilidad del agente en el compartimento (coeficiente de partición) y el gasto cardiaco que determina el flujo sanguíneo tisular. En la *Tabla 2* se resumen los diferentes coeficientes de partición, lo cuales nos ayudan a entender la solubilidad de los anestésicos inhalados entre dos fases de equilibrio (gas, sangre o tejido).<sup>6</sup>

Cuanto más soluble es un agente, más tiende a solubilizarse y a distribuirse en los distintos tejidos del organismo, por lo tanto, menor es la presión parcial de gas en el tejido. El coeficiente de partición sangre-gas describe el tiempo para alcanzar el equilibrio entre la fracción inspirada y la fracción alveolar. Cuanto más bajo es el coeficiente de partición sangre-gas, más corto es el equilibrio. La velocidad de inducción depende del coeficiente de partición sangre-gas, sangre-músculo

**Tabla 2:** Coeficientes de partición de los anestésicos inhalados.

|                | Isoflurano | Desflurano | Sevoflurano |
|----------------|------------|------------|-------------|
| Sangre/gas     | 1.5        | 0.5        | 0.7         |
| Cerebro/sangre | 1.6        | 1.3        | 1.7         |
| Músculo/sangre | 2.9        | 2.0        | 3.1         |
| Grasa/sangre   | 45         | 27         | 48          |

y sangre-cerebro. El orden de los anestésicos inhalados de acuerdo a su velocidad de inducción es: desflurano-sevoflurano-Isoflurano. La desaparición del efecto hipnótico será el mismo, es decir, el despertar será más rápido con desflurano, después sevoflurano y más lento con isoflurano.<sup>7</sup>

Para poder comparar la fortaleza o potencia de los anestésicos inhalados se utiliza el concepto de concentración alveolar mínima (CAM), ésta se define como la concentración mínima del anestésico inhalado necesario para causar hipnosis y 50% de la población evita el movimiento ante un estímulo doloroso o quirúrgico. Por ejemplo, para alcanzar una CAM se necesita 2.05 vol% de sevoflurano, 6.0 vol% de desflurano o 1.28 vol% con isoflurano. Este concepto tiene mayor utilidad en el entorno quirúrgico, mientras que para la terapia intensiva se utiliza el CAM AWAKE.

El CAM AWAKE es un término parecido, el cual se refiere a la concentración alveolar mínima necesaria para evitar el movimiento en 50% de la población ante un estímulo verbal intenso. El CAM AWAKE para desflurano es de 2.4 vol%, para sevoflurano de 0.63 vol% y para isoflurano de 0.43 vol%.

El metabolismo de los anestésicos inhalados es variable según el agente. El más metabolizado es el sevoflurano, seguido del isoflurano y el desflurano. Su principal sitio de metabolización es el hígado, en donde se presenta una desalquilación y deshalogenación. Estos metabolitos intermedios (hexafluoro-isopropanol y ácido trifluoroacético) dependen del citocromo P450 2E. Ambos metabolitos se eliminan por vía urinaria y cuando se acumulan son potencialmente nefrotóxicos.

Para su administración en el quirófano se utiliza un circuito respiratorio circular con un absorbedor de dióxido

xido de carbono, en el cual se vaporizan los agentes anestésicos haciendo pasar un flujo de gas fresco que normalmente es oxígeno y que puede mezclarse con aire. En este escenario, el flujo de gas fresco, el volumen tidal y la frecuencia respiratoria determinan la concentración alveolar del anestésico inhalado. Una forma de hacer más eficiente su administración es utilizando flujos bajos y aprovechando la reinhalación del vapor que ha inundado el sistema.

Por otro lado, en la terapia intensiva donde se utilizan circuitos abiertos, este mecanismo de administración no es factible, debido a que se desperdiciaría mucho vapor anestésico y se incrementaría la exposición del personal médico. En el circuito cerrado utilizado en el quirófano, el consumo de anestésico depende del flujo de gas fresco, mientras que en la terapia intensiva se utiliza el término «eficiencia de reflexión». La eficiencia de reflexión es igual a la fracción de vapor anestésico que regresa al paciente con cada respiración, donde lo aceptable es entre 80 y 90% (Figura 2).<sup>7,8</sup>

En el sistema de reflexión se condensa el vapor anestésico en la superficie de las fibras de carbón activado durante la espiración y se evapora nuevamente durante la siguiente inspiración. A través de una jeringa de infusión, el agente inhalado es administrado hacia una varilla porosa llamada evaporador, lo que forma una nube durante la pausa espiratoria, que será entregada en la siguiente inspiración. La eficiencia de reflexión se ve afectada por la tasa de perfusión del vapor anestésico, por el volumen tidal y por la concentración del agente inhalado.<sup>7,8</sup>

Otro factor que afecta la eficiencia de reflexión es el fenómeno de *autopumping* (formación de burbujas en el sistema), el cual se evita almacenando los anestésicos a temperatura ambiente, evitando tener aire en la jeringa de perfusión y teniendo la bomba al nivel de la cabeza del paciente y alejada de fuentes de calor.

El objetivo de la utilización de anestésicos inhalados es el mismo en el quirófano y en la terapia intensiva:

ofrecer hipnosis. Sin embargo, los objetivos clínicos, la duración de su administración y el escenario clínico son completamente diferentes.<sup>9</sup>

Esto hace que el agente inhalado con mejor perfil farmacológico en la terapia intensiva sea el desflurano, aunque por sus propiedades fisicoquímicas su uso aún se encuentra limitado. El desflurano llega rápido al sitio de acción, se elimina rápido una vez suspendida su administración, no se acumula y no tiene problemas relacionados a toxicidad. El mecanismo ideal de administración de sevoflurano o isoflurano en la terapia intensiva actualmente es el sistema *AnaConDa*, ya que es el sistema que mejora la reflexión y disminuye el volumen utilizado de dicho medicamento, aunque para desflurano es el sistema *MIRUS* el más utilizado.<sup>9</sup>

El uso de sevoflurano por tiempo prolongado (> 5 días) se puede asociar a concentraciones elevadas de flúor, por lo que existe riesgo alto de nefrotoxicidad. El sevoflurano y el desflurano tienen una mejor farmacocinética en comparación al isoflurano, que por otro lado tiene indicación en estatus asmático y epiléptico; sin embargo, es el que más contribuye con la destrucción de la capa de ozono.<sup>10</sup>

## ¿CÓMO SE APLICA LA SEDACIÓN INHALADA? TIPOS DE DISPOSITIVOS

Históricamente, el isoflurano y el sevoflurano se administraban en la UCI con la ayuda de vaporizadores traídos desde el quirófano, por lo que no era posible implementar su uso diario. En las últimas décadas se han desarrollado diferentes opciones de administración, siendo el Sedaconda ACD (anteriormente conocida como *AnaConDa*) la opción más citada en la literatura y la única disponible actualmente en América Latina. Dicho dispositivo es fabricado por la empresa Sedana Medical de Suecia.

El sedaconda ACD es un intercambiador de calor-humedad modificado con suministro de isoflurano a través de

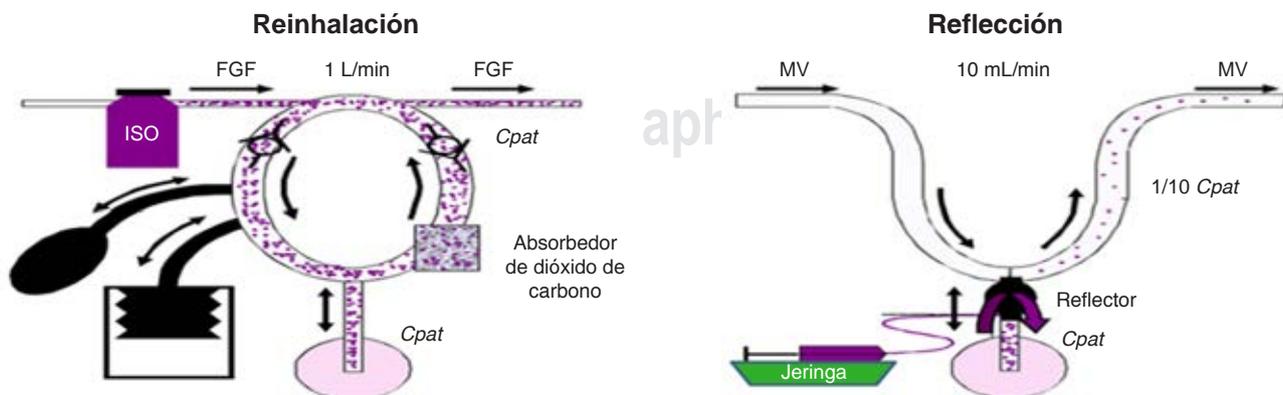


Figura 2: Funcionamiento de un sistema por reinhalación y uno por reflexión.

una bomba de jeringa. El dispositivo original, el Sedaconda ACD-L, tiene un espacio muerto de 100 mL. La versión más reciente, el Sedaconda ACD-S, tiene un espacio muerto de 50 mL, lo que permite el uso del dispositivo para pacientes con volúmenes tidales de hasta 200 mL.<sup>11</sup>

### ADMINISTRACIÓN A ADULTOS CON VOLÚMENES TIDALES NORMALES

El Sedaconda ACD es un intercambiador pasivo de calor y humedad modificado que cuenta con un filtro antibacteriano/antiviral y con características adicionales de administración y reflexión de fármacos. Esto se ve facilitado por el suministro de isoflurano líquido desde una bomba de jeringa a una velocidad de bombeo típica de 2 a 6 mL, aunque pueden requerirse hasta 15 mL/h para la sedación a un rango de la escala de agitación y sedación de Richmond (RASS, por sus siglas en inglés) de -1 a -4. El isoflurano se vaporiza rápidamente con el flujo de aire del ventilador y llega a los alvéolos en el pulmón, donde se absorbe rápidamente en la sangre y llega al cerebro y a la médula espinal, donde ejerce su efecto. Para una sedación moderada, las concentraciones típicas al final de la espiración se encuentran en el rango de 0.2 a 0.5%.<sup>11</sup>

El Sedaconda ACD tiene un filtro que contiene carbón activo. Este filtro absorbe aproximadamente 90% del isoflurano exhalado, que se devuelve al paciente en la siguiente inspiración junto con el isoflurano proveniente de la bomba de jeringa. Esta reflexión del isoflurano reduce la dosis total necesaria en comparación con los sistemas abiertos tradicionales.<sup>11</sup>

### ADMINISTRACIÓN A PACIENTES CON VOLÚMENES TIDALES PEQUEÑOS

El Sedaconda ACD-S tiene un espacio muerto de 50 mL. En pacientes con volúmenes tidales pequeños inferiores a 200 mL, la reinhalación de CO<sub>2</sub> puede llegar a ser clínicamente significativa. En estas situaciones se puede utilizar una colocación alternativa del dispositivo en el ventilador. Si se coloca en el ventilador y se sigue con una humidificación activa en línea (entre el Sedaconda ACD y la pieza en «Y»), el dispositivo funciona como un sistema de suministro sin ningún espacio muerto añadido, pero también sin ningún reflejo de anestesia volátil. Esto implica que se necesita una mayor dosis para mantener un nivel específico de sedación o concentración al final de la espiración.

### CONCENTRACIONES DE ISOFLURANO EN EL AMBIENTE

El uso de anestésicos inhalados a veces puede suscitar preocupación por la contaminación ambiental y los

posibles efectos en el personal de Unidad de Cuidados Intensivos. Gracias a la reflexión eficaz del Sedaconda ACD, poco fármaco atraviesa el filtro y llega al ventilador para ser expulsado a través del escape del ventilador. Aun así, se recomienda el uso de un sistema de barrido activo o pasivo (como el filtro FlurAbsorb de carbón activo para capturar los gases anestésicos residuales del escape del ventilador).

### DISPOSITIVO *MIRUS*

El dispositivo *MIRUS* se caracteriza porque el anestésico en su forma líquida se vaporiza en dicho dispositivo y pasa a través de un filtro para ser administrado en el paciente.<sup>12</sup> Fue creado por la empresa *TIM Medical* en Alemania. Con este dispositivo es posible administrar desflurano, el cual es menos potente, pero ofrece un despertar más rápido,<sup>13</sup> cabe señalar que el desflurano tiene menor punto de ebullición, lo que no hace posible su administración en el sistema *AnaConDa*. Sin embargo, en los últimos estudios se ha visto que la eficiencia de reflexión en el sistema *AnaConDa* es mayor que en el *MIRUS*, así como un menor requerimiento de gases anestésicos en el *AnaConDa* (96 vs 1,291 mL).<sup>3</sup>

A través del *MIRUS* únicamente 10% del anestésico volátil escapa por el puerto espiratorio del ventilador ya que puede conectarse a su sistema de barrido activo. El espacio muerto del dispositivo *AnaConDa* (50 mL) es menor al del *MIRUS* (100 mL). Una consecuencia importante para la práctica clínica es que ambos dispositivos sólo deben ser conectados al paciente durante la aplicación del anestésico volátil, para no incrementar el espacio muerto en el paciente (*Figura 3*).<sup>3</sup>

El sistema *MIRUS* tiene un controlador que está conectado por un cable multilumen con el intercambiador *MIRUS*, que se inserta entre la pieza en Y y el tubo endotraqueal. El intercambiador está constituido por dos partes: el filtro *MIRUS*, que constituye un intercambiador de humedad-calor y con un filtro bacteriano. Este sistema puede medir la presión de la vía aérea, el flujo y las concentraciones de gas; permite además la inyección del anestésico como vapor saturado durante la fase inspiratoria del ciclo y permite alcanzar un objetivo de anestésico al final de la inspiración mediante el ajuste de la fracción de la concentración alveolar mínima.<sup>3</sup>

### ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DE LA SEDACIÓN INHALADA?

La sedoanalgesia en la unidad de terapia intensiva tiene dos prioridades: el confort y la seguridad del caso. El confort implica que el paciente no experimente dolor, ansiedad u otras sensaciones desagradables. Mientras que la seguridad se relaciona con evitar las acciones que ponen en peligro el tratamiento en curso o que in-

crementan el riesgo de autolesión.<sup>14</sup> En la última década se ha reportado la importancia de alcanzar estos objetivos en el paciente crítico, dado su impacto en el desenlace de estos pacientes, reflejado en los días de estancia en UCI, los días libres de ventilación mecánica invasiva y la mortalidad. El reto para el intensivista es encontrar el equilibrio entre el estado óptimo de sedoanalgesia con la menor cantidad de efectos farmacológicos no deseados.<sup>15</sup> En este contexto se ha reportado la optimización de la sedoanalgesia con agentes inhalados en casos específicos (p. ej. pacientes en UCI que estén mecánicamente ventilados y precisen sedación, pacientes sedados que han desarrollado tolerancia a los sedantes intravenosos, estatus asmático y estatus epiléptico).<sup>16</sup>

La principal evidencia sobre el empleo de sedación inhalada en la UCI referida en las guías *NICE* comprende 21 estudios cuyo análisis indica mantenimiento de sedación adecuada y tiempo de despertar más rápido en comparación con sedación intravenosa; no obstante, su impacto en los días de ventilación mecánica y estancia en la UCI es incierto. Asimismo, se reporta evidencia no concluyente sobre otros beneficios de la sedación inhalada en comparación con la intravenosa en cuanto a cognición y biomarcadores de órganos específicos.<sup>17</sup>

Entre las indicaciones más estudiadas destacan:

**1. Postcirugía cardíaca:** donde la sedación inhalada facilita tiempos de extubación más rápidos en comparación con el propofol intravenoso para pacientes sometidos a cirugía de *bypass* coronario.<sup>18</sup> Entre el uso de isoflurano y sevoflurano parece no haber diferencia en la estabilidad hemodinámica; sin embargo, el isoflurano tiene mayor ventaja que el sevoflurano, no hay impacto significativo en los desenlaces postoperatorios de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.<sup>19</sup>

**2. Postparo e hipotermia:** en un estudio observacional con 432 pacientes se encontró que cuando la sedación con isoflurano en pacientes postparo cardíaco fue factible, el tiempo en el ventilador y la estancia en la UCI fueron más cortos. No hubo un efecto significativo sobre el estado neurológico a corto plazo. Se sugiere una evaluación prospectiva de la sedación inhalada en este grupo de pacientes.<sup>20</sup>

**3. Paciente quemado:** no se recomienda el uso de agentes inhalados para sedación profunda prolongada en pacientes quemados dado que se ha encontrado mayor volumen de distribución y menor aclaramiento en estos casos. Además, la sedación profunda a corto plazo puede usarse para mejorar la comodidad y seguridad del paciente en procedimientos dolorosos o invasivos.<sup>21</sup>

**4. Estatus epiléptico refractario y superrefractario:** algunos estudios sugieren que el uso de isoflurano se asoció a atenuación o suspensión de la actividad convulsiva, donde el *EEG* puede ser usado como adyuvante en la sedación de casos con estatus epiléptico refractario.<sup>17,21, 22</sup>

La sedación inhalada aparece referida en algunas Guías Internacionales de sedación: en las Guías Alemanas del 2015 se refiere que el uso de anestésicos volátiles puede ser considerado para los pacientes bajo ventilación mecánica asistida, si se requiere un tiempo de despertar corto.<sup>23</sup> Mientras que en las Guías Panamericanas del 2015 se refiere que al requerir un RASS -4 o -5 en pacientes que requieren sedación por más de 72 horas, se sugiere considerar el uso de la sedación inhalada como alternativa a la sedación intravenosa profunda en casos de estatus asmático, estatus epiléptico o dificultad respiratoria.<sup>13</sup>



**Figura 3:** Tipos de dispositivos para brindar sedación inhalada. \* Imagen cortesía del Dr. Roberto Richeimer.

Además de que los expertos clínicos coincidieron en que es probable que la sedación inhalada sea beneficiosa en los siguientes subgrupos:

1. Pacientes difíciles de sedar o que requieren múltiples agentes sedantes.
  - a. Pacientes con sobredosis que necesitan un despertar rápido.
  - b. Pacientes que requieren evaluación neurológica después de un paro cardíaco.
  - c. Pacientes con alto riesgo de delirio.
2. Hipoxia.
  - a. Broncoespasmo agudo.
  - b. Síndrome de dificultad respiratoria aguda.
3. Niños con estado epiléptico refractario.
4. Pacientes con acceso intravenoso difícil.

### ESCENARIOS DEL USO DE LA SEDACIÓN INHALADA

#### Uso de sedación inhalada en ventilación mecánica y retiro de ventilación

La sedación ligera es el requisito previo para el destete de la ventilación mecánica. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan agitación severa y/o síntomas de abstinencia cuando se reducen los sedantes intravenosos. Los anestésicos volátiles proporcionan una forma alternativa de sedación en estas situaciones.<sup>10</sup> Han demostrado su eficacia y seguridad en anestesia general durante décadas y ofrecen como ventajas la titulación rápida y la conservación de la respiración espontánea. En general es una alternativa efectiva a la sedación intravenosa en las UCI de adultos (*Tabla 3*).<sup>11</sup>

Los sedantes inhalados como sevoflurano son agentes con baja solubilidad, proporcionando una inducción y recuperación más rápidas, y una menor acumulación en los tejidos; además, causa mínima depresión cardíaca, manteniendo una hemodinámica más estable.<sup>11,24,25</sup>

La respiración y la motilidad intestinal no están deprimidas cuando se usa sedación inhalada, lo que facilita la alimentación enteral temprana y permite la respiración espontánea.<sup>11,24,25</sup>

#### ¿Se puede usar sedación inhalada en pacientes COVID?

En el contexto de la pandemia por COVID-19, el uso de sedantes y bloqueadores neuromusculares se incrementó sustancialmente en los casos bajo ventilación mecánica a comparación del uso que se tenía previamente, y en este uso dentro de una entidad para todos desconocida se pudieron encontrar algunos beneficios, los cuales se describen a continuación.<sup>26</sup>

**Tabla 3:** Comparativo de sedación inhalada con sedación intravenosa (propofol-midazolam) y sevoflurano.

|   | Sevoflurano | Propofol/midazolam |
|---|-------------|--------------------|
| Tiempo de despertar postextubación      | Menor       | Mayor              |
| Tiempo de recuperación escala de Ramsay | Menor       | Mayor              |
| Consumo de morfina postextubación       | Menor       | Mayor              |
| Retraso de tiempo para extubación       | Menor       | Mayor              |

Beneficios colaterales de la sedación con agentes inhalados:<sup>26</sup>

1. Efectos antiinflamatorios.
2. Broncodilatación.
3. Vasodilatación específica de los lechos vasculares pulmonares.
4. Mejoría en parámetros de oxigenación.
  - a. No hay evidencia de mejoría días libres de ventilación mecánica, mortalidad o estancia en UCIA en otros contextos clínicos.
5. Fácil disminución del efecto sedante.
6. Disminución de los requerimientos de bloqueadores neuromusculares.

Efectos adversos raramente encontrados:<sup>26</sup>

1. Diabetes insípida
2. Hipertermia maligna
3. Hipercapnia

Se recomienda tener monitoreo de gas a la exhalación correlacionado con la determinación de este a nivel cerebral, esto para saber el nivel de gas útil. Muy específicamente en pacientes con COVID-19 se debe establecer una meta específica del nivel de sedación para controlar la dosis.<sup>27</sup>

Se ha comprobado que los agentes sedantes inhalados son seguros en los aspectos hemodinámicos, renales y hepáticos del paciente crítico y pueden jugar un aspecto incluso protector.<sup>27</sup> Se ha visto que tanto sevoflurano y desflurano reducen los niveles de macrófagos en el líquido alveolar, con disminución de citocinas, atenuando la respuesta inflamatoria, disminuyen la adhesión de los neutrófilos, fagocitosis y la generación de radicales de oxígeno, esto ayudando a la mejor respuesta ante la neumonía por COVID-19. Además, sevoflurano puede inhibir la agregación plaquetaria, existen reportes de disminución de los niveles de complemento, provocando disminución en la respuesta inmunológica.<sup>27</sup>

Respecto a investigaciones realizadas en pacientes con COVID-19, se encuentran en progreso múltiples

estudios, incluyendo entre los ya publicados un estudio de casos y controles donde se compararon los días de ventilación mecánica entre pacientes con sedación inhalada (iniciada por al menos 24 horas durante las primeras 72 horas) contra sedación intravenosa exclusiva, con una muestra total de 78 pacientes, 36 en el grupo de intervención y un promedio de días de intervención de seis. No se demostró diferencia en días de ventilación mecánica, ni días de estancia en UCI. No hubo diferencia en mortalidad global ni a 30 días. Se observó una tendencia de una mediana de supervivencia mayor en el grupo de intervención (16 vs 25,  $p = 0.124$ ). En la estancia hospitalaria, se observó una tendencia menor en el grupo de intervención (16 vs 23 días,  $p = 0.029$ ).<sup>28</sup>

Cabe señalar que se requieren de equipos médicos interdisciplinarios debidamente entrenados, que puedan proveer sedación inhalada en el contexto COVID-19, con efecto benéfico para disminuir las presiones en la vía aérea y el consumo de sedantes. El uso de sedantes inhalados por corto tiempo puede ser una opción factible y tener un impacto en la disminución de consumo de opioides. Se sugiere un efecto potencial en disminuir la severidad de la enfermedad por COVID-19, es una opción práctica, de bajo costo y de fácil control. El uso de sedación inhalada puede influir en la disminución de la estancia hospitalaria y disminución de costos de atención, sin impactar en los días de ventilación mecánica, ni en la mortalidad. Puede considerarse una intervención segura, con pocos o ausentes eventos adversos reportados y sin incremento de la mortalidad a pesar de uso prolongado.<sup>27,28</sup>

### ¿ES VIABLE EL USO DE SEDACIÓN INHALADA EN EL PACIENTE CRÍTICO CON SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (SIRA) Y CON OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA?

La terapia con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) requiere de sedación profunda del paciente. Generalmente se realiza con altas dosis de sedantes intravenosos como midazolam, ketamina o propofol en combinación con algún opioide y un bloqueador muscular. Recientemente, la escasez de medicamentos derivada de la pandemia por COVID-19 obligó a la comunidad médica a buscar otras alternativas para mantener en un adecuado plano de sedación a los pacientes. Una de estas alternativas fue el uso de anestésicos inhalados que ofrecieron las ventajas de tener un bajo costo, una mayor eficiencia en su administración, menor incidencia de alucinaciones y un menor requerimiento de opioides en comparación con los anestésicos intravenosos.

En un paciente con insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), especialmente en una infección por COVID-19,

la distancia de difusión para un adecuado intercambio de gases a nivel alveolar se encuentra afectada por edema y secreciones, lo que limita el aprovechamiento de  $O_2$  y la liberación de  $CO_2$ . Los anestésicos inhalados son capaces de establecer una concentración efectiva en sangre aún en presencia de SIRA, pues por su naturaleza lipofílica permite una mejor difusión de  $O_2$  y  $CO_2$ .<sup>29</sup>

Antes de la pandemia por COVID-19, al isoflurano se le atribuían efectos benéficos como broncodilatación, cardioprotección y buen control de la sedación en pacientes con SIRA. Actualmente se ha demostrado que el uso de isoflurano en pacientes con insuficiencia respiratoria bajo ECMO o en pacientes intubados con alguna enfermedad severa contribuye a reducir la mortalidad a largo plazo en comparación con los casos sedados con fármacos intravenosos como el propofol y midazolam, de igual forma se demostró una adecuada estabilidad hemodinámica y un mejor despertar derivado de la bioquímica del isoflurano que requiere muy poco metabolismo sistémico y es eliminado principalmente a través de exhalación.<sup>8</sup>

El uso de anestésicos inhalados es viable en pacientes con SIRA y terapia con ECMO, ya que los pacientes requieren una baja dosis de opioides y además son capaces de respirar espontáneamente mientras están sedados, evitando así el aumento en la concentración de  $CO_2$  sin necesidad de administrar grandes volúmenes. No se han observado efectos adversos con el uso de anestésicos inhalados en pacientes con SIRA y terapia con ECMO.

### ¿CUÁL ES LA EFICACIA DE LA SEDACIÓN INHALADA EN PACIENTES POSTPARO CARDIACO CON USO DE HIPOTERMIA CONTROLADA?

En las recomendaciones de las guías actualizadas, los sobrevivientes a un paro cardiaco pueden recibir hipotermia terapéutica para tener una mejor recuperación; para esto se requiere de sedación profunda y parálisis muscular para llevar a cabo el procedimiento de forma adecuada. Dentro de este contexto, la sedación inhalada se considera una opción para sedación prolongada.<sup>30</sup>

Beneficios para considerar:<sup>30</sup>

1. Vida media corta y eliminación rápida.
2. Disminución de tiempo en ventilación mecánica.

Existen estudios retrospectivos de pacientes postreanimación (no traumática) en los cuales se ha realizado el protocolo de hipotermia de 33 °C por 24 horas, con un sistema de enfriamiento automatizado. En el estudio de Krannich y colaboradores se usó isoflurano en un grupo vs sedante más opioide. En el grupo del sevo-

flurano, al ventilador mecánico se le colocó un filtro exhalatorio (FlurAbsorb), como resultados se vio que rara vez se usaban bloqueadores neuromusculares, y se encontró un tiempo de ventilación mecánica más corto, además de reducir los días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos y tener una menor necesidad de traqueostomía; pero también se encontró el desarrollo de hipercapnia más frecuente. Aun con este contexto, el pronóstico neurológico no presentó diferencias.<sup>30</sup>

En conclusión, no existen muchos estudios del tema, pero con la información que hay podemos decir que es factible utilizar la sedación inhalada en el paciente durante hipotermia terapéutica postreanimación, la cual ha sido asociada a una disminución de días de ventilación y de estancia en UCI, aunque no hay diferencias en el pronóstico neurológico. Si se presenta hipercapnia durante la administración de sedación inhalada, se recomienda interrumpir esta terapéutica.<sup>30</sup>

### ¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DEL USO DE ANESTESIA INHALADA EN PACIENTES DE CIRUGÍA CARDIACA?

Distintos estudios han demostrado que existen potenciales beneficios con el uso de anestesia inhalada sobre la anestesia intravenosa en sujetos que se someten a cirugía cardíaca. Se ha visto que con la anestesia inhalada los casos presentan niveles menores de troponina en comparación con aquéllos en los que se usó anestesia intravenosa.<sup>31</sup> La anestesia inhalada, según varios estudios, podría ser considerada como la ideal en la Unidad de Cuidados Intensivos.<sup>32</sup> A pesar de las teorías en las que el uso de la anestesia inhalada es beneficioso para pacientes de cirugía cardíaca, no existe aún suficiente evidencia que lo sustente.

Ante la alta morbimortalidad perioperatoria por isquemia en cirugía cardíaca, se han realizado múltiples estudios que comparan la elevación de troponinas en pacientes anestesiados con isoflurano y sevoflurano, encontrando que la elevación de troponinas era mínima y muy similar entre ambos anestésicos. El uso de anestésicos inhalados en cirugía cardíaca tiene efectos cardioprotectores y neuroprotectores.<sup>31,32</sup>

Esto al parecer se debe a que tanto el isoflurano y el sevoflurano causan despolarización de la membrana aumentando la concentración de calcio intracelular y en consecuencia una disminución de actividad isquémica de receptores de calcio-calmodulina, inhibición de receptores NMDA y disminución receptores mitocondriales  $K^+_{ATP}$ .<sup>33</sup>

La disfunción cognitiva es una frecuente complicación después de cirugía cardíaca y se ha asociado a la disminución de la saturación de oxígeno a nivel cerebral. El uso de propofol con frecuencia se asocia a desaturación cerebral con su consecuente riesgo de

complicaciones en otros órganos. Mientras que en los pacientes anestesiados con isoflurano o sevoflurano se ha documentado una menor incidencia de desaturación cerebral, situación que pudiera traducirse en benéfica.<sup>34</sup>

Existen hipótesis y múltiples estudios que indican que el uso de anestesia inhalada es beneficioso para los pacientes sometidos a cirugía cardíaca; sin embargo, éstos tienen ciertas limitaciones, por lo que se debe promover aún más la investigación en este rubro.

### USO DE SEDACIÓN INHALADA EN EL PACIENTE QUEMADO. ¿QUÉ EVIDENCIA HAY?

Los procedimientos invasivos o dolorosos en una Unidad de Cuidados Intensivos pueden requerir sedación para la seguridad del paciente; sin embargo, los beneficios deben equilibrarse con los posibles riesgos, incluyendo la sedación prolongada y la necesidad de ventilación mecánica invasiva prolongada. Los pacientes quemados, en particular, requieren cambios frecuentes de apósitos, lo que puede exigir una sedación profunda.<sup>35</sup>

El uso de fármacos sedantes de vida media corta permite que el paciente despierte rápidamente tras el procedimiento y evita una sedación profunda prolongada e innecesaria. El sevoflurano es un gas halógeno con propiedades antiinflamatorias, vida media corta y baja acumulación en el tejido adiposo, lo que lo convierte en un agente sedante potencialmente apropiado en este contexto, su eliminación produce metabolitos como el fluoruro y el hexafluoruroisopropanol (HFIP) con potencial actividad y toxicidad.<sup>36</sup>

La farmacocinética de los fármacos intravenosos puede modificarse en los pacientes quemados debido a cambios en el volumen de distribución y parámetros hemodinámicos; sin embargo, no hay datos disponibles sobre los cambios farmacocinéticos de los agentes sedantes en estos pacientes.<sup>37</sup>

En un estudio prospectivo en una unidad de quemados y cuidados intensivos quirúrgicos en el que se incluyeron 24 pacientes críticos con ventilación mecánica (12 quemados y 12 controles), se administró sevoflurano con un objetivo de fracción inspirada al 2% durante un corto tiempo. Se midieron las concentraciones plasmáticas de sevoflurano, iones de fluoruro y hexafluoroisopropanol y se registraron en diferentes momentos. La lesión renal aguda se evaluó con la lipocaína asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), la media de la superficie total de la quemadura fue de 25 a 47%, concluyendo que el sevoflurano presenta un mayor volumen de distribución, tasa de eliminación más lenta y una alteración en su metabolismo en pacientes quemados en comparación con los controles, y que su uso repetido en la sedación para pacientes quemados necesita una evaluación adicional; no se detectó lesión renal.<sup>38</sup>

El sevoflurano inhalado parece tener una farmacocinética adecuada y permite una sedación de corta duración con un aclaramiento teóricamente rápido; sin embargo, una disminución del aclaramiento puede conducir a la acumulación de sevoflurano durante la administración prolongada y/o reiterada en pacientes con quemaduras y plantea problemas de seguridad en esta población específica. El impacto de las sedaciones reiteradas sobre el aclaramiento del sevoflurano y sus metabolitos debe ser explorado.

### ¿EXISTE EVIDENCIA DEL USO DE SEDACIÓN INHALADA EN LA PACIENTE OBSTÉTRICA EN EL ÁREA CRÍTICA?

Estudios en animales han informado que la exposición a agentes anestésicos durante el desarrollo neurológico induce una muerte celular neuronal generalizada y anomalías en el comportamiento a largo plazo, como cambios en la sociabilidad y deficiencias en el aprendizaje y la memoria.<sup>39,40</sup> Aunque la mayoría de los estudios en animales se ha centrado en los recién nacidos, otros han demostrado que los efectos indeseables de los anestésicos ocurren durante el embarazo, especialmente durante el segundo trimestre.<sup>40,41</sup> El segundo trimestre es un periodo de neurogénesis y migración neuronal,<sup>42,43</sup> procesos regulados por GABA y glutamato. Debido a que la mayoría de los agentes anestésicos actúan sobre los receptores GABA y NMDA, la exposición a los anestésicos durante este periodo puede afectar el desarrollo neurológico. De hecho, los estudios en animales centrados en el segundo trimestre han demostrado que los agentes anestésicos no sólo inducen neuroapoptosis, sino que también reducen las sinapsis excitatorias. Dado que se ha demostrado que los cambios en la transmisión sináptica durante el neurodesarrollo están asociados con trastornos de éste, es posible que las exposiciones anestésicas tempranas puedan inducir deficiencias funcionales cognitivas relacionadas con el neurodesarrollo.<sup>44</sup> El estudio del Dr. Lee S y colaboradores sugiere que ni la exposición única ni múltiple de ratones al sevoflurano durante el periodo de desarrollo fetal induce anomalías de comportamiento a largo plazo. El mecanismo propuesto de aprendizaje y memoria también fue normal.<sup>45</sup> Hasta el momento se necesitan más estudios que prueben esta teoría, ya que es incierta.

### ¿ES EFICAZ Y SEGURO EL USO DE SEDACIÓN INHALADA EN PACIENTES CRÍTICOS EN EDAD PEDIÁTRICA?

La sedoanalgesia administrada por la vía intravenosa ha representado un pilar en la atención del paciente pediátrico en estado crítico, tanto para el tratamiento del do-

lor, ansiedad, acoplamiento con la ventilación mecánica, así como para realizar procedimientos invasivos, aunque no está exenta de efectos indeseables. El agente sedante ideal debe cumplir con requisitos como: rápida acción, fácilmente titulable, limitados eventos adversos, no favorecer acúmulo de metabolitos tóxicos, no producir tolerancia ni dificultades para su retiro. La sedación en el niño gravemente enfermo debe ser «un traje hecho a la medida», individualizando cada caso. En el caso de los agentes anestésicos inhalados como el sevoflurano e isoflurano, han mostrado también tener efectos tanto a nivel neurológico (supresión de descargas epilépticas) así como producir broncodilatación, motivo por el cual estos agentes se han utilizado ocasionalmente en unidades de cuidados intensivos pediátricos para apoyar a niños durante la ventilación mecánica cuando hay dificultad para el retiro de la sedación, así como para tratar estados epilépticos o asma crítica, refractarios a tratamientos convencionales. Sin embargo, los reportes en la literatura son escasos y anecdóticos. Uno de los efectos indeseables cuando se disminuye la sedación intravenosa es que los casos manifiesten severa agitación y/o síntomas de supresión y al parecer los anestésicos inhalados como el sevoflurano e isoflurano podrían representar una opción terapéutica.<sup>46</sup> Una de las limitantes para la aplicación de sedantes inhalados en el escenario de la terapia intensiva pediátrica ha sido la técnica para la administración del gas. Con la introducción del sistema *AnaConDa*, ahora es posible proporcionar anestésicos sedantes usando ventiladores convencionales. En población adulta existen experiencias con el empleo del sistema *AnaConDa*; sin embargo, su empleo en población pediátrica es muy limitado.<sup>47-50</sup>

### Potenciales indicaciones en el paciente pediátrico

1. Asma crítica: en casos de asma crítica refractaria a tratamientos convencionales, cuando la oxigenación y la ventilación inadecuada persisten, las opciones terapéuticas ante la falta de respuesta al tratamiento incluyen broncoscopia, anestesia inhalada y soporte vital extracorpóreo (ECLS). Agentes inhalados como isoflurano o sevoflurano, potentes broncodilatadores, se han empleado en algunos casos de niños con asma casi fatal que no responde a tratamientos de primero y segundo pasos.<sup>51,52</sup>
2. Estado epiléptico refractario: los potentes agentes anestésicos producen cambios dosis-dependiente en el electroencefalograma con una disminución inicial en la amplitud y frecuencia. En la práctica clínica los protocolos de tratamiento del estado epiléptico refractario mencionan la posibilidad de emplear agentes anestésicos inhalados, pero no dentro de las primeras líneas del tratamiento sino como una alternativa factible.<sup>53,54</sup>

3. **Sedación durante ventilación mecánica:** resultados favorables se han obtenido en población adulta dentro del escenario de unidades de terapia intensiva con el empleo de anestésicos inhalados para sedación durante la ventilación mecánica pero la experiencia en población pediátrica es limitada en este punto en particular. En el artículo publicado en 1993, Arnold reporta su experiencia con isoflurano en pacientes bajo ventilación mecánica, logrando adecuada sedación en 75% del tiempo. Un paciente presentó inestabilidad hemodinámica que respondió a la administración con volumen. Cinco pacientes presentaron agitación y movimientos involuntarios al momento de retirar el isoflurano.<sup>55</sup>

### Efectos adversos en el paciente pediátrico

- 1. Nivel hemodinámico y respiratorio:** los efectos hemodinámicos del sevoflurano se sustentan en la experiencia con su empleo en anestesia general durante procedimientos quirúrgicos en población adulta.<sup>56</sup> Los anestésicos inhalados producen depresión ventilatoria y de la función cardiovascular con un comportamiento dosis-respuesta. Estos efectos se ven modificados por la presencia de comorbilidades y la interacción con otros medicamentos. Los anestésicos inhalados también interfieren con la respuesta a la hipercapnia e hipoxia,<sup>57</sup> donde aproximadamente 25% de los pacientes pediátricos que reciben sevoflurano inhalado presentan una caída significativa de la presión arterial media que responde a la administración de fluidos y/o vasopresores. Este efecto de hipotensión es más pronunciado y duradero en los pacientes más pequeños (sobre todo en los casos donde la conexión se realiza en la rama inspiratoria).
- 2. Nivel neurológico:** los agentes sedantes inhalados presentan un efecto dosis respuesta con disminución de la actividad y metabolismo a nivel de sistema nervioso central y depresión de la actividad electroencefalográfica. Incrementan el flujo sanguíneo cerebral a través de la disminución de la resistencia vascular cerebral, lo cual puede llevar a elevación de la presión intracraneana en pacientes con compromiso en la distensibilidad cerebral, lo que se conoce que produce síndrome de supresión.<sup>58,59</sup>
- 3. Disfunción motora:** sevoflurano tiene una alta frecuencia para producir agitación psicomotora al ser suspendido.<sup>60</sup> Poco se conoce acerca de la disfunción psicomotora manifestada como agitación, temblores y movimientos involuntarios e incluso alucinaciones después de suspender la sedación con sevoflurano en niños en estado crítico. En el estudio de Pavick, la disfunción psicomotora se presentó en 12.5% de los casos al suspender el sevoflurano y

se resolvió en máximo cuatro días, no encontrando secuelas en los pacientes tres meses después.<sup>58</sup>

- 4. Nefrotoxicidad:** los anestésicos inhalados pueden tener efecto potencialmente nefrotóxico relacionado ya sea con la liberación de fluoruro o con la producción de metabolitos tóxicos. Concentraciones de fluoruro > 50 micromoles/L pueden dar por resultado disminución en el filtrado glomerular. Las pruebas de funcionamiento renal y hepático no se han visto afectadas con la inhalación de isoflurano. Llama la atención que los niveles séricos de fluoruro no alcanzan niveles considerados nefrotóxicos aún después de periodos prolongados de su administración.

### PROPIEDADES FISIOLÓGICAS DE LA SEDACIÓN INHALADA

#### ¿Cuáles son los beneficios del uso de la sedación inhalada en cuanto a la modulación de la inflamación?

En el estudio de Ferrando y colaboradores se analizaron las siguientes citocinas: interleucina-1b (IL-1 $\beta$ ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-6, e IL-8.<sup>61</sup> El postcondicionamiento con sevoflurano produce una mayor atenuación de la respuesta inflamatoria que con propofol, como lo demuestran las concentraciones significativamente más bajas de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6. Estos resultados concuerdan con los de estudios experimentales y clínicos publicados previamente que han demostrado que el sevoflurano y otros anestésicos inhalados ejercen un efecto inmunomodulador en los pulmones.<sup>62-67</sup> En un modelo experimental de síndrome de distrés respiratorio agudo, el sevoflurano ejerce un mayor efecto inmunomodulador que el propofol, altera en menor medida la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar y produce un menor índice de agua pulmonar extravascular, lo que puede explicar el mejor mantenimiento observado de la oxigenación.<sup>61</sup>

Suter y su grupo en su estudio provocaron daño por endotoxinas en células epiteliales alveolares previamente expuestas a sevoflurano y encontraron un efecto inmunomodulador dependiente de la dosis y del tiempo [disminución de las concentraciones de proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófagos-2 (MIP-2) y molécula de adhesión intercelular-1]. En otro trabajo, el mismo grupo demostró que el postcondicionamiento con sevoflurano modulaba la respuesta inflamatoria en un modelo de lesión epitelial inducida por endotoxinas.<sup>62,63</sup>

El uso de sevoflurano produce una menor acumulación de neutrófilos en el alvéolo. Esto puede deberse al hecho de que el sevoflurano mitiga la migración de neutrófilos dentro de los alvéolos al reducir la actividad de las citosinas y, en consecuencia, una menor lesión

pulmonar. Las menores concentraciones plasmáticas de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-8 consiguieron tener un menor grado de alteración en la permeabilidad de la membrana alvéolo capilar.<sup>61</sup>

Los anestésicos inhalados tienen profundos efectos protectores sobre el riñón al atenuar la necrosis tubular y disminuir los efectos nefrotóxicos de la infiltración de leucocitos proinflamatorios y la generación de citoquinas después de la lesión renal.<sup>66,68,69</sup> Para tener en cuenta, los anestésicos volátiles promueven o producen algunos de los mediadores antiinflamatorios idénticos involucrados en la protección renal proporcionada por las células T reguladoras, incluida la liberación de TGF- $\beta$ 1, la activación de CD73 y la generación de adenosina.<sup>70</sup>

Los estudios *in vitro* en células epiteliales y endoteliales sugieren que la halogenación (grupos de carbono fluorado) es responsable de los efectos inmunomoduladores de los anestésicos volátiles.<sup>71</sup> El isoflurano tiene efectos protectores significativos sobre el miocardio. La reducción de TNF- $\alpha$  y MDA en el tejido miocárdico, atenúa la respuesta inflamatoria después de la lesión. La mejora de la función cardíaca por isoflurano puede involucrar diferentes mecanismos ya que es eficaz para mejorar la contractilidad miocárdica en la región isquémica durante la fase de reperfusión, sin efectos significativos sobre la función regional.<sup>72,73</sup>

### ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS DE LA SEDACIÓN INHALADA EN LA FUNCIÓN PULMONAR?

En general, todos los anestésicos tienen efecto en la función respiratoria, esto se comprobó 12 años después de comenzar a usar este tipo de medicamentos en procedimientos en 1846, se sabe que todos los anestésicos reducen la ventilación y alteran la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxemia, la función de los músculos de vía aérea superior se ve interrumpida, esto en control con un tubo endotraqueal y una máscara haciendo la función ventilatoria se convierten en puntos secundarios, pero los siguientes puntos son más relevantes:

1. Reduce la capacidad residual funcional.
2. Cambios en el contorno y volumen de la caja torácica.
3. Produce pequeñas áreas de atelectasia.
4. Modifica la relación V/Q.

Hablando estrictamente, los agentes volátiles tienden a aumentar la frecuencia ventilatoria en modos ventilatorios espontáneos y pueden disminuir el volumen corriente e inhibir la respuesta ventilatoria a elevaciones del CO<sub>2</sub> o caídas en la PO<sub>2</sub> deprimiendo la respiración a través de tanto efectos centrales como efectos musculares periféricos. Estas reacciones de

los sedantes inhalados se dan a dosis dependiente. En un estudio de la universidad de Suecia se habla del espacio muerto de aproximadamente 100 mL, lo cual puede afectar al incrementar este espacio muerto y con esto se incrementa la fracción de reinhalación de CO<sub>2</sub>. Actualmente el espacio muerto del dispositivo *AnaConDa* es de 50 mL. Con lo que respecta al uso de los vaporizadores tipo *AnaConDa* o Sedaconda ACD y el *MIRUS* no están recomendados por los fabricantes para aquellos que tengan menos de < 200 mL con el *AnaConDa* y menos de < 350 mL de volumen corriente en los parámetros de ventilación mecánica, debido al espacio muerto respectivo (50 mL para el *AnaConDa* y de 100 mL para el *MIRUS*). El exceso de espacio muerto puede generar problemas de hipercapnia, sobre todo durante el proceso de retiro de la ventilación mecánica.<sup>74,75</sup>

En un ejemplo con halotano se ha observado un desplazamiento hacia abajo y a la derecha de la curva de respuesta ventilatoria ante la hipercapnia, a dosis dependientes la respuesta se ve obnubilada y esto se hace presente para cualquier gas inhalado. Y también se puede encontrar efecto a la respuesta ventilatoria a la hipoxemia.

A dosis bajas de sevoflurano se disminuye la depresión ventilatoria, a diferencia del isoflurano y enflurano con los cuales por el contrario se ha descrito un aumento progresivo de la depresión ventilatoria. También se han observado cambios en la capacidad residual funcional, lo cual sucede con todos los agentes inhalados, esto implica un aumento de hasta 20%, se ha visto que no progresa y termina unas horas después de que el ingreso de gas concluyó.

Una ventaja teórica es un efecto de broncodilatación al usar los sedantes inhalados, esto se produce al suprimirse los efectos vagales a nivel de la vía aérea relajando el músculo liso de la misma e inhibiendo la liberación de agentes broncoconstrictores, por lo tanto, se acepta que la conductancia de la vía aérea superior aumenta; sin embargo, este efecto se ha visto variado dependiendo del gas que se esté usando.

En conclusión, los efectos funcionales respiratorios son muy diversos y es complejo entender los resultados ya que pueden ser opuestos, aunque esto es dependiendo del tipo de neumopatía y dentro de esto, cuál es el mecanismo de hipoxemia que predomine sabiendo que en la mayor parte de las enfermedades hay una combinación de todos los mecanismos, también existe una dependencia relacionada con el agente inhalado que se administre así como de la dosis, por lo que no es sencillo entender algunos puntos funcionales. Definitivamente hay que vigilar el efecto sobre el espacio muerto y que podría constituir una desventaja considerable, pero representa un área muy grande de investigación para ampliar el conocimiento.

## ¿EXISTE EVIDENCIA DE CARDIOPROTECCIÓN EN LA SEDACIÓN INHALADA?

El concepto de cardioprotección, ligado al pre y postcondicionamiento miocárdico, no es reciente. En 1976 Bland y Lowenstein mencionaron que el halotano (en un estudio con perros) a una concentración de 0.75 MAC, disminuía la elevación del segmento ST postisquemia. En 1997 de forma simultánea tres grupos diferentes, entre ellos Kersten y colaboradores, reportaron que tanto halotano como isoflurano administrados antes de la oclusión prolongada de una coronaria y reperusión de la misma reducían la extensión de la zona de infarto *in vivo*.<sup>76,77</sup>

Desde entonces, este concepto ha sido y sigue siendo motivo de estudio e investigación, en relación a todos los anestésicos, pero muy particularmente a los anestésicos inhalados. Los principales mecanismos por los que se atribuye un efecto cardioprotector a los diferentes anestésicos son: retraso en la permeabilidad mitocondrial por inhibición de la apertura de los poros de permeabilidad transicional mitocondrial (mPTP), los cuales se consideran reguladores de la muerte celular apoptótica o por necrosis, esta última inducida por estrés oxidativo; activación de canales de potasio afines a ATP; modulación de la respuesta inflamatoria y efecto barrido de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), entre los que principalmente se encuentran los radicales libres de oxígeno.<sup>72,78</sup> Una vez descritos estos mecanismos, numerosos investigadores han orientado sus trabajos a la relación de los mismos con los diferentes anestésicos.

Como ya se mencionó, hace más de 40 años se ha hablado de los efectos benéficos del halotano y el isoflurano en el miocardio isquémico. Más recientemente, Asgeri y su equipo refieren que tanto el isoflurano como el propofol restauran la función miocárdica global, pero sólo el isoflurano preserva la función en el miocardio isquémico; estos autores no encontraron diferencia significativa en la concentración de factor de necrosis tumoral (FNT) entre las regiones isquémicas y las no isquémicas, con los dos anestésicos. También con los dos agentes encontraron bajas concentraciones de compuestos relacionados con el estrés oxidativo, como el malonil dialdehído (MDD), pero fue aún menor con el propofol, por lo que se menciona que éste tiene una función básica de antioxidante, efecto apoyado también por Soh y colaboradores. Sin embargo, se concluye que en el caso de isoflurano los efectos de preconditionamiento parecen ser superiores que los de propofol.<sup>72,78</sup>

Por otro lado, Soh también hace mención a la atenuación, por parte de los anestésicos inhalados, de la degradación de la capa de glicocáliz endotelial después del daño isquemia/reperusión; la integridad del glicocá-

lix juega un papel muy importante en la prevención de la adhesión de leucocitos y plaquetas, mitigando así la inflamación y el edema tisular.<sup>78</sup>

La mayoría de los trabajos que han validado los efectos antiisquémicos de los anestésicos inhalados se han realizado en diferentes especies de animales mamíferos. Clínicamente tanto el sevoflurano e isoflurano como propofol han sido estudiados durante su administración continua para anestesia y el preconditionamiento no fue estrictamente examinado, ya que se vieron involucrados diferentes factores como las comorbilidades del paciente, edad, el uso de otros fármacos como los vasopresores, opioides, etcétera; por lo que también debe considerarse que los efectos benéficos atribuidos a los anestésicos inhalados pueden deberse en parte a los cambios favorables en las determinantes de la relación demanda/aporte de oxígeno miocárdico, más que a su efecto protector directo.<sup>79</sup>

En relación a cuál anestésico inhalado tiene ventaja sobre los demás para ser usado en aquéllos con problemas cardiacos, en general se sabe que isoflurano y sevoflurano tienen muchas similitudes en cuanto a su farmacocinética, en la estabilidad cardiaca que proporcionan y que se ve reflejada en el nivel de marcadores de daño miocárdico (troponinas); además, se menciona que se pueden usar en forma equivalente en pacientes sometidos a *bypass* coronario con circulación extracorpórea.<sup>32</sup>

Por otro lado, Dharmalingam y colaboradores ponen de manifiesto que tanto isoflurano como sevoflurano modulan el estrés oxidativo y disminuyen las especies reactivas derivadas del nitrógeno durante cirugía de *bypass* coronario; el isoflurano «parece» proporcionar mejor protección durante el periodo previo al *bypass*, mientras que el sevoflurano provee protección tanto en el periodo pre como post *bypass*.<sup>80</sup>

Sin embargo, en un reciente trabajo se refiere que el desflurano, además de ser el de más rápida eliminación, proporciona mejor estabilidad hemodinámica en casos sometidos a cirugía cardiaca y en cardiopatas en cirugía no cardiaca.<sup>81</sup>

Como se mencionó anteriormente, es importante considerar las diferentes variables que se pueden presentar en cada caso. En un interesante trabajo realizado en ratas ancianas anestesiadas con sevoflurano, se encontró que la actividad del factor nuclear de transcripción ( $NFK_{\beta}$ ), en su papel regulador de genes y ligado al éxito del preconditionamiento por los anestésicos inhalados, fue diferente y con poca actividad, ya que los parámetros de función miocárdica medidos, presión ventricular izquierda que disminuyó y la presión ventricular izquierda al final de la diástole que aumentó, demostraron que en el miocardio anciano podría haber pérdida de la cardioprotección relacionada con los anestésicos inhalados.<sup>82</sup>

En un estudio *in vitro* con células madre de cardiomiocitos humanos, se llevó a cabo un preacondicionamiento con isoflurano y se encontró que este anestésico despolarizó la mitocondria mediante la apertura de los canales de K<sup>+</sup> afines a ATP, disminuyó el consumo de oxígeno y estimuló la generación de especies reactivas de oxígeno. Los autores concluyen que el preacondicionamiento con isoflurano protegió a estas células de muerte por estrés oxidativo y disminuyó la permeabilidad mitocondrial al retrasar la apertura de los mPTP.<sup>83</sup>

En un metaanálisis de pruebas aleatorias que compararon los efectos de diferentes anestésicos volátiles contra propofol en cuanto a morbimortalidad de pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar, se concluye que a pesar de que los anestésicos inhalados fueron superiores en cuanto a la mortalidad a largo plazo y a la evolución secundaria, basada en la presencia de infarto del miocardio, nivel de troponinas, uso de inotrópicos, tiempo de extubación e índice cardíaco, se requieren **más estudios con poblaciones más** numerosas y aleatorizados, basados en casos de alto riesgo con protocolos homogeneizados, tanto quirúrgicos como anestésicos, para evaluar el impacto de los anestésicos inhalados contra propofol, que revelen los efectos a corto y largo plazo de los mismos en la protección cardíaca y renal.<sup>84</sup>

En 2019, con el fin de apoyar la hipótesis de que los agentes inhalados, a través de su efecto cardioprotector, mejoran la evolución clínica de los pacientes con infarto miocárdico después de cirugía cardíaca con *bypass*, se realizó un estudio multicéntrico (13 países, 30 centros, ciego) en el que aleatoriamente se asignó a los sujetos a diferentes grupos manejados con isoflurano, sevoflurano, desflurano y con propofol; se evaluó la muerte por cualquier causa a un año. Este estudio conocido como MYRIAD incluyó 5,400 pacientes y fue suspendido cuando se llevaban analizados 99.1% de los casos porque los autores lo consideraron inútil pues no existía ninguna diferencia entre los grupos.<sup>85</sup>

En una editorial Sellers y Fedorko, con comentarios a un trabajo realizado en Corea del Sur en el que se comparan los efectos de anestesia total intravenosa contra anestesia inhalada después de cirugía cardíaca con *bypass* y a tres años de evolución, mencionan que los resultados a favor de TIVA en este estudio son contrarios a lo que se ha reportado previamente y que a pesar de lo encontrado en el MYRIAD, estamos lejos de poder dar una respuesta, ya que estamos menos ciertos de lo que estábamos antes y que en futuros trabajos se deberán considerar factores como que el caso tenga o no circulación extracorpórea, entre otros. En la editorial se finaliza diciendo: «el show debe continuar».<sup>86</sup>

Es importante recordar que para que un estudio clínico tenga una adecuada clase de recomendación y un nivel de evidencia de alta calidad (COR y LOE, por sus

siglas en inglés respectivamente), debería tener idealmente una clasificación 1 con nivel A, es decir, que el beneficio de estrategias clínicas, intervenciones, tratamiento o pruebas diagnósticas sea mucho mayor que el riesgo, y que además cuente con una alta calidad de evidencia, mayor que un estudio controlado aleatorizado, o bien ser un metaanálisis de trabajos de alta calidad aleatorizados o aún más, incluir una o más pruebas controladas, aleatorizadas, corroboradas por estudios registrados de alta calidad.<sup>87</sup>

Desafortunadamente hoy en día no se cuenta con trabajos clínicos de clase 1 nivel A en relación con la cardioprotección inferida por los anestésicos inhalados.

### ¿EXISTE EVIDENCIA DE NEUROPROTECCIÓN EN LA SEDACIÓN INHALADA?

La isquemia cerebral puede deberse a muy variados factores: hipotensión arterial y edema cerebral, trombo, émbolo o, en algunos casos quirúrgicos, la necesidad por parte del cirujano de ocluir grandes vasos como en la endarterectomía carotídea o bien a la ruptura de un aneurisma transquirúrgico, lo que nos conduce a la necesidad de encontrar el medio para poder proporcionar neuroprotección, la cual se puede definir como «el mantenimiento de la integridad del sistema neurológico».

Este desafío, que tiene una extrema complejidad y cuyo mecanismo no está totalmente dilucidado, tiene una larga historia con un gran número de esfuerzos e investigaciones en muchos sentidos y diferentes metas buscando fármacos que puedan llevar a cabo esta intrincada tarea; los anestésicos han ocupado un importante lugar en estas investigaciones.

Los antecedentes de la posible propiedad neuroprotectora de los anestésicos inicia con el ciclopropano en 1963 y a partir de entonces la cantidad de investigaciones a este respecto han sido enormes.

Desde aquel momento y descubriendo que los anestésicos eran capaces de disminuir la tasa de consumo de oxígeno cerebral, se propuso que eran agentes idóneos y confiables para proporcionar neuroprotección. Sin embargo, los resultados no fueron alentadores. Había otros factores que descubrir y considerar, además de la disminución de la tasa de consumo de oxígeno cerebral.

El evento de isquemia/reperfusión involucra la liberación de una cantidad monumental de complejos procesos neuroquímicos que se van desarrollando tanto en tiempo como en espacio. Los elementos participantes en el desarrollo de esta cascada pueden causar o ser causados por muchos otros eventos, lo que hace que sea un fenómeno heterogéneo que da inicio con la disminución del aporte de oxígeno al tejido nervioso por hipoperfusión, seguido por excitotoxicidad, estrés oxidativo, disfunción de la barrera hematoencefálica,

daño microvascular, activación de elementos hemostáticos, inflamación y finalmente muerte y apoptosis celular que comprende a las neuronas, la glía y las células endoteliales. Todos los procesos anteriormente citados conforman un estado continuo por horas o días. La mejor posibilidad para poder restablecer cierto equilibrio neuronal depende de que se pueda reestablecer el flujo sanguíneo y consecuentemente reducir el tamaño del infarto a través de hacer posible el salvamento de la zona de penumbra alrededor de la lesión central, aunque paradójicamente resulta en un daño secundario considerable, ya que es frecuente que la recanalización vascular dé lugar a hemorragia debido a daño microvascular. Éste es probablemente secundario a la acción de los leucocitos, que dañan el endotelio, obstruyen la microcirculación y rompen la barrera hematoencefálica causando edema vasogénico; además que infiltran el tejido nervioso en donde liberan citoquinas para finalmente propagar la inflamación.<sup>88</sup>

La oportunidad de brindar neuroprotección se divide en dos áreas: la primera, que se establece dentro de las primeras 12 horas, va encaminada a interrumpir los rápidos mecanismos de necrosis celular representados esencialmente por la cascada secundaria a la liberación de glutamato con la entrada incontrolada y masiva a la célula y sus componentes de calcio, con un efecto destructivo superlativo. La segunda área comprende las primeras 72 horas y la tarea de acción se dirige al bloqueo de las citoquinas, la inhibición o barrido de los radicales de oxígeno y de nitrógeno libres y principalmente a tratar de limitar la extensión de la apoptosis. Se ha propuesto que lo anterior se puede lograr mediante el pre y postcondicionamiento cerebral.<sup>89</sup>

Los estudios con animales de laboratorio especialmente con ratones, encaminados a tratar de encontrar los efectos que pudieran tener los anestésicos inhalados sobre los mecanismos anteriormente citados, han tenido diferentes fines, entre los que se encuentran los que se describen a continuación.

En una revisión y metaanálisis realizada por Archer y colaboradores, efectuada sobre 80 publicaciones de una buena calificación por su calidad y planeación y dedicadas al resultado de la oclusión de la arteria cerebral media sobre el volumen de infarto cerebral y la calificación de déficit neurológico en roedores sanos machos y su relación con la utilización de anestésicos en general, se reporta una disminución de  $28 \pm 4\%$  en estas variables sumadas. Un análisis de regresión (41 publicaciones) mostró que el mejor nivel de neuroprotección era obtenido cuando la exposición a anestésicos era uno o más días antes de la isquemia en contra de una exposición de tres horas o menos (17 publicaciones). En otro análisis de cinco publicaciones, tres con sevoflurano y dos con isoflurano que estuvieron orientados a especímenes con diferentes estados y condiciones preisqué-

micas que el resto de las analizadas por los autores, se compararon machos contra hembras, obesos contra peso normal, diabético contra no diabético, dieta rica en grasas contra dieta normal y jóvenes contra viejos; los autores encontraron que estas características eran decisivas para revelar una falla en la neuroprotección, ya que el daño neurológico fue 45% mayor que con el grupo control de animales machos jóvenes.<sup>90</sup>

Los estudios en general muestran como consecuencia de la aplicación de los anestésicos un aumento en la vía de supervivencia de la proteína cinasa B, la cual inhibe los procesos apoptóticos, un aumento de la cantidad de Bcl2 (antiapoptótico) y disminución de BAX (proapoptótico), retardo en la apertura de los poros de transición de la mitocondria con la consecuente disminución de la liberación de citocromo C (efecto antiapoptótico), disminución de las IL 6 y 1B como mediadores de la inflamación, aumento de la capacidad antioxidante por aumento de la actividad de la glutatión peroxidasa y de la catalasa, activación y apertura de los canales de  $K_{ATP}$  como protectores de la entrada de calcio a la célula; además, se ha encontrado la promoción de la expresión de la sintetasa del óxido nítrico endotelial, con su consecuente acción vasodilatadora.<sup>91</sup>

En contraste con lo anterior, en los estudios dedicados a los animales con comorbilidades y en los cuales se evidenció la falta de neuroprotección, los mecanismos fueron diferentes de acuerdo a cada grupo: en el de ratas diabéticas y obesas se constató una falta de respuesta de los canales de  $K_{ATP}$  a la isquemia, mientras que en los especímenes viejos el factor sobresaliente fue la incapacidad de revertir la supresión de BCL2 producida por la isquemia. En el caso de las ratas hembras, el isoflurano no produjo la inducción de la proteína cinasa B. Los mecanismos de supervivencia que operan en animales jóvenes machos no parecen funcionar para especímenes hembras, viejos y con comorbilidades. Lo anterior pudiera dar paso a que se hicieran más investigaciones en animales con estas características.

Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de las investigaciones en animales de laboratorio en el campo de la isquemia cerebral, la factibilidad de trasladar los resultados hacia humanos es muy baja por varias razones, entre las que destacan: una discrepancia patente de diferencias esenciales entre especies o baja validez externa, baja validación interna o la confianza que exista realmente de una causa efecto innegable y problemas con las investigaciones clínicas.<sup>92</sup>

La posibilidad de cuantificar en humanos el grado de protección cerebral, si es que existe, requiere de investigaciones extraordinariamente complejas. Como ejemplo, en los pacientes con hemorragia subaracnoidea, para poder establecer si hubo protección o no, hay que tener en cuenta muchísimas variables como

el estado previo del caso, el grado de Hunt y Hess al que pertenece, el grado en donde está en la clasificación de Fischer, si es diabético o no y una enormidad de datos más que no son fácilmente comparables con otros grupos.

Por lo anterior, las investigaciones realizadas al respecto en humanos son en general escasas y con una baja cantidad de pacientes y resultados muy poco contundentes, que no alcanzan un grado de recomendación.

A últimas fechas, entre otras investigaciones, ha sido base de algunos estudios realizados en casos con ruptura de aneurismas con hemorragia subaracnoidea encaminados a demostrar que los anestésicos inhalados, por su propiedad de fomentar la expresión de la sintetasa del óxido nítrico endotelial, pueden ayudar al combate del vasoespasmio común y a la posibilidad de mitigar el daño secundario, al proveer de circulación en la zona afectada, los resultados no son concluyentes.<sup>93</sup> Sin embargo, hasta el momento, no hay evidencia fuerte y confiable de protección cerebral efectiva con anestésicos inhalados.

Por otra parte, los anestésicos inhalados deben ser utilizados con precaución en pacientes con lesión intracraneal, debido a que los tres anestésicos ocasionan una vasodilatación arterial cerebral y un incremento concomitante en el flujo sanguíneo cerebral. Los anestésicos inhalados afectan parcialmente la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral a cambios en la concentración de CO<sub>2</sub>. Ambas situaciones pueden generar un incremento de la presión intracraneal. Algunos estudios revelaron que la sedación inhalada con isoflurano y desflurano en normocápnicos no incrementa la presión intracraneal, pero sevoflurano puede acompañarse de disminución de la presión arterial media y de la presión de perfusión cerebral.<sup>94,95</sup>

## EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA SEDACIÓN INHALADA

### ¿Hay efectos adversos descritos por el uso de sedación inhalada en el paciente crítico?, ¿qué evidencia hay con respecto a daño renal?

Se han descrito efectos adversos asociados al uso de anestésicos inhalados, desde las publicaciones previas con el uso del metoxiflurano, un anestésico inhalado de antigua generación, produciendo insuficiencia renal por grandes concentraciones de fluoruro > 50 μmol/L que produce.<sup>96</sup> Este dato ha generado una limitada valoración de la asociación de los niveles de fluoruro y los agentes anestésicos actuales.

La nefrotoxicidad inducida por fluoruro, el cual se forma durante la biotransformación de los agentes anestésicos inhalados, ha sido investigada en varios estudios mediante los cuales se ha demostrado que los niveles

de fluoruro sérico definitivamente se incrementan, pero esto no es un factor de riesgo para disfunción renal.<sup>97,98</sup>

Contrariamente a la percepción histórica de la nefrotoxicidad generada por los anestésicos halogenados, estudios recientes demostraron que los anestésicos inhalados poseen importantes efectos protectores multiorgánicos, sobre todo después de condiciones isquémicas e inflamatorias que se presentan en los periodos perioperatorios. Se determinó claramente que los anestésicos inhalados son poderosos moduladores tanto de la inflamación como de la insuficiencia renal.<sup>97,98</sup> Varios estudios encontraron que los anestésicos inhalados tienen importante efecto protector en el riñón porque atenúan la necrosis tubular y disminuyen los efectos nefrotóxicos debidos a la infiltración de leucocitos proinflamatorios y la generación de citoquinas después del daño renal.<sup>94,95</sup>

### ¿Es seguro el uso de sedación inhalada para el personal de UCI?

La aplicación de los anestésicos halogenados para la sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos se ha vuelto más práctica y significativamente simplificada desde que se introdujeron por primera vez los dispositivos de conservación anestésica (*AnaConDa* o *Sedacona ACD*) en 2001. Éste es un dispositivo de pequeño tamaño, de fácil colocación, adaptable a todo tipo de ventilador, que permite la reutilización del gas y con el consiguiente ahorro de anestésico inhalatorio, es un filtro intercambiador de calor y humedad modificado que, intercalado en el circuito de ventilación del paciente, permite administrar un agente halogenado (isoflurano o sevoflurano) por medio de una cámara de vaporización conectada a una jeringa con anestésico líquido en donde no se necesita vaporizador ni flujo de gas fresco.<sup>50,99</sup>

El anestésico se difunde sobre la superficie del evaporador (también denominado varilla), el cual se vaporiza instantáneamente, siendo arrastrado por el flujo de gas inspiratorio y entregado a los pulmones. Durante la espiración, 90% del anestésico volátil se condensa en la superficie de las fibras de carbón activado y se libera de nuevo al paciente en la próxima inspiración. Por consiguiente, sólo 10% del agente anestésico atraviesa el filtro y se elimina finalmente al exterior a través de la salida espiratoria del ventilador; con una contaminación ambiental teóricamente baja y un consumo de gases halogenados similar al observado con los sistemas circulares de bajo flujo. Para evitar la contaminación ambiental, se conecta la salida del gas del respirador ya sea al sistema de extracción de gases del hospital o bien a un recipiente con material absorbente de carbón activado.<sup>50</sup>

Los estudios que se centran en los efectos sobre la salud de la exposición laboral a los halogenados son

escasos. En principio, lo más probable es que la exposición a una concentración baja de gas (< 2 ppm) no esté asociada con un mayor riesgo de disfunciones orgánicas, neurotoxicidad o deterioro cognitivo; se han descrito muy pocos casos de asma alérgica y dermatitis de contacto.<sup>50</sup>

Las recomendaciones del Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional de los Estados Unidos, (NIOSH, por sus siglas en inglés) tiene niveles de exposición definidos que son de dos ppm, que no deben excederse durante un periodo de una hora.<sup>50</sup>

El uso de adsorbedores que están conectados al tubo de eliminación de gas, disminuyen la eliminación del halogenado al ambiente ya que los adsorbedores están llenos de carbón activado y unen los anestésicos halogenados a su superficie interna. El dispositivo de conservación anestésica en la Unidad de Cuidados Intensivos parece ser ambientalmente seguro con un bajo grado de contaminación por isoflurano, siempre que los usuarios sigan las instrucciones para estandarizar las rutinas en el manejo del equipo y del isoflurano.<sup>29,99,100</sup>

### ¿CUÁLES SON LAS CONTRAINDICACIONES DE LA SEDACIÓN INHALADA?

Las contraindicaciones para el uso de sedación inhalada en el paciente crítico son:

1. Hipertensión intracraneal,<sup>14</sup> fuga aérea significativa (p. ej., fístula broncopleurales) e hipersensibilidad a los agentes inhalados.
2. El sevoflurano está contraindicado en aquéllos con antecedentes o sospecha de hipertermia maligna. No se recomienda el uso de sevoflurano por más de 48 horas sin monitoreo de la función renal. Finalmente, el sevoflurano debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad de Duchenne.<sup>17</sup>

Se requieren más estudios para recomendar su uso en poblaciones específicas y demostrar un beneficio superior a la sedación intravenosa, aunque es una opción segura en escenarios clínicos apropiados.<sup>17</sup>

### ¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD DE LA SEDACIÓN INHALADA EN COMPARACIÓN CON LOS SEDANTES CONVENCIONALES (PROPOFOL/MIDAZOLAM)?

La sedación facilita la ventilación mecánica, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos además de ser necesaria para lograr comodidad y seguridad en los procedimientos realizados en la Unidad de Cuidados Intensivos al disminuir la ansiedad, la agitación y el dolor.<sup>29</sup>

Ningún agente sedante actualmente disponible tiene las características de un fármaco ideal. El midazolam y

el propofol han sido los agentes sedantes más utilizados; sin embargo, la infusión a largo plazo de estos medicamentos puede resultar en un tiempo de despertar prolongado y en una mayor estancia hospitalaria. Los anestésicos volátiles brindan la ventaja de una sedación segura al mismo tiempo que una mayor capacidad de control en comparación con la mayoría de los agentes de sedación intravenosos, ya que carecen de acumulación o desarrollo de tolerancia.<sup>19</sup>

Los agentes sedantes más utilizados en las unidades de cuidados intensivos de los Estados Unidos son el midazolam y el propofol. Ambos fármacos tienen efectos secundarios de importancia clínica. El midazolam puede provocar síntomas significativos de abstinencia al suspender su uso en algunos pacientes. Se ha descrito que el uso de infusiones de propofol mayores de 4 mg/kg/h durante más de 48 horas puede generar síndrome de infusión por propofol, el cual se presenta como una acidosis metabólica con anión gap aumentado, falla cardíaca rápidamente progresiva, rhabdomiólisis e hipercalcemia. Ambos fármacos pueden inducir tolerancia y acumularse con el uso prolongado.<sup>19</sup>

El isoflurano se considera uno de los fármacos anestésicos más seguros y, a menudo, se usa en la práctica clínica para pacientes con función renal o hepática marginal. Las comparaciones con midazolam y propofol en adultos han mostrado efectos de sedación aceptables y tiempos de destete más cortos, sin tolerancia reportada ni síntomas de abstinencia. Sin embargo, el uso de isoflurano requiere personal debidamente capacitado, lo que hace que este método de sedación requiera entrenamiento profesional. Ésta puede ser una de las razones por las que la sedación con isoflurano no se ha convertido en una modalidad de tratamiento estándar en la Unidad de Cuidados Intensivos. Varias condiciones clínicas también pueden contribuir a las reservas en el uso de este método debido a la vasodilatación que puede causar el isoflurano, por ejemplo, en hipovolemia severa o en pacientes con presión intracraneal elevada.<sup>100</sup>

Debido a la poca disponibilidad del sistema hasta el momento, la experiencia clínica con los sistemas de conservación anestésica actualmente es limitada y la mayoría de los estudios se refieren al uso con isoflurano. La sedación por inhalación puede ser ventajosa en algunos casos y proporciona un método alternativo para lograr una sedación adecuada en pacientes críticamente enfermos.<sup>19,100</sup>

### ¿LA SEDACIÓN INHALADA MANTIENE LA ESTABILIDAD HEMODINÁMICA?

Al hablar de estabilidad hemodinámica, nos encontramos con distintos escenarios clínicos según el tipo de gas que se utilice; por un lado, gases como el halotano inducen depresión miocárdica y disminuyen considera-

blemente las resistencias vasculares sistémicas, desencadenando depresión hemodinámica importante. Mientras que los pacientes anestesiados con gases como isoflurano y sevoflurano presentan mayor estabilidad pese a la disminución en la presión arterial media y en las resistencias vasculares sistémicas. Actualmente el sevoflurano es el que ha demostrado tener más beneficios para mantener la estabilidad hemodinámica, sobre todo durante y después de la cirugía cardiaca.

### ¿EL USO DE SEDANTES INHALADOS SE ASOCIA AL DESARROLLO DE DELIRIO EN UCI?

El delirio es una alteración cerebral aguda, caracterizada por la aparición repentina de confusión. Puede tener un curso fluctuante y acompañarse de falta de atención y frecuentemente alteración del estado de conciencia y puede clasificarse como activo, hipoactivo o mixto.<sup>101,102</sup>

Los factores de riesgo asociados al desarrollo del delirio incluyen los siguientes: déficit en los cuidados de enfermería, la ansiedad y el dolor, el uso de dispositivos de monitoreo, el uso de algunos fármacos, la alteración del ciclo sueño-vigilia, así como también factores del medio ambiente como pueden ser el exceso de luz, la temperatura o el ruido.

La herramienta más utilizada y validada para la identificación del delirio es el método de la evaluación de confusión en la Unidad de Cuidados Intensivos (CAM-ICU, por sus siglas en inglés).<sup>103</sup>

El impacto del desarrollo de delirio en los pacientes hospitalizados tanto en salas generales como en las de terapia intensiva se ve reflejado no sólo en el incremento en la estancia hospitalaria, sino también en los costos derivados de su atención.<sup>104</sup> La aparición del delirio asociado a la sedación ha sido descrita especialmente cuando son utilizados fármacos como las benzodiacepinas. La inclusión de los agentes inhalados para la sedación de pacientes críticos bajo ventilación mecánica abre la interrogante de si su uso podría incrementar o no la incidencia de delirio comparado con agentes intravenosos.

Existen hasta este momento pocos estudios que evalúan el delirio asociado a la sedación inhalada. Se sabe que la incidencia de delirio va de 4.7 a 22% en los casos que emergen tras el uso de estos agentes inhalados como anestésicos, aunque esto puede ser diferente durante su uso como agentes sedantes en periodos de tiempo más prolongados.<sup>105</sup>

Existen múltiples factores de riesgo en los pacientes críticos, especialmente en aquéllos bajo soporte ventilatorio, que los predisponen a desarrollar delirio. Se debe promover la identificación del delirio en los pacientes críticos, especialmente en aquéllos bajo algún tipo de sedación. Existen pocos ensayos clínicos aleatorizados que comparan específicamente el desarrollo de delirio

y el uso de sedantes intravenosos (propofol/midazolam) vs sedación inhalada. Al parecer se observa una disminución del delirio en sujetos con sedación inhalada (isoflurano/sevoflurano) comparado con sedantes intravenosos (propofol/midazolam).<sup>105</sup>

### ¿POR CUÁNTO TIEMPO SE PUEDE UTILIZAR LA SEDACIÓN INHALADA?

En un ensayo clínico aleatorizado, piloto y abierto realizado en cuatro UCI canadienses, la duración de la sedación con isoflurano inhalado fue de 114 horas, mientras que por vía intravenosa fue de 88 horas. Los niveles de fluoruro en suero aumentaron con la duración de la sedación con isoflurano, pero no se asociaron a una alteración de la función renal. Se demostró seguridad y aceptabilidad preliminares adecuadas de los anestésicos volátiles inhalados para la sedación a largo plazo.<sup>26</sup>

Se llegó a la conclusión de que la sedación rutinaria con isoflurano en la UCI es factible, eficaz, segura y tiene un periodo de despertar relativamente corto. En algunos sujetos con dificultad para la sedación, este método puede disminuir significativamente el costo de la sedación y mejorar su eficacia.<sup>106</sup>

En una cohorte consecutiva de 369 pacientes quirúrgicos en estado crítico con ventilación mecánica durante más de 96 horas, se estudiaron 200 casos tras excluir 169, de los cuales en 72 se usó sedación con isoflurano y 128 sedación con midazolam/propofol, y se comparó la sedación con isoflurano mediante el sistema *AnaConDa* comparado con la sedación intravenosa con propofol o midazolam. El resultado fue que la mortalidad intrahospitalaria y a los 365 días con isoflurano fue significativamente menor que tras la sedación con propofol/midazolam: 40 vs 63% y 50 vs 70%, respectivamente. En conclusión, la sedación a largo plazo con sevoflurano parece ser bien tolerada en este grupo de pacientes críticos tras la cirugía.<sup>107</sup>

Después de analizar estos estudios podemos dar respuesta a nuestra pregunta inicial realizando las siguientes recomendaciones:

1. La sedación inhalada por más de 24 horas es segura a largo plazo, siempre y cuando se cuente con personal capacitado y que esté familiarizado con el uso de estos medicamentos en la UCI.
2. Al momento no se han reportado efectos adversos sobre el sistema cardiorrespiratorio o sobre la función hepática o renal.
3. Es recomendado cuando se utiliza sedación inhalada prolongada contar con un sistema de barrido como el *FlurAbsorb*, para mantener la seguridad en el lugar de trabajo, y por último, se ha relacionado con menores días de estancia intrahospitalaria y mortalidad

En conclusión, se necesitan más investigaciones para estudiar los posibles beneficios clínicos y el papel óptimo de los agentes inhalados para la sedación en UCI a largo plazo, así como el impacto en la función neurocognitiva y establecer periodos de tiempo más específicos en los que puede ser utilizada con seguridad (Figura 4).

### CONCLUSIONES

La sedación es un ejercicio fundamental del intensivista para poder brindar atención al paciente críticamente enfermo. La sedación inhalada con el uso de agentes anestésicos volátiles en UCI como el sevoflurano, desflurano o isoflurano es creciente con resultados prometedores para brindar tiempos de extubación más rápidos y mayor estabilidad cardiovascular. De dichos anestésicos volátiles, el de mayor uso y mayor evidencia es el isoflurano.

El uso de agentes volátiles dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos es una técnica novedosa que todavía requiere capacitación del personal y aceptación cultural. Se ha descrito la administración de sedación

inhalada mediante dos dispositivos: el *MIRUS* y se-daconda *ACD-S* o *AnaConDa-S*, siendo este último el de mayor uso debido que permite una eficiencia de reflexión de 80 a 90% y tiene un espacio muerto pequeño de 50 mL, lo que permite el uso en pacientes ventilados incluso con volúmenes tidales pequeños de hasta 200 mL. La medicina basada en la evidencia ha demostrado que el uso de sedación inhalada es útil como alternativa a la sedación intravenosa profunda en casos de estatus asmático, estatus epiléptico o síndrome de distrés respiratorio, sobre todo en aquellos con requerimiento de ECMO. Asimismo, su uso se recomienda en los pacientes postcirugía cardiaca donde brinda la oportunidad de tiempos de extubación más rápidos, menor deterioro cognitivo y menor elevación de troponinas. Se requieren más estudios para recomendar su uso en el contexto de casos postparo cardiaco con uso de hipotermia controlada y en quemados. En casos obstétricos y pediátricos críticos, de momento no se puede recomendar su uso debido a que puede generar disfunción psicomotora en los niños y deficiencias funcionales cognitivas, pero también se requieren mayores estudios.

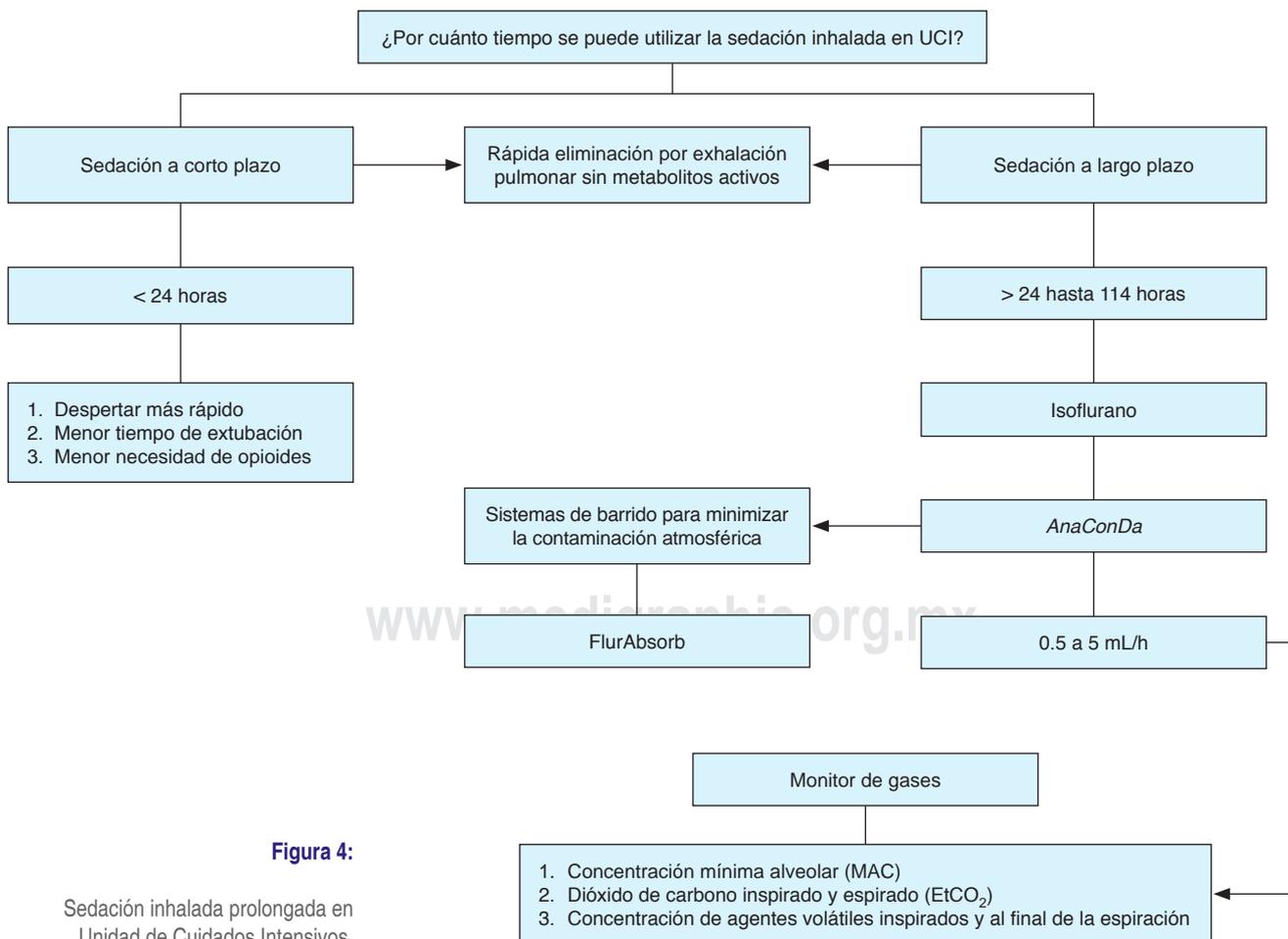


Figura 4:

Sedación inhalada prolongada en Unidad de Cuidados Intensivos.

En el contexto de la pandemia por COVID-19 ha demostrado ser una estrategia segura para la sedación de pacientes bajo ventilación mecánica, donde puede disminuir el requerimiento de opioides y sus complicaciones, además de tener efectos antiinflamatorios, proporcionar broncodilatación y mejoría de los parámetros de oxigenación, así como el beneficio de una sedación profunda para el manejo de la ventilación mecánica asistida en el caso de pacientes con SIRA.

La sedación inhalada ha demostrado tener varios efectos fisiológicos importantes como son: efectos de modulación de inflamación con disminución en los niveles de citocinas y presencia de neutrófilos a nivel alveolar. Asimismo tiene efectos respiratorios muy diversos, el más importante es la retención de CO<sub>2</sub>, que puede ser una indicación para suspender la terapia. La cardioprotección brindada que está ligada a la disminución de radicales libres de oxígeno y a la modulación del estrés oxidativo y proporcionando una mejor estabilidad hemodinámica y la neuroprotección, siendo que en esta última donde aún no hay mucha evidencia. En cuanto a la nefrotoxicidad inducida por fluoruro, se ha visto que sus niveles sí se incrementan pero no es un factor de riesgo para generar disfunción renal.

Hasta el momento los estudios demuestran que el riesgo de exposición ambiental para el personal de Unidad de Cuidados Intensivos es bajo, debido a que sólo 10% del agente anestésico se elimina al exterior teniendo, por lo tanto, una concentración baja de gas (< 2 ppm). Por lo anterior, se puede concluir que la sedación inhalada en comparación con los sedantes convencionales utilizados en Unidad de Cuidados Intensivos (propofol, midazolam, etcétera) brinda una sedación segura, que puede ser utilizada por tiempos prolongados, carece de acumulación, lo que permite despertares más rápidos con buena seguridad hemodinámica y con menor asociación al desarrollo de delirio; sin embargo, se requieren más estudios de su utilización en el paciente críticamente enfermo. Su implementación en las terapias intensivas será una estrategia novedosa que permitirá al médico contar con una opción más para la sedación del paciente en estado crítico.

## REFERENCIAS

- Jerath A, Ferguson ND, Steel A, et al. The use of volatile anesthetic agents for long-term critical care sedation (VALTS): study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:560.
- Jerath A, Parotto M, Wasowicz M, et al. Volatile anesthetics. Is a new player emerging in critical care sedation? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:1202-1212.
- Meiser A. *Inhaled sedation in the intensive care unit*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2019 p. 1-8.
- Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B. Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46:1563-1566.
- Ponsonnard S, Cros J, Nathan N. Anestésicos halogenados. *EMC Anestesia-Reanimación*. 2014;40:1-23
- Rouillet S, Biais M, Sztark F. Absorción y distribución de los anestésicos halogenados. *EMC Anestesia-Reanimación*. 2010;36:1-6.
- Bomberg H, Volk T, Groesdonk HV, Meiser A. Efficient application of volatile anaesthetics: total rebreathing or specific reflection? *J Clin Monitor Comp*. 2018;32:615-622.
- Meiser A, Laubenthal H. Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19:523-538.
- Bomberg H, Groesdonk HV, Bellgardt M, et al. AnaConDa™ and Mirus™ for intensive care sedation, 24 h desflurane versus isoflurane in one patient. *Springerplus*. 2016;5:420.
- Mo J. Inhalation sedation: a systematic review and meta-analysis. *J Acute Care Surg*. 2019;9:45-53.
- Satyajeet Misra and Thomas Kosh. A review of the practice of sedation with inhalational anaesthetics in the intensive care unit with the AnaConDa® device. *Indian J Anaesth*. 2012;56:518-523.
- Caballero-López J., García-Sánchez, M., Giménez-Esparza, C. 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)*. Obtenido de <https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2020/05/PROTOCOLO-DE-SEDACIO%CC%81N-INHALATORIA-SEMICYUC-v.2.pdf>
- Celis-Rodríguez E, Díaz-Cortés JC, Cárdenas-Bolívar YR, et al. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia y delirium en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva*. 2020;44:171-184.
- Sackey P, Eriksson L, Martling C, et al. Case scenario: tailored sedation to the individual needs of the intensive care unit patient. *Anesthesiology*. 2010;113:1439-1446.
- Payen J. Toward tailored sedation with halogenated anesthetics in the intensive care unit? *Anesthesiology*. 2010;113:1268-1269.
- Cuesta A, Llorente de la Fuente A. Sedación inhalatoria en cuidados intensivos. *Anales de Pediatría Continuada*. 2014;12:142-146.
- Overview | *Sedaconda ACD-S for sedation with volatile anaesthetics in intensive care* | Guidance | NICE. Nice.org.uk. 2022. Available in: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg65>
- Jerath A, Beattie S, Chandy T, et al. Volatile-based short-term sedation in cardiac surgical patients. *Critical Care Medicine*. 2015;43:1062-1069.
- Jerath A, Panckhurst J, Parotto M, et al. Safety and efficacy of volatile anesthetic agents compared with standard intravenous midazolam/propofol sedation in ventilated critical care patients: a meta-analysis and systematic review of prospective trials. *Anesth Analg*. 2017;124:1190-1199.
- Krannich A, Leithner C, Engels M, et al. Isoflurane sedation on the ICU in cardiac arrest patients treated with targeted temperature management. *Critical Care Medicine*. 2017;45:e384-e390.
- Perbet S, Bourdeaux D, Lenoire A, et al. Sevoflurane for procedural sedation in critically ill patients: a pharmacokinetic comparative study between burn and non-burn patients. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2018; 37:551-556.
- Bryan Young G. Commentary on isoflurane in refractory and super-refractory status epilepticus. *Neurocritical Care*. 2021;35:611-612.
- Baron R, Binder A, Biniak R, et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci*. 2015;13:Doc19.
- Malcie Mesnil, Xavier Capdevila, Sophie Bringuier, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intens Care Med*. 2011; 37:933-941.
- López-Ramos JM, Gómez-Sainz JJ, Manzano-Canalechevarria A. Sevoflurane as adjuvant for sedation during mechanical ventilation in intensive care unit medical patients: Preliminary

- results of a series of cases. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2016;44:52-57.
26. Jerath A, Wong K, Wasowicz M, et al. Use of inhaled volatile anesthetics for longer term critical care sedation: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care Expo*. 2020;2:e0281.
  27. Suleiman A, Qaswal AB, Alnouti ME. Sedating mechanically ventilated COVID-19 patients with volatile anesthetics: insights on te last-minute potential weapons. *Sci Pharm*. 2021;89:86.
  28. Ramírez García H, Cerda Arteaga JM, Chávez Pérez C, et al. Sedación con sistema AnaConDa en pacientes COVID-19 crítico y su impacto en días de ventilación mecánica. *Med Crit*. 2022;36:138-141.
  29. Bellgardt M, Bomberg H, Herzog-Niescery J, et al. Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients: retrospective analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33:6-13.
  30. Krannich A, Leithner C, Engels M, et al. Isoflurane sedation on the ICU in cardiac arrest patients treated with targeted temperature management: an observational propensity-matched study. *Crit Care Med*. 2017;45(4):e384-e390.
  31. Zorrilla A, Nuñez R, Torres V, et al. The impact of volatile anesthetics choice on postoperative outcomes of cardiac surgery: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7073401.
  32. Freiermuth D, Mets B, Bolliger D, et al. Sevoflurane and isoflurane-pharmacokinetics, hemodynamic stability, and cardioprotective effects during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30:1494-1501.
  33. Dabrowski W, Rzecki Z, Czajkowski M, et al. Volatile anesthetics reduce biochemical markers of brain injury and brain magnesium disorders in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26:395-402.
  34. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, et al. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2011;106:840-850.
  35. Gregoretti C, Decaroli D, Piaccevoli Q, et al. Analgo-sedation of patients with burns outside the operating room. *Drugs*. 2008;68:2427-2443.
  36. Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, 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.
  37. Jaehde U, Sörgel F. Clinical pharmacokinetics in patients with burns. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29:15-28.
  38. Perbet S et al. Sevoflurane for procedural sedation in critically ill patients: A pharmacokinetic comparative study between burn and non-burn patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37:551-556.
  39. Chung W, Park S, Hong J, et al. Sevoflurane exposure during the neonatal period induces long-term memory impairment but not autism-like behaviors. *Pediatr Anesth*. 2015;25:1033-1045.
  40. Satomoto M, Satoh Y, Terui K, et al. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice. *Anesthesiology*. 2009;110:628-637.
  41. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology*. 2012;116:372-384.
  42. Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M. Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? *Early Hum Dev*. 2006;82:257-266.
  43. Silbereis JC, Pochareddy S, Zhu Y, et al. The cellular and molecular landscapes of the developing human central nervous system. *Neuron*. 2016;89:248-268.
  44. Meredith RM. Sensitive and critical periods during neurotypical and aberrant neurodevelopment: a framework for neuro developmental disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;50:180-188.
  45. Lee S, Chung W, Park H, et al. Single and multiple sevoflurane exposures during pregnancy and offspring behavior in mice. *Paediatr Anaesth*. 2017;27:742-751.
  46. Tobias JD. Therapeutic application and uses of inhalational anesthesia in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:169-179.
  47. Sackey PV, Martling CR, Radell PJ. Three cases of PICU sedation with isoflurane delivered by the AnaConDa. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:879-885.
  48. Arnold JH, Truog RD, Rice SA. Prolonged administration of isoflurane to pediatric patients during mechanical ventilation. *Anesth Analg*. 1993;76:520-526.
  49. Eifinger F, Hünseler C, Roth B, et al. Oberthuer A, Mehler K. Observations on the effects of inhaled isoflurane in long-term sedations of critically ill children using a modified AnaConda system. *Klin Padiatr*. 2013;225:206-211.
  50. Farrell R, Oomen G, Carey P. A technical review of the history development and performance of the anesthetic conserving device AnaConDa for delivering volatile anaesthetic in intensive and post-operative critical care. *J Clin Monit Comput*. 2018;32(4):595-604.
  51. Turner DA, Heitz D, Cooper MK, et al. Isoflurane for life-threatening bronchospasm: a 15 year single center experience. *Respir Care*. 2012;57:1857-1864.
  52. Shutte D, Zwitserloot AM, Houmes R, et al. Sevoflurane therapy for life-threatening asthma in children. *Br J Anaesth*. 2013;111:967-970.
  53. Delgado- Escueta AV, Waterline C, Treiman DM. Management of status epilepticus. *N Engl J Med*. 1982;306:1337-1340.
  54. Haafiz A, Kisson N. Status epilepticus: current concepts. *Pediatr Emerg Care*. 1999;15:119-129.
  55. Kofke WA, Snider MT, Young SR. Prolonged low flow isoflurane anesthesia for status epilepticus. *Anesthesiology*. 1985;62:653-656.
  56. Rivenes SM, Lewin MB, Stayer SA, et al. Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane and fentanyl-midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics. *Anesthesiology*. 2001;94:223-229.
  57. Hirshman CA, Edelstein G, Peetz S. Mechanism of action in inhalational anesthesia on airways. *Anesthesiology*. 1982;56:107-111.
  58. Tobias JD. Tolerance, withdrawal and physical dependency after long-term sedation and analgesia in children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28:2122-2132.
  59. Kong KL, Willatts SM. Isoflurane sedation in pediatric intensive care. *Crit Care Med*. 1995;23:1308-1309.
  60. Goa KI, Noble S, Spencer CM. Sevoflurane in paediatric anaesthesia: a review. *Pediatr Drugs*. 1999;1:127-153.
  61. Ferrando C, Aguilar G, Piqueras L, et al. Sevoflurane, but not propofol, reduces the lung inflammatory response and improves oxygenation in an acute respiratory distress syndrome model: a randomised laboratory study. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:455-463.
  62. Suter D, Spahn DR, Blumenthal S, et al. The immunomodulatory effect of sevoflurane in endotoxin-injured alveolar epithelial cells. *Anesth Analg*. 2007;104:638-645.
  63. Yue T, Roth Z'graggen B, Blumenthal S, et al. Postconditioning with a volatile anaesthetic in alveolar epithelial cells *in vitro*. *Eur Respir J*. 2008;31:118-125.
  64. Helmy SA, Al-Attayah RJ. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia*. 2001; 56: 4-8.
  65. Voigtsberger S, Lachmann RA, Leutert AC, et al. Sevoflurane ameliorates gas exchange and attenuates lung damage in experimental lipopolysaccharide-induced lung injury. *Anesthesiology*. 2009;111:1238-1248.
  66. Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, et al. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury *in vivo*. *Anesthesiology*. 2004;101:1313-1324.
  67. Giraud O, Seince PF, Rolland C, et al. Halothane reduces the early lipopolysaccharide-induced lung inflammation in mechanically ventilated rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2278-2286.
  68. Obal D, Rascher K, Favocchia C, et al. Post-conditioning by a short administration of desflurane reduced renal reperfusion injury after differing of ischaemia times in rats. *Br J Anaesth*. 2006;97:783-791.
  69. Hashiguchi H, Morooka H, Miyoshi H, et al. Isoflurane protects renal function against ischemia and reperfusion through inhibition of protein kinases, JNK and ERK. *Anesth Analg*. 2005;101:1584-1589.
  70. Kim M, Ham A, Kim JY, et al. The volatile anesthetic isoflurane induces ecto-5'-nucleotidase (CD73) to protect against renal ischemia and reperfusion injury. *Kidney Int*. 2013;84:90-103.

71. Urner M, Limbach LK, Herrmann IK, et al. Fluorinated groups mediate the immunomodulatory effects of volatile anesthetics in acute cell injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;45:617-624.
72. Asgeri M, Ahmadpour F, Negargar S, et al. The comparative myocardial protection by propofol and isoflurane in an *in vivo* model of ischemia reperfusion. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;15:56-65.
73. Kowalski C, Zahler S, Becker BF, et al. Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system. *Anesthesiology.* 1997;86:188-195.
74. Bland JHL, Lowenstein E. Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart. *Anesthesiology.* 1976;45:287-293.
75. Stureson LW, Malmkvist G, Bodelsson M, et al. Carbon Dioxide rebreathing with the anesthetic conserving device, *AnaConDa*®. *Br J Anesth.* 2012;109:279-283.
76. Stureson LW, Bodelsson M, Jonson B, et al. Anesthetic conserving device *AnaConDa*: dead space effect and significance for lung protective ventilation. *Br J Anesth.* 2014;113:508-514.
77. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, et al. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K (ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology.* 1997;87:361-370.
78. Soh S, Song JW, Choi N, et al. Anesthetic-induced myocardial protection in cardiac surgery: relevant mechanisms and clinical translation. *Anesth Pain Med.* 2018;13:1-9.
79. Pagel SP. Myocardial protection by volatile anesthetics in patients undergoing cardiac surgery: a critical review of the laboratory and clinical evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27:972-982.
80. Dharmalingam SK, Amirtharaj GJ, Ramachandran A, et al. Volatile anesthetic preconditioning modulates oxidative stress and nitric oxide in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Card Anaesth.* 2021;24:319-326.
81. Mandke A, Sarkar M, Deshpande C, et al. Newer volatile anesthetic agents in cardiac anesthesia: review of literature. *J Card Crit Care.* 2021;5:54-59.
82. Zhong C, Qiu H, Chen J, et al. Effects of volatile anesthetic preconditioning on expression of NFK B-regulated genes in aged rat myocardium. *J Biomed Res.* 2019;33:264-270.
83. Sepac A, Sedlic F, Si-Tayeb K, et al. Isoflurane preconditioning elicits competent endogenous mechanisms of protection from oxidative stress in cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Anesthesiology.* 2010;113:906-916.
84. Bonanni A, Signori A, Alicino S, et al. Volatile anesthetics versus propofol for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2020;132:1429-1446.
85. Landoni G, Lomivorotov VV, Nigro Neto C, et al. Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia for cardiac surgery. *N Eng J Med.* 2019;380:1214-1225.
86. Sellers D, Fedorko L. Myocardial preconditioning with volatile anesthetics: goodbye to all that? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34:3257-3258.
87. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, et al. Adult basic and advanced life support writing group. Part 3: adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation.* 2020;142(16 suppl 2):S366-S468.
88. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111:483-495.
89. Sheng R, Chen J-L, Qin Z-H. Cerebral conditioning: mechanisms and potential clinical implications. *Brain Hemorrhages.* 2022;3:62-76.
90. Archer DP, Walker AM, McCann SK, et al. Anesthetic neuroprotection in experimental stroke in rodents. *Anesthesiology.* 2017;126:653-665.
91. Athiraman U, Jayaraman K, Liu M, et al. Role of endothelial nitric oxide synthase in isoflurane conditioning-induced neurovascular protection in subarachnoid hemorrhage. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e017477.
92. Pound P, Ram R. Are researches moving away from animal models as a result of poor clinical translation in the field of stroke? An analysis of opinion papers. *BMJ Open Science.* 2020;4:e100041.
93. Athiraman U, Dhar R, Jayaraman K, et al. Conditioning effect of inhalational anesthetics on delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2021;88:394-401.
94. Kong KL, Tyler JE, Wilatts SM, et al. Isoflurane sedation for antineurogenic mechanical ventilation: metabolism to inorganic fluoride and renal effects. *Br J Anesth.* 1990;64:159-162.
95. Spencer EM, Wilatts SM, Prys-Roberts C. Plasma inorganic fluoride concentrations during and after prolonged (greater than 24 h) isoflurane sedation: effect on renal function. *Anesth Analg.* 1991;73:731-737.
96. Herzog-Niescery J, Seipp H-M, Weber TP, et al. Inhaled anesthetic agent sedation in the ICU and trace gas concentrations: a review. *J Clin Monit Comput.* 2018;32:667-675.
97. Fraga M, Rama Marceira P, Rodino S, et al. The effect of isoflurane and desflurane on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral arteriovenous oxygen content difference in normocapnic patient with supratentorial brain tumors. *Anesthesiology.* 2003;98:1085-1090.
98. Purrucker JC, Renzland J, Uhlmann L, et al. Volatile sedation with sevoflurane in intensive care patient with acute stroke or subarachnoid haemorrhage using *AnaConDa*®: an observational study. *Br J Anesth.* 2015;114:934-943.
99. Sackey PV, Martling CR, Nise G, et al. Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care unit sedation with the anesthetic conserving device. *Crit Care Med.* 2005;33:585-590.
100. Sackey PV, Martling CR, Granath F, et al. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the anesthetic conserving device. *Crit Care Med.* 2004;32:2241-2246.
101. Mattison MLP. Delirium. *Ann Intern Med.* 2020;173:itc49-itc64.
102. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten societies. *Intensive Care Med.* 2020;46:1020-1022.
103. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 2001;286:2703-2710.
104. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2004;32:955-962.
105. Munk L, Andersen G, Moller AM. Post-anaesthetic emergence delirium in adults: incidence, predictors and consequences. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60:1059-1066.
106. L'her E, Dy L, Pili R, et al. Feasibility and potential cost/benefit of routine isoflurane sedation using an anesthetic-conserving device: a prospective observational study. *Respir Care.* 2008;53(10):1295-303.
107. Bellgardt M, Ozcelik D, Breuer-Kaiser AFC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and inhaled sedation in coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome. *World J Crit Care Med.* 2021;10:323-333.

**Conflicto de intereses:** los médicos participantes no declararon conflicto de intereses para su contribución en el trabajo.

*Correspondencia:*

**Dr. Raúl Carrillo Esper**

**E-mail:** cmx@revistacomexane.com

**Dra. Ana Alicia Velarde Pineda**

**E-mail:** anavelarde2011@hotmail.com