

**UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO**

---

---

**División Académica de Ciencias de la Salud**



**“DEXMEDETOMIDINA VERSUS MIDAZOLAM PARA LA SEDACIÓN A LARGO PLAZO DURANTE LA VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES CON NEUMONITIS GRAVE COVID-19”**

**Tesis para obtener el Grado de:  
Especialidad en Anestesiología**

**Presenta:  
Jenny Cristina Oyosa Murillo**

**Director:  
Dr. Julio Cesar Robledo Pascual**

**Villahermosa, Tabasco.**

**Febrero 2021**





ASUNTO: Autorización impresión de tesis

**C. Jenny Cristina Oyosa Murillo**  
Especialidad en Anestesiología  
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Candelario Torres Valier, Dr. Francisco Valenzuela Priego, Dr. Julio Cesar Robledo Pascual, Dr. Julián Adán Labastida García y la Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego, impresión de la tesis titulada: "DEXMEDETOMIDINA VERSUS MIDAZOLAM PARA LA SEDACIÓN A LARGO PLAZO DURANTE LA VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES CON NEUMONITIS GRAVE COVID-19", para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Anestesiología, donde fungen como Directores de Tesis el Dr. Julio Cesar Robledo Pascual .

A t e n t a m e n t e

**Dra. Mirian Carolina Martínez López**  
Directora

- C.c.p.- Dr. Julio Cesar Robledo Pascual , Director de tesis
- C.c.p.- Dr. Candelario Torres Valier.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Francisco Valenzuela priego.- Sinodal
- c.c.p.- Dr. Julio Cesar Robledo Pascual.- sinodal
- C.c.p.- Dr. Julián Adán Labastida García.- Sinodal
- C.c.p.- M. en C. Crystell Guadalupe Guzmán Priego.- Sinodal

C.c.p.- Archivo  
DC'MCML/MCE'XME/mgcc\*





### ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 10:00 horas del día 02 del mes de febrero de 2021 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

**"DEXMETOMIDINA VERSUS MIDAZOLAM PARA LA SEDACIÓN A LARGO PLAZO DURANTE LA VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES CON NEUMONITIS GRAVE COVID-19"**

Presentada por el alumno (a):

Oyosa	Murillo	Jenny Cristina
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)
	Con Matricula	

1	8	1	E	5	3	0	0	3
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Diploma de:

**Especialista en Anestesiología**

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

#### COMITÉ SINODAL

\_\_\_\_\_  
 Dr. Julio Cesar Robledo Pascual  
 Director de Tesis

\_\_\_\_\_  
 Dr. Candelario Torres Valier

\_\_\_\_\_  
 Dr. Francisco Valenzuela Priego

\_\_\_\_\_  
 Dr. Julio Cesar Robledo Pascual

\_\_\_\_\_  
 Dr. Julián Adán Labastida García

\_\_\_\_\_  
 Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego





## Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 07 del mes de enero del año 2021, el que suscribe, **Jenny Cristina Oyosa Murillo**, alumna del programa de la **Especialidad en Anestesiología**, con número de matrícula 181E53003 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **"DEXMEDETOMIDINA VERSUS MIDAZOLAM PARA LA SEDACIÓN A LARGO PLAZO DURANTE LA VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN PACIENTES CON NEUMONITIS GRAVE COVID-19"**, bajo la Dirección del Dr. Julio Cesar Robledo Pascual, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: [jennyoyosa@gmail.com](mailto:jennyoyosa@gmail.com). Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

**Jenny Cristina Oyosa Murillo**

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE  
CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE  
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello





## DEDICATORIA

A Dios por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida. A mi madre por ser la persona que me ha acompañado durante todo mi trayecto estudiantil y de vida, a mi familia, amigos y hermanos quienes han velado por mí durante este arduo camino para convertirme en especialista. A mi padre quien con sus consejos ha sabido guiarme para culminar mis estudios de posgrado. A mis profesores y ahora colegas gracias por su tiempo, por su apoyo, así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.



## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por guiarme en mi camino y por permitirme concluir con mi objetivo.

A mis padres quienes son mi motor y mi mayor inspiración, que a través de su amor, paciencia, buenos valores, ayudan a trazar mi camino.

A ti Isra por creer en mí y ser el apoyo incondicional en mi vida, que con tu amor y respaldo, me ayudas a alcanzar mis objetivos.

Y por supuesto a mi querido hospital y a todas las autoridades, por permitirme concluir con una etapa de mi vida, gracias por la paciencia, orientación y guiarme en el desarrollo de este trabajo.



## ÍNDICE

<b>DEDICATORIA</b> .....	2
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	3
<b>ABREVIATURAS</b> .....	6
<b>GLOSARIO DE TÉRMINOS</b> .....	7
<b>RESUMEN</b> .....	8
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	10
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	12
2.1. Enfermedad por coronavirus (COVID-19).....	12
2.1.1. Epidemiología.....	13
2.1.2. Cuadro clínico.....	14
2.2 Ventilación mecánica.....	16
2.2.1. Ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 .....	18
2.3. Sedación.....	20
2.4 Midazolam .....	22
2.5 Dexmedetomidina.....	25
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	29
3.1 Pregunta de investigación.....	30
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	31
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	32
6.1. Objetivo general.....	32
6.2. Objetivos específicos.....	32
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	33
6.1. Diseño de estudio .....	33
6.2. Ubicación espacio-temporal.....	33
6.3. Universo de estudio .....	33
6.4. Marco muestral .....	33
6.5. Muestra.....	33
6.6 Criterios de inclusión.....	33
6.7 Criterios de exclusión.....	33
6.8 Variables.....	34
6.9 Procedimiento.....	35



<b>11. ANÁLISIS DE DATOS</b> .....	36
<b>12. ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	37
<b>13. RESULTADOS</b> .....	38
<b>14. DISCUSIÓN</b> .....	45
<b>15. CONCLUSIÓN</b> .....	48
<b>16. RECOMENDACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	49
<b>17. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	50
<b>ANEXOS</b> .....	57
ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	57





## ABREVIATURAS

<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>COVID-19</b>	Enfermedad por coronavirus 2019
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GABA</b>	ácido $\gamma$ -aminobutírico
<b>OMEC</b>	Oxigenación por membrana extracorpórea
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>SAP</b>	Sedación y analgesia para procedimientos
<b>SARS-CoV-2</b>	Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2
<b>SDRA</b>	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
<b>TET</b>	Tubo endotraqueal
<b>UCI</b>	Unidad de cuidados intensivos
<b>VM</b>	Ventilación mecánica



---

---

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**Analgesia:** Eliminación de la sensación de dolor mediante el bloqueo artificial de las vías de transmisión del mismo y/o de los mediadores dolorosos, o por desconexión de los centros del dolor.

**Dexmedetomidina:** Potente agonista de los adrenoreceptores  $\alpha_2$ , utilizado como adyuvante durante la anestesia general.

**Midazolam:** Benzodiazepina de acción corta, es aproximadamente 1.5-2 veces más potente y con efecto hipnótico mayor que el diazepam. Tiene un inicio de acción rápido y una duración de efecto más corta que otras benzodiazepinas. Presenta efectos sedantes dependientes de la dosis.

**Sedación:** Inducción farmacológica de un estado de disminución de la consciencia sin que se produzca una pérdida de la misma, pudiéndose despertar al paciente con una llamada o con un leve estímulo doloroso.

**Ventilación mecánica:** Movimiento de aire hacia los pulmones por la aplicación de una presión positiva a la vía aérea a través de un tubo endotraqueal, tubo de traqueostomía o máscara no invasiva





## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es un problema actual de salud global. Alrededor del 5 – 15% de los pacientes con COVID-19 requieren vigilancia de cuidados intensivos y soporte ventilatorio estándar. La administración apropiada de analgesia y sedación es un componente esencial del cuidado de pacientes con ventilación mecánica. La dexmedetomidina puede proporcionar sedación y analgesia adecuadas en pacientes con COVID-19.

**Objetivo:** Comparar la efectividad de la sedación con dexmedetomidina o con midazolam en los pacientes con ventilación mecánica por consecuencia de neumonitis por COVID-19.

**Material y métodos:** Estudio con diseño observacional, retrospectivo y transversal en el Hospital Regional Juan Graham Casasús en el período de junio-julio 2020, con pacientes intubados por diagnóstico de COVID-19. Dos tratamientos fueron comparados: dexmedetomidina (0.4 – 0.9 µg/kg/h) y midazolam (0.03 – 0.1 mg/kg/h). Se midió el grado de sedación por la escala de sedación de Ramsay y la escala de RASS. La necesidad de analgesia de rescate y el consumo de opioides se registraron. El análisis se realizó con prueba de Chi cuadrado o t de Student. Los datos se presentaron como frecuencias y porcentajes o promedios y desviación estándar.

**Resultados:** Cincuenta y seis pacientes fueron incluidos en el análisis final, 34 con dexmedetomidina y 22 con midazolam. No se identificaron diferencias estadísticas en el grado de sedación medido por la escala de Ramsay y de RASS. No se presentaron diferencias en los requerimientos de analgesia de rescate. No se identificaron diferencias en la frecuencia cardíaca y la presión arterial media entre tratamientos.

**Conclusiones:** La dexmedetomidina fue tan eficaz para mantener la sedación como el midazolam en pacientes con ventilación mecánica por COVID 19, sin presentarse efectos adversos como la bradicardia y la hipotensión.

**Palabras claves:** sedación, analgesia, ventilación mecánica, COVID-19



## ABSTRACT

**Introduction:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a current global health problem. About 5 - 15% of COVID-19 patients require intensive care surveillance and standard ventilatory support. Appropriate administration of analgesia and sedation is an essential component of care mechanically ventilated patients. Dexmedetomidine can provide adequate sedation and analgesia in COVID-19 patients.

**Objective:** To compare the effectiveness of sedation with dexmedetomidine or midazolam in patients on mechanical ventilation due to COVID 19-induced pneumonitis.

**Material and methods:** Study with an observational, retrospective and cross-sectional design carried out at the Juan Graham Casasús Regional Hospital in the period June-July 2020, with patients intubated due to COVID-19 diagnosis. Two treatments were compared: dexmedetomidine (0.4 - 0.9  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$ ) and midazolam (0.03 - 0.1  $\text{mg} / \text{kg} / \text{h}$ ). The degree of sedation was measured by the Ramsay sedation scale and the RASS scale. The need for rescue analgesia and opioid consumption were recorded. The analysis was performed with Chi-square test or Student t test. Data were presented as frequencies and percentages or means and standard deviation.

**Conclusions:** Fifty-six patients were included in the final analysis, 34 with dexmedetomidine and 22 with midazolam. No statistical differences were identified in the degree of sedation measured by the Ramsay and RASS scales. There were no differences in rescue analgesia requirements. No differences were found in heart rate and mean arterial pressure between treatments.

**Keywords:** sedation, analgesia, mechanical ventilation, COVID-19.





## 1. INTRODUCCIÓN

La intubación endotraqueal en la unidad de cuidados intensivos (UCI) se realiza a menudo en condiciones subóptimas, en pacientes con reserva fisiológica limitada y por profesionales con niveles variables de experiencia en el manejo de las vías respiratorias. Por lo tanto, la intubación endotraqueal se asocia con un riesgo alto de laringoscopia e intubación endotraqueal difíciles. Aún en condiciones en la UCI, donde la mayoría de las intubaciones endotraqueales son realizadas por personal altamente capacitado (como residentes de anestesiología o intensivistas), se reportan complicaciones graves hasta en el 28% de los casos (Griesdale y cols., 2011). Entre las complicaciones más comunes de la intubación endotraqueal se encuentra el traumatismo de las vías respiratorias superiores. Los sitios que requieren atención durante la intubación incluyen el aparato laríngeo, la farínge y la cavidad nasal. Los pacientes pueden presentar un rango de síntomas que van desde la disfonía, dolor hasta alteraciones hemodinámicas (Tikka y cols., 2019).

La respuesta hemodinámica resultante de la manipulación de la vía respiratoria se debe a la descarga simpáticoadrenérgica ocasionada por la estimulación epifaríngea y parafaríngea, conduciendo a un aumento significativo del nivel de catecolaminas, elevando la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Esta respuesta puede ser fatal en pacientes susceptibles como en aquellos con COVID-19, principalmente si presentan enfermedad coronaria, hipertensión arterial, enfermedad cerebrovascular y pueden inducir infartos de miocardio, arritmias o insuficiencia ventricular (El-Shmaa y cols., 2016). Para disminuir estas complicaciones, los analgésicos y sedantes se administran en pacientes adultos



ventilados mecánicamente en la UCI para optimizar la seguridad del cuidado. La sedoanalgesia combina el uso de sedantes como propofol o benzodiazepinas y analgésicos (principalmente opioides) (Tanos y cols., 2019). La dexmedetomidina tiene ventajas sobre el propofol, como una depresión respiratoria mínima y un potencial para prevenir o tratar el delirio en la UCI, aunque se sigue prefiriendo el propofol por su menor costo (Mo y cols., 2020).

El propósito de este trabajo es comparar el efecto de la dexmedetomidina versus midazolam para la sedación a largo plazo durante la ventilación mecánica invasiva en pacientes con neumonitis grave COVID-19 en el área de Cuidados Intensivos en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Juan Graham Casasús.





## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Enfermedad por coronavirus (COVID-19)

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es un problema actual de salud global. El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) de tipo 2 (SARS-CoV-2) es el agente causal de esta enfermedad (Zhou y cols., 2020). Estos virus son ARN virus de sentido positivo con envoltura con 60-140 nm de diámetro y proyecciones en forma de púas en su superficie que le dan una apariencia de corona bajo el microscopio electrónico (Singhal, 2020). El SARS-CoV-2 es un nuevo miembro del género betacoronavirus y está estrechamente relacionado con el SARS-CoV y diferentes coronavirus de murciélago. En comparación con el SARS-CoV y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), el SARS-CoV-2 exhibe una transmisión más rápida de persona a persona, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró una emergencia de salud pública mundial (Gao y cols., 2020).

El genoma viral codifica 16 proteínas no estructurales necesarias para la replicación y patogénesis del virus, cuatro proteínas estructurales, que incluyen la glucoproteína de la envoltura (E), la membrana (M), la nucleocápside (N) y la espiga (S) (importantes para la subtipificación del virus y su respuesta a las vacunas) y otros nueve factores accesorios. Se reportan secuencias de SARS-CoV-2 en muchas partes del mundo, y estos datos demuestran ser útiles para rastrear la propagación mundial del virus. Los virus de ARN tienden a albergar ARN polimerasas dependientes de ARN propensas a errores que hacen más frecuentes las mutaciones (Uddin y cols., 2020).



### 2.1.1. Epidemiología

El brote de COVID-19 se originó en Wuhan, China; se extendió a 192 países y regiones administrativas infectando a casi 800,000 personas de todas las edades al 31 de marzo de 2020. Hasta el 8 de octubre de 2020, se reportaron aproximadamente 36 millones de casos y 1.04 millones de muertes en todo el mundo, de acuerdo a la OMS. De la semana del 21 al 28 de septiembre, se detectaron 2 millones de nuevos casos de COVID-19, similar a los casos de las últimas tres semanas; y el número más alto de casos reportados en una sola semana desde el inicio de la epidemia. Durante este mismo periodo, se detectó un incremento del 7% de las muertes, con 39329 muertes reportadas en los siete días previos (WHO, 2020).

En el caso del continente americano, se han reportado 17.38 millones de casos y 576,907 muertes acumuladas durante el mismo periodo. Al evaluar la misma semana, se encontraron 756,926 casos nuevos y 21,494 muertes, lo que representó un incremento del 1.2% y del 12.9% respectivamente, en comparación con la semana previa. En México, de acuerdo a los datos de la misma fuente y durante el mismo periodo, se presentaron 769,558 casos desde el inicio de la pandemia en el país, además de 79,714 muertes. En la semana del 21 al 28 de septiembre, se confirmaron 32,232 casos nuevos, incrementándose en 1.03% respecto a la semana previa. Por otra parte, se reportaron 2648 muertes y, a diferencia de lo sucedido con los casos nuevos, se observó una disminución del 12.9% de la mortalidad respecto al periodo anterior (WHO, 2020).



### 2.1.2. Cuadro clínico

El primer estudio de Wuhan describió las características clínicas de los primeros 41 pacientes con COVID-19 confirmados por laboratorio. Los síntomas y signos clínicos fueron similares a los de otras infecciones respiratorias agudas. Los pacientes presentaron fiebre (98%), tos (76%), disnea (55%) y mialgia o fatiga (44%). Se identificaron que otros signos podrían presentarse, como la producción de esputo (28%), cefalea (8%), hemoptisis (5%) y diarrea (3%). En los estudios de laboratorio se identificaron niveles normales de leucocitos o leucopenia, linfopenia, niveles elevados de dímero D o aspartato aminotransferasa, creatinina, creatinasa y lactato deshidrogenasa, tiempo de protrombina prolongado, indicando anomalías de la coagulación y disfunción orgánica. El desarrollo de la infección por SARS-CoV-2 se asoció con la tormenta de citocinas. En el caso de las imágenes de tomografía computarizada de tórax, se observaron anomalías como las consolidaciones lobulillares múltiples bilaterales y subsegmentarias hasta en el 98% de los pacientes. Posteriormente, otros estudios confirmaron estos hallazgos, demostrándose que la fiebre, la tos y la fatiga son los síntomas más comunes, aunque algunos pacientes no muestran síntomas. (Huang y cols., 2020; Tang y cols., 2020).

El periodo de incubación para COVID-19 es de aproximadamente 5 días. Aproximadamente el 95% de los individuos que desarrollan síntomas lo harán dentro de los 11.5 días de infección. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario es de 7 días. La mediana de la edad de los pacientes hospitalizados varía entre 47 y 73 años, con un predominio del sexo masculino





(60%). Entre los hospitalizados con COVID-19, del 74% al 86% tienen menos de 50 años. En un estudio con 44672 pacientes en China, el 81% presentaron manifestaciones leves, el 14% tenían manifestaciones graves y el 5% manifestaciones críticas (definidas por insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o disfunción multiorgánica). En Reino Unido, se informaron que el 17.1% de los pacientes ingresaron en una UCI. Del 60-90% de los pacientes infectados hospitalizados presentaron comorbilidades, entre las que se incluyeron: hipertensión arterial (48-57%), diabetes (17-34%), enfermedad cardiovascular (21-28%), enfermedad pulmonar crónica (4-10%), enfermedad renal crónica (3-13%), neoplasia maligna (6-8%) y enfermedad hepática crónica (<5%) (Wiersinga y cols., 2020).

En pacientes hospitalizados, los síntomas más comunes son fiebre, tos seca, disnea, fatiga, náuseas/vómitos o diarrea y mialgia. También se presentan síntomas no clásicos, como síntomas gastrointestinales aislados. La anosmia y agusia se presentan en el 68-80% de los pacientes, considerándose que estas pueden ser las únicas presentes en aproximadamente el 3% de los pacientes. Las complicaciones de COVID-19 incluyen disfunción cardíaca, cerebral, pulmonar, hepática, renal y coagulativa. Del 17-35% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 son tratados en una UCI, con mayor frecuencia por la insuficiencia respiratoria hipoxémica. Entre los pacientes en la UCI con COVID-19, del 29% al 91% requieren ventilación mecánica invasiva. Además de la insuficiencia respiratoria, los pacientes pueden desarrollar insuficiencia renal aguda, disfunción hepática, disfunción hemorrágica y de coagulación y choque séptico (Wiersinga y cols., 2020).



## 2.2 Ventilación mecánica

La ventilación con presión positiva se define como el movimiento de aire hacia los pulmones por la aplicación de una presión positiva a la vía aérea a través de un tubo endotraqueal, tubo de traqueostomía o máscara no invasiva. Esta presión positiva de la vía aérea proximal aumenta durante la inspiración, como ocurre con la ventilación mecánica (VM). La expiración con ventilación con presión positiva es pasiva y ocurre de una manera similar a la que ocurre en la respiración espontánea. Un ventilador es una máquina que libera un flujo de gas durante un cierto periodo de tiempo aumentando la presión de las vías respiratorias proximales, proceso que culmina en un volumen corriente suministrado (Poor, 2018).

Los modos de VM se definen comúnmente por cuatro elementos que determinan las fases del ciclo respiratorio. La fase de activación inicia una respiración. Cuando la ventilación está totalmente controlada, la variable desencadenante es el tiempo, es decir, se inicia una respiración a intervalos fijos. Cuando el ventilador sincroniza el suministro de respiración con una señal relacionada con el esfuerzo del paciente, la inspiración se inicia cuando el ventilador detecta un determinado flujo o disminución de presión. La fase objetivo (o controlada) es la presión o el flujo que se mantendrá hasta que finalice la inspiración. La fase cíclica determina el final de la fase inspiratoria. Una presión, un flujo o un tiempo preestablecido pueden ciclar la respiración. Cuando la variable alcanza el valor preestablecido, comienza la fase espiratoria pasiva. Las respiraciones pueden ser totalmente controladas: el disparo y el ciclo se controlan por tiempo, la variable objetivo se alcanza de forma pasiva y el paciente no contribuye activamente a la respiración; parcialmente asistida: se



produce una combinación de asistencia del ventilador y esfuerzo del paciente en el mismo ciclo; sin asistencia: cuando el flujo inspiratorio es generado completamente por los músculos respiratorios del paciente (Pham y cols., 2017).

La intubación endotraqueal se realiza para proteger las vías respiratorias o para permitir la ventilación mecánica. Se inserta un tubo de plástico flexible a través de la boca o la nariz y se pasa a través de las cuerdas vocales hasta la tráquea, donde se fija en su lugar. Hay varias situaciones en las que se necesita intubación para el cuidado del paciente, incluida la intubación planificada y la urgente o emergente. Las indicaciones específicas para la intubación planificada incluyen pacientes que reciben anestesia general, cirugía en las proximidades de las vías respiratorias o cirugía en una posición atípica. Las indicaciones para la intubación no planificada se pueden dividir en varias categorías que incluyen insuficiencia respiratoria, obstrucción aguda de las vías respiratorias y pérdida de reflejos protectores. La intubación endotraqueal puede emplearse como medida para salvar vidas y existen pocas contraindicaciones absolutas para su uso. Estas incluyen traumatismos contusos o penetrantes en la laringe que causan fractura laríngea o separación de capas de tejido. La tracción con un laringoscopio, estilete o tubo endotraqueal puede canular una luz falsa o desgarrar las vías respiratorias (Brice, 2017).





### 2.2.1. Ventilación mecánica en pacientes con COVID-19

Alrededor del 5 – 15% de los pacientes con COVID-19 requieren vigilancia de cuidados intensivos y soporte ventilatorio. Las recomendaciones actuales sugieren la intubación temprana de los pacientes con COVID-19 principalmente por dos razones: la primera, por hipoxemia severa con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  a menudo  $<200$  mmHg, que cumple los criterios de Berlín de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de moderado a grave; y la segunda, proteger al personal de la transmisión viral. Sin embargo, la mortalidad durante la ventilación mecánica parece ser alta y la ventilación con protección pulmonar es obligatoria (Mohlenkamp y cols., 2020).

Dado que los métodos convencionales de ventilación mecánica no invasiva (CPAP/BiPAP) no son aconsejables debido a la generación de aerosoles, se sugiere asegurar una vía aérea definitiva con extrema precaución. La preoxigenación se puede realizar con un dispositivo de bolsa-válvula-mascarilla con válvula espiratoria final positiva y un filtro viral, si está disponible. Se recomienda formar un buen sello de mascarilla con ambas manos, mientras se asegura de no administrar respiraciones positivas. Los medicamentos de inducción y relajantes deben administrarse en una dosis máxima para prevenir la tos o el reflejo nauseoso durante el procedimiento (Peng y cols., 2020).

Se debe utilizar un video laringoscopio para evitar que el operador coloque su rostro cerca del paciente. El médico de mayor experiencia debe intentar mantener las vías respiratorias para garantizar al máximo el éxito de la intubación del primer paso; sin embargo, en un escenario de vía aérea fallida, se debe intentar establecer una vía



aérea quirúrgica inmediatamente. El tubo endotraqueal (TET) debe colocarse a una profundidad predeterminada y asegurarse correctamente. Se deben evitar los intentos de auscultación para evitar la contaminación del instrumento y se buscan la elevación torácica bilateral y la forma de la onda de expiración final. Si está disponible, se debe conectar un filtro viral al adaptador del TET y se debe colocar otro en el puerto de exhalación del ventilador. Se puede colocar una hoja de plástico transparente sobre la cabeza y el pecho del paciente para evitar la propagación de las gotas. Todos los instrumentos contaminados deben colocarse en una bolsa transparente para su eliminación inmediata y/o descontaminación (Baig, 2020).

Se debe seguir el protocolo ARDSnet (red del síndrome de dificultad respiratoria aguda, por sus siglas en inglés) para la ventilación del paciente. En caso de una mala relación  $PaO_2/FiO_2$  ( $<150$ ), se coloca al paciente en decúbito prono. Permitir la hipercapnia permisiva ( $pH >7.2$ ), si el paciente permanece hemodinámicamente estable. No administrar bolos de líquidos y mantener al paciente en balance negativo. Si es necesario, colocar una vía de acceso venoso central (femoral) para administrar vasopresores para mantener una presión arterial media adecuada (Guerin y cols., 2013; Bastoni y cols., 2020). Durante la ventilación de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), se recomienda utilizar una estrategia de PEEP más alta ( $PEEP >10$  cm de  $H_2O$ ) con ventilación de volumen corriente bajo (4 a 8 ml / kg de peso corporal previsto). La presión de meseta objetivo debe ser, además,  $<30 H_2O$ . Esta ventilación es el mejor método para proteger los pulmones de un paciente con síndrome de dificultad respiratoria aguda (Szarpak y cols., 2020).



### 2.3. Sedación

La sedación y analgesia para procedimientos (SAP) se define como la técnica de administración de fármacos sedantes o disociativos asociados con analgésicos para inducir un estado que permite la realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos de manera eficaz, mientras que el paciente es monitoreado para mantener una función cardiorrespiratoria apropiada. Anteriormente, la SAP se denominaba como sedación consciente (inapropiadamente); aunque la asociación de los dos términos es contradictoria porque la sedación eficaz reduce la conciencia. La SAP bien tolerada preserva la permeabilidad de las vías respiratorias y la ventilación espontánea a pesar del nivel de depresión de la conciencia (Hinkelbein y cols., 2018).

La práctica de sedar a los pacientes que reciben ventilación mecánica se convirtió en la atención estándar. La administración apropiada de analgesia y sedación es un componente esencial del cuidado de pacientes con VM. Esta requiere conocimiento de los agentes terapéuticos disponibles y de las estrategias para la sedación. El objetivo de la sedación para pacientes con VM en la UCI es asegurar el confort y la seguridad del paciente mientras facilita las interacciones paciente-ventilador. Las prácticas de sedación han cambiado drásticamente en las últimas tres décadas a medida que surgió una creciente evidencia que apoya el uso de una sedación más ligera con interrupción diaria y protocolos basados en escalas. A pesar de esto, todavía existen muchos desafíos con el manejo de la sedación para una población específica de pacientes con ventilación mecánica, aquellos con SDRA (Pearson y cols., 2020).





En una gran proporción de pacientes con COVID-19 se observan requisitos de sedación inusualmente altos, esto podría explicarse por la edad más joven y el estado de salud de los pacientes antes de la aparición de COVID-19, un alto impulso respiratorio e intensas respuestas inflamatorias previamente vinculadas a la tolerancia. Esto se traduce en la necesidad de administrar combinaciones de múltiples agentes, lo que aumenta los riesgos potenciales de efectos secundarios. Cuando se administran en combinaciones, los requisitos típicos para garantizar la comodidad del paciente y la sincronía del ventilador en pacientes adultos oscilan entre 25 - 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  para propofol, 10-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  para ketamina, 2-4 mg/h para hidromorfona y 2-5 mg/h para midazolam. Actualmente no existen pautas de sedación específicas para esta población de pacientes que requieren altas dosis y administraciones prolongadas de medicamentos (Martyn y cols., 2019).

Es probable que un subconjunto de pacientes con SDRA grave requiera sedación prolongada (a menudo  $>2$  semanas) para facilitar la ventilación mecánica protectora de los pulmones o la oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC) y el destete posterior. Estos periodos prolongados de tiempo pueden provocar acumulación del fármaco (midazolam), tolerancia y taquifilaxia (dexmedetomidina), hipertrigliceridemia (propofol), prolongación del intervalo QT (haloperidol), efectos psicomiméticos (ketamina), hiperalgesia o dependencia de opioides (fentanilo y/o hidromorfona) y delirio (midazolam). Se requiere una mayor precisión en la monitorización de la profundidad de la sedación en pacientes con altos requisitos de sedación que también requieren bloqueo neuromuscular para mejorar la distensibilidad del sistema respiratorio (Hanidziar y cols., 2020).



Toda estrategia de sedación debe comenzar con la evaluación y aseguramiento de un control adecuado del dolor. El dolor es un síntoma angustioso y experimentado frecuentemente en la enfermedad crítica y puede ser el resultado de la ventilación mecánica, los procedimientos invasivos, los dispositivos de monitoreo u otros aspectos de la atención rutinaria en la UCI (Puntillo y cols., 2010). El panel de Dolor, Agitación/Sedación, Delirio, Inmovilidad y Sueño (PADIS, por sus siglas en inglés), recomienda, en sus guías, que el dolor debe ser valorado y tratado apropiadamente antes que un procedimiento de sedación sea considerado (Devlin y cols., 2018). Aunque algunos pacientes podrían no requerir sedación con un control apropiado del dolor, con frecuencia los sedantes son necesarios para asegurar la comodidad, la seguridad y la sincronía con la ventilación mecánica. Cuando la sedación se requiere, debe prestarse mucha atención tanto a la elección del sedante como de la estrategia de administración elegida (Strøm y cols., 2010).

#### **2.4 Midazolam**

Las benzodiazepinas son de los agentes farmacológicos más utilizados a nivel mundial. Estos fármacos se emplean para numerosas indicaciones, que incluyen la ansiedad, insomnio, relajación muscular, el alivio de la espasticidad por patología del sistema nervioso central y la epilepsia. También se utilizan intraoperatoriamente por sus propiedades amnésicas y ansiolíticas. La acción de las benzodiazepinas se debe a la potenciación de la inhibición neural que es mediada principalmente por GABA<sub>A</sub>. La estructura química de cada benzodiazepina está ligada a sus propiedades de unión a su receptor y su farmacocinética. El midazolam es una benzodiazepina de acción corta, con un pKa de 6.2 y una buena hidrosolubilidad a



pH < 4 y liposubilidad a pH > 4, es aproximadamente 1.5-2 veces más potente que el diazepam y tiene un efecto hipnótico mayor que el diazepam porque interfiere con la recaptación de GABA (Griffin y cols., 2013).

En comparación con los barbitúricos, el propofol y los anestésicos inhalados, las benzodiacepinas no son capaces de producir el mismo grado de depresión neuronal. Las benzodiacepinas a bajas dosis tienen efectos ansiolíticos y anticonvulsivantes. Cuando la dosis se incrementa, se observa sedación, amnesia y finalmente, sueño. El midazolam difiere de otras benzodiacepinas por su inicio de acción más rápido y una duración de su acción más corta. El inicio de la sedación es de aproximadamente 3 minutos después de la infusión intravenosa. La primera etapa del metabolismo del midazolam es la hidroxilación a sus dos metabolitos,  $\alpha$ -hidroximidazolam y 4-hidroximidazolam, ambos farmacológicamente activos. Después de su administración intravenosa, es rápidamente distribuido y su velocidad de distribución es de 6-15 min, su depuración es de 5.8-9.0 mL/kg/min. El midazolam se une a proteínas plasmáticas en 94%-98%. La alta lipofilidad contribuye a su relativamente gran volumen de distribución e 0.8-1.7 L/kg. Su vida media de eliminación varía de 1.7 a 3.5 h, aunque esto dependerá del tiempo de administración del fármaco (Olkola y cols., 2008).

El midazolam se utiliza principalmente para la sedación de procedimientos quirúrgicos o diagnósticos, como premedicación, inducción de anestesia general y sedación en pacientes de la UCI. La intensidad y duración de la amnesia después de la administración intravenosa tiende a ser dependiente de la dosis. La dosis usual



en cirugía menor y otros procedimientos en adultos varía entre 2.5 a 7.5 mg intravenosos. Una dosis inicial de 2 mg en 30 segundos suplementada con dosis incrementales de 0.5-1 mg a intervalos de 2 min si es requerido. La dosis para inducción de la anestesia es de 0.1 a 0.2 mg/kg en pacientes premedicados y de 0.3 mg/kg en pacientes sin premedicación. El inicio de la acción posterior a la administración intravenosa es de 30 - 60 segundos. El tiempo medio de equilibrio entre la concentración plasmática y los efectos en el electroencefalograma es de 2-3 min. La emersión anestésica depende de la dosis de midazolam y de la administración de adyuvantes anestésicos. Las infusiones de mantenimiento de midazolam se emplean para anestesia o sedación. La terminación de la acción de las benzodiazepinas es un resultado de su redistribución del sistema nervioso central hacia otros tejidos (Olkola y cols., 2008).

Los efectos secundarios comunes entre todas las benzodiazepinas incluyen somnolencia, letargo y fatiga. A dosis más altas, pueden producirse alteraciones de la coordinación motora, mareos, vértigo, dificultad para hablar, visión borrosa, cambios de humor y euforia, así como comportamiento hostil o errático. Estos fármacos se eliminan lentamente del cuerpo, por lo que dosis repetidas durante un periodo prolongado pueden provocar una acumulación en el tejido adiposo. Por esto, con el tiempo pueden aparecer síntomas asociados con la sobremedicación. La tolerancia, la dependencia y la abstinencia son otros efectos asociados con su uso prolongado. Otro problema con las benzodiazepinas es la interacción farmacológica, los efectos adversos graves pueden producirse cuando se administran junto con opioides. La combinación con opioides aumenta las





alteraciones cardiovasculares y hemodinámicas ya presentes. Los efectos depresores respiratorios sobre la ventilación espontánea aumentan drásticamente y dependen de las dosis de la combinación de opioides y benzodiacepinas (Griffin y cols., 2013).

## 2.5 Dexmedetomidina

La dexmedetomidina, o monoclóhidrato de (+)-4- (S)- (1-(2,3 – dimetilfenil) etil) – 1 H – imidazol, es un potente agonista de los adrenoreceptores  $\alpha_2$ , tiene un peso molecular de 236.7 y es hidrosoluble con un pH de 4.5 – 7, posee un pKa de 7,1. Su coeficiente de partición en octanol:agua en el pH 7.4 es de 2.89. Es farmacológicamente activa con un enantiómero dextro de medetomidina, derivado metilado de detomidina. Es considerado un agonista de imidazolina, y tiene un efecto agonista en los receptores imidazolicos. La dexmedetomidina fue aprobada en los Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) a finales de 1999 para su uso en seres humanos como medicación de corta duración (menos de 24 horas) para sedación y analgesia en la UCI (Carollo y cols., 2008). La dexmedetomidina tiene una farmacocinética lineal o de orden cero. Posterior a la administración intravenosa tiene una rápida fase de distribución media de 6 min, con un volumen de distribución de 118 L a dosis de 0.2 – 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Tiene un inicio de acción aproximadamente a los 15 min, los picos de concentración se obtienen generalmente dentro de 1 h después de la perfusión intravenosa continua. La unión a proteínas como la albúmina y la glucoproteína  $\alpha - 1$  es de aproximadamente de un 94% y permanece constante a pesar de las diversas concentraciones del fármaco. La fracción de unión a proteínas se reduce



significativamente en los pacientes con disfunción hepática, comparada con pacientes sanos, por lo que debe reducirse la dosis en estos pacientes (Gerlach y cols., 2007; Carollo y cols., 2008).

La dexmedetomidina es metabolizada por glucuronidación directa y la biotransformación por el sistema de enzimas citocromo p450, en metabolitos inactivos, también puede metabolizarse por hidroxilación alifática. El 95% de sus metabolitos se eliminan en la orina mientras que el 4% restante se excretan en las heces. Presenta una vida media de 2 horas y una depuración de 39 l/h (Chrysostomou y cols., 2008). La liberación total del plasma no depende de la edad y, por lo tanto, índices similares de infusión pueden ser usados en niños y en adultos para provocar una fase estable de concentración en el plasma. La dexmedetomidina es un agonista de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos altamente selectivo con propiedades simpaticolíticas, amnésicas y que presenta principalmente efectos sedantes y analgésicos, aunque también ha mostrado propiedades ansiolíticas (Carollo y cols., 2008). Desde hace años se ha incrementado su uso tanto como un coadyuvante anestésico o como un agente analgésico o sedante general. Sus propiedades únicas la convierten en un modelo adecuado para la sedación y analgesia durante todo el período perioperatorio (Chrysostomou y cols., 2008).

La dexmedetomidina se utiliza como adyuvante durante la anestesia general. Al ser administrado como premedicación mantiene una mayor estabilidad hemodinámica y los efectos adversos de hipotensión o bradicardia son mínimos en el rango de dosis de 0.33 – 0.67  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . A esta dosis la dexmedetomidina reduce los



requerimientos de tiopental en un 30% y disminuye los requerimientos de anestésicos volátiles en un 25%. Se ha demostrado que incrementa la estabilidad hemodinámica perioperatoria y cuando se compara con el fentanilo, la extubación es más rápida sin presentarse depresión respiratoria (Le Guen y cols., 2014; Yao y cols., 2015; Gandhi y cols., 2016; Hamilton y cols., 2016). Cuando se emplea en el periodo perioperatorio puede ser un adyuvante de gran utilidad para la anestesia general debido a sus propiedades sedantes, hipnóticas, analgésicas y simpaticolíticas por promover la estabilidad hemodinámica y reducir la dosis de anestésicos y analgésicos. Al investigar la interacción de la dexmedetomidina y el isoflurano, se ha encontrado que la dexmedetomidina disminuye los requerimientos en una forma dependiente de la dosis, además de reducir la frecuencia cardiaca y la presión arterial; con sedación y persistencia de una ligera alteración de la función cognitiva por algunas horas después de la anestesia (Carollo y cols., 2008).

La dexmedetomidina induce una respuesta sedante única conocida como sedación cooperativa, mostrando una transición fácil del sueño a la vigilia, lo que permite la cooperación y comunicación del paciente cuando se le estimula. Los efectos sedantes son dependientes de la dosis, si se administra una dosis suficientemente grande, la dexmedetomidina produce sedación profunda o incluso anestesia general (Hall y cols., 2000). Lo anterior sugiere que tiene el potencial de convertirse en parte de una estrategia intravenosa total, aunque los efectos cardiovasculares pueden limitar su aplicación. La dexmedetomidina puede proporcionar una sedación adecuada de pacientes en la UCI (Elbaradie y cols., 2004). En los primeros estudios, este fármaco mostró un nivel de sedación similar a propofol, con tiempo de



extubación comparables y requerimientos de opioides más bajos (Venn y cols., 2001). También se demostró que la dexmedetomidina reduce la duración de la ventilación mecánica (Reade y cols., 2016).

Las propiedades analgésicas de la dexmedetomidina están mediadas por mecanismos de acción espinales, supraespinales y periféricos, entre otros. El efecto ahorrador de opioides está bien documentado. Como analgésico único, a dosis de 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  puede aliviar el dolor después de una cirugía, aunque la somnolencia y la bradicardia pueden ser efectos secundarios indeseables en el período de recuperación (Lee, 2019). La administración intraoperatoria de dexmedetomidina para anestesia general es superior que el remifentanilo, con puntuaciones de dolor más bajas y con menos efectos secundarios durante las 24 h del postoperatorio (Grape y cols., 2019). A diferencia de otros sedantes o anestésicos, la dexmedetomidina induce una depresión respiratoria mínima, incluso a dosis elevadas. En contraste con la infusión de opioides, benzodiazepinas o propofol, puede infundirse con seguridad durante la extubación traqueal. Esta propiedad puede proveer una mayor protección contra efectos respiratorios adversos en situaciones específicas (Lee, 2019).





### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia de COVID-19, planteó un reto a nivel mundial para todos los servicios de salud, al llevar a un incremento desmesurado en la cantidad de pacientes ingresados en los servicios de urgencias. Posteriormente, los pacientes en estado crítico que requirieron manejo ventilatorio aumentaron, saturando las unidades de cuidado intensivo. Para el manejo de estos pacientes se requieren procedimientos como la intubación endotraqueal, la ventilación mecánica y cualquier otro que permita manejar la vía respiratoria y se pueda mejorar el pronóstico de COVID-19. Una de las complicaciones principales en pacientes con COVID-19 es la formación de aerosoles durante el manejo de la vía respiratoria. El empleo de estos procedimientos invasivos induce una respuesta hemodinámica y dolor que aumentan el riesgo de mortalidad de los pacientes con COVID-19 en la UCI.

Para evitar estas respuestas nocivas tanto para mejorar la evolución de los pacientes con ventilación mecánica como para disminuir el riesgo de los anesthesiólogos se recomienda mantener una sedoanalgesia efectiva. En estos pacientes se utilizan opioides para lograr la analgesia; la sedación con benzodiazepinas, agonistas  $\alpha 2$ -adrenérgicos e inductores. En general se prefiere una sedación ligera, por asociarse con una extubación temprano y un menor riesgo de traqueostomía y con una menor mortalidad. Los pacientes con COVID-19 presentan requerimientos mayores de estos fármacos que en los pacientes habituales de la UCI. También se recomienda el uso de una sedación profunda para evitar el riesgo de extubación y generación de aerosoles.



Las dosis elevadas de opioides, a veces necesarias para facilitar la ventilación protectora en pacientes con asincronía del ventilador, pueden complicar paradójicamente el manejo de la ventilación al inducir patrones respiratorios con grandes volúmenes corrientes que pueden producir mayores lesiones. Las infusiones prolongadas de dosis altas de sedantes y analgésicos en una gran cantidad de pacientes provocan una escasez de fármacos a todos los niveles. En estas condiciones, se hace necesario considerar la administración de sedación con agentes de uso menos frecuente como los agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos.

La dexmedetomidina se recomienda como una estrategia terapéutica novedosa para disminuir lesión orgánica de COVID-19 mientras que al mismo tiempo proporciona efectos sedantes beneficiosos para las terapias de oxigenación administradas a través de la ventilación mecánica invasiva o no invasiva. A pesar de estos efectos benéficos propuestos de la dexmedetomidina, su uso continúa siendo hipotético y requiere de ensayos que permitan evaluar sus beneficios para los pacientes con COVID-19.

Por todo lo anterior surgió la:

### **3.1 Pregunta de investigación**

¿La sedación con dexmedetomidina es más efectiva que la sedación con midazolam en los pacientes con ventilación mecánica a consecuencia de neumonitis por COVID-19 en el Hospital Juan Graham Casasús?



#### 4. JUSTIFICACIÓN

Esta investigación permitirá determinar si la dexmedetomidina es eficaz para mantener la sedación en los pacientes sometidos a ventilación mecánica. La importancia de lo anterior reside en la búsqueda de alternativas para un manejo adecuado de los pacientes hospitalizados por COVID-19. Los esquemas de tratamiento estándar presentan efectos adversos que puede ser severos, complicando aún más la evolución de los pacientes durante su estancia.

Ante la creciente necesidad de más opciones, la dexmedetomidina podría presentar ventajas respecto a otros fármacos, debido a un perfil de seguridad amplio, con un inicio rápido del efecto farmacológico, una mayor estabilidad hemodinámica y una mejor sedación cooperativa; además, se mantiene una buena sedación durante periodos prolongados y, de acuerdo a evidencia reciente, podría modular la respuesta inmune, mejorando la evolución y disminuyendo la mortalidad de la enfermedad.

Este trabajo presenta facilidades para su realización, ya que se evaluarán a los pacientes retrospectivamente. Por lo tanto, no se requiere incrementar los gastos asociados al manejo de los pacientes bajo sedación. Además, con base en la elevada prevalencia de COVID-19, permitirá un tamaño de muestra suficiente para obtener datos fidedignos que nos ayuden a tomar decisiones en un futuro para el subsecuente manejo de nuevos pacientes que ingresen para su atención intrahospitalaria.



## 5. OBJETIVOS

### 6.1. Objetivo general

Comparar la efectividad de la sedación con dexmedetomidina vs la sedación con midazolam en los pacientes con ventilación mecánica por consecuencia de neumonitis por COVID 19 en el Hospital Juan Graham Casasús en el período de junio-julio 2020.

### 6.2. Objetivos específicos

1. Conocer los requerimientos diarios de dexmedetomidina y midazolam para el mantenimiento de la sedación en pacientes con neumonitis por COVID-19 en ventilación mecánica.
2. Determinar la calidad de sedación a través de las escalas Ramsay y RASS en los pacientes ingresados con soporte ventilatorio en la UCI del HJGC en los meses de junio y julio del 2020.
3. Determinar el consumo de opioides requerido para la sedación con dexmedetomidina y midazolam.





## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1. Diseño de estudio

Observacional, retrospectivo y transversal.

### 6.2. Ubicación espacio-temporal

Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús” de la Secretaría de Salud, en la ciudad de Villahermosa, Tabasco, del 25 mayo – 31 julio 2020.

### 6.3. Universo de estudio

Pacientes intubados en UCI COVID-19 del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús”.

### 6.4. Marco muestral

Todos los posibles casos de pacientes intubados En la UCI del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús”.

### 6.5. Muestra

Todos los posibles casos durante el periodo de estudio. La muestra elegida fue de 100 pacientes.

### 6.6 Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de neumonitis por COVID-19 realizado por tomografía computarizada de alta resolución y prueba RT-PCR positiva para SARS-CoV-2.

Pacientes que hayan sido intubados y asistidos con ventilación mecánica.

Expediente clínico con registro completo.

### 6.7 Criterios de exclusión

Pacientes intubados con diagnóstico diferente de neumonitis por COVID-19.

Egreso a otra institución, donde no se pueda realizar seguimiento.



## 6.8 Variables

Variable independiente	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo
Esquema de sedación	Combinación de fármacos utilizados para mantener la sedación durante la ventilación mecánica	<b>Grupo 1:</b> midazolam vía intravenosa. <b>Grupo 2:</b> dexmedetomidina vía intravenosa.	Nominal

Variable dependiente	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala
Requerimientos de fármacos para sedación	Dosis de fármacos requeridos para mantener la sedación	Dexmedetomidina Midazolam	Cuantitativa Continua	µg/kg/h mg/kg/h
Nivel de sedación	Profundidad de la sedación por el efecto de fármacos	<b>Escala de Ramsay:</b> Sedación ligera (1-3) Sedación profunda (1-6) <b>Escala de Richmond:</b> 1 a 4 (paciente agitado) 0 (paciente tranquilo y despierto) -1 a -5 (depresión de la conciencia)	Cualitativa Ordinal	puntaje
Frecuencia cardíaca	Número de contracciones cardíacas o pulsaciones ocurridas en una unidad de tiempo	Valor diario registrado en expediente clínico	Cuantitativa Continua	Latidos por min
Presión arterial media	Presión arterial promedio durante un ciclo cardíaco. Se calcula por medio de la fórmula (2Presión diastólica + Presión sistólica) / 3.	Valor diario registrado en expediente clínico	Cuantitativa Continua	mmHg
Consumo de opioides	Dosis de opioides requeridos para mantener la analgesia durante la sedación.	Dosis de fentanilo registrada en el expediente clínico	Cuantitativa continua	µg/kg



## 6.9 Procedimiento

Previa aprobación de protocolo de estudio por el comité de bioética hospitalaria, se realizó la revisión de expedientes clínicos de pacientes de género indistinto, con edades mayores de 18 años, sometidos a ventilación mecánica y bajo sedación en la UCI COVID-19 del Hospital Regional “Dr. Juan Graham Casasús” durante el periodo del 01 de junio al 31 de julio de 2020. Para la inclusión se consideró que estuvieron sometidos a tratamiento con dexmedetomidina o midazolam para el mantenimiento de la sedación y que todos los datos fueron registrados en el expediente clínico.

Se consideraron para comparación:

- 1. Sedación con dexmedetomidina:** en este grupo, a los pacientes se les aplicó dexmedetomidina a dosis de 0.4 – 0.9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  durante el tiempo que duró la ventilación mecánica hasta su destete.
- 2. Sedación con midazolam:** en este grupo, a los pacientes se les aplicó midazolam a dosis de 0.03 – 0.1  $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$  durante el tiempo que duró la ventilación mecánica hasta su destete.

Se verificó la hoja de registro de sedación en los expedientes de los pacientes y de las soluciones para determinar el tratamiento que había sido asignado a cada paciente, así como el registro del grado de sedación (por la escala de sedación de Ramsay y la escala de agitación-sedación de Richmond) durante el tiempo que duró la sedación para cada paciente. También se registraron la necesidad de sedación y analgesia de rescate y el consumo de opioides tanto en la frecuencia como las dosis empleadas. La información se capturó en una hoja de recolección de datos que



incluyó de una ficha de identificación con la edad, sexo, número de cama y área en UCI COVID-19.

## 11. ANÁLISIS DE DATOS

La información recopilada de los expedientes clínicos se capturó en una hoja de cálculo de Excel y posteriormente se ingresó en el programa estadístico SPSS v. 25.0 para Windows. El análisis general de los datos se realizó clasificando a los pacientes por tratamiento. Los resultados se expresaron como frecuencias y porcentajes para variables cuantitativas y promedios y desviación estándar para variables numéricas al realizarse la estadística descriptiva. Se analizó el estado de sedación intraoperatoria según la escala de Ramsay y de RASS mediante una tabla de distribución de frecuencias. Para comparar los tratamientos, en las variables cuantitativas se utilizó la prueba estadística t de Student; se tomaron como significativos los valores de  $p < 0.05$ . En el análisis de las variables categóricas se utilizó la prueba Chi cuadrado para demostrar las diferencias entre los tratamientos en comparación y los valores de  $p < 0.05$  se consideraron diferencias estadísticas.





## 12. ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se realizó de acuerdo con las normas contempladas en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 2000, con versión actual del 2004. De acuerdo al Reglamento General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, acorde a su Título Segundo "De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos" en su Artículo 17, se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. De acuerdo a lo anterior se clasifica en la categoría tipo I, investigación sin riesgo, por emplear técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos.



### 13. RESULTADOS

En este trabajo de investigación, 100 pacientes se consideraron inicialmente, sin embargo, 44 pacientes se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión. Finalmente, 56 pacientes se incluyeron en el análisis final, 34 en el grupo tratado con dexmedetomidina y 22 en el grupo con midazolam.

#### Características basales

De los 56 pacientes incluidos, 37 (66.1%) fueron hombres y 19 (33.9%) fueron mujeres, identificándose un predominio del género masculino. Al considerar el género en cada uno de los grupos de tratamiento, se encontró que 23 (66.7%) pacientes eran hombres y 11 (33.3) eran mujeres en el grupo tratado con dexmedetomidina; mientras que 14 (63.6%) eran hombres y 8 (36.4%) eran mujeres en el grupo con midazolam como se presenta en la Figura 1. No se encontraron diferencias al comparar las proporciones entre ambos grupos.

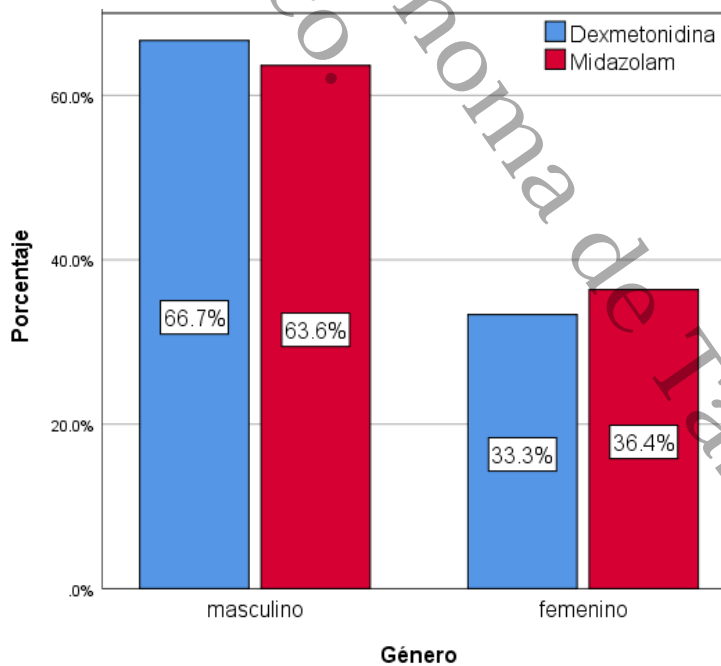
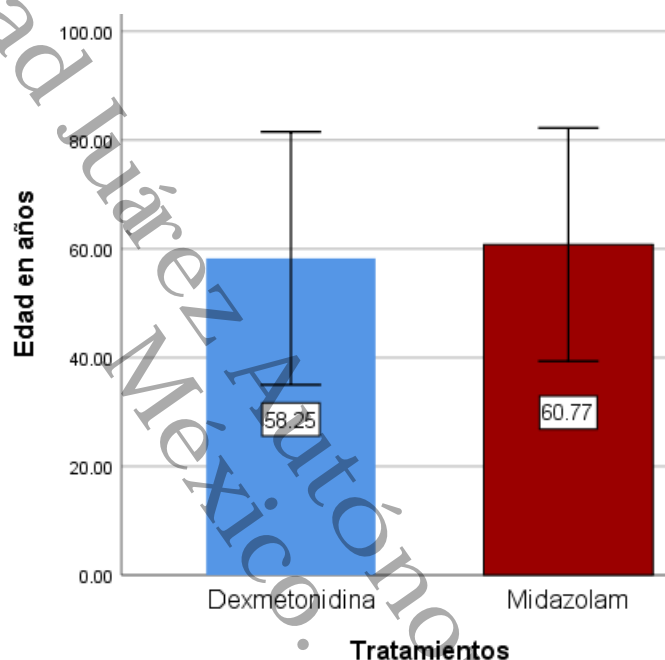


Figura 1. Género de los pacientes incluidos.



La media de la edad de los pacientes fue de 59.21 años con una desviación estándar (D.E.) de 11.26 años y un rango de 33 a 82 años. En el grupo tratado con dexmedetomidina, la edad promedio fue de 58.25 años con una D.E. de 11.62 años. En el grupo tratado con midazolam, la edad media fue de 60.77 años con una desviación estándar de 10.72 años (Figura 2). Al comparar los tratamientos no se identificaron diferencias estadísticas.



**Figura 2.** Edad de los pacientes incluidos

La clasificación ASA de los pacientes incluidos en este trabajo fue de la siguiente manera: seis pacientes con ASA III, 46 pacientes ASA IV y 4 pacientes con ASA V. Al observar la distribución de la clasificación ASA por tratamiento se encontró en el grupo con dexmedetomidina: tres pacientes con ASA III, 29 con ASA IV y dos con ASA V; en el grupo con midazolam: tres pacientes con ASA III, 17 con ASA IV y 2 con ASA V (Tabla 1). Al comparar las proporciones en cada esquema de sedación la prueba exacta de Fisher, no se identificaron diferencias estadísticas ( $p=0.688$ ).



**Tabla 1.** Clasificación ASA de los pacientes incluidos

Clasificación	Dexmedetomidina	Midazolam
III	3	3
IV	29	17
V	2	2
Total	34	22

En la Tabla 2 se presentan los requerimientos diarios para mantener la sedación durante 10 días. Con dexmedetomidina, se observó que en los días 2 y 3 disminuyeron los requerimientos (0.40 y 0.30  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente), aunque se mantuvieron constantes a lo largo de los demás días transcurridos (medias de 0.60-0.80  $\mu\text{g/mL}$ ). Con midazolam se observó que los requerimientos del fármaco se mantuvieron constantes durante los primeros ocho días (media de 0.50  $\mu\text{g/mL}$ ), con una tendencia a incrementarse en el día 9 (0.70  $\mu\text{g/mL}$ ).

**Tabla 2.** Requerimientos diarios para mantenimiento de la sedación

Día	Dexmedetomidina ( $\mu\text{g/mL}$ )		Midazolam ( $\mu\text{g/mL}$ )	
	Media	D.E.	Media	D.E.
1	0.70	0.42	0.50	0.46
2	0.40	0.61	0.50	0.45
3	0.30	0.50	0.50	0.47
4	0.60	0.41	0.50	0.40
5	0.60	0.42	0.50	0.38
6	0.80	0.40	0.50	0.35
7	0.60	0.39	0.50	0.23
8	0.70	0.43	0.50	0.33
9	0.60	0.41	0.70	0.40
10	0.60	0.38	0.70	0.30

Se presentan las concentraciones plasmáticas calculadas con base en los mL/kg/h administrados en infusión. Desviación estándar (D.E.).



El nivel de sedación se evaluó con dos escalas diferentes, para la escala de sedación de Ramsay, se encontró que en el esquema con dexmedetomidina, cuatro pacientes tenían tres puntos (dormido, con respuesta a órdenes), nueve con cuatro puntos (somnoliento con breves respuestas a luz y sonido) y 21 con cinco puntos (dormido con respuesta solo al dolor). En el esquema con midazolam, ocho pacientes tuvieron cuatro puntos y 14 pacientes con cinco puntos. No se identificaron diferencias significativas al contrastar la proporción de pacientes bajo sedación medida por la escala de Ramsay en cada uno de los esquemas ( $p=0.220$ ) como se observa en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Escala de sedación de Ramsay por esquema

Puntaje	Dexmedetomidina	Midazolam
3. dormido, con respuesta a órdenes	4	0
4. somnoliento con breves respuestas a la luz y sonido	9	8
5. dormido con respuesta solo al dolor	21	14
Total	34	22

En la evaluación de la escala de sedación de RASS se observó lo siguiente: Con dexmedetomidina, cuatro pacientes presentaron sedación moderada-consciente (-3 a 0 puntos) y 30 presentaron sedación profunda (-4 a -5 puntos). Con midazolam, los 22 pacientes presentaron sedación profunda. Al comparar la proporción de puntajes de la escala de RASS por esquema, no se encontraron diferencias entre los tratamientos ( $p=0.095$ ) como presenta en la Tabla 4.





**Tabla 4.** Escala de sedación de RASS por esquema

Sedación	Dexmedetomidina	Midazolam
Moderada-consciente (-3 a 0)	4	0
Profunda (-4 a -5)	30	22
Total	34	22

Ambos esquemas de sedación requirieron analgesia de rescate (Tabla 5). Con dexmedetomidina, cuatro pacientes requirieron un total de 14 ámpulas de fentanilo en los primeros días, representando 3.5 ámpulas por paciente, manteniéndose constante la cantidad de pacientes con analgesia de rescate (n=3) hasta el día 8, pero aumentando la cantidad de fentanilo (4 a 4.7 ámpulas por paciente) y, a partir del día 9 ya no se requirió analgesia de rescate. Con midazolam, solo un paciente requirió analgesia de rescate, con un consumo diario de 3 ámpulas diarias hasta el día 8, en los días 9 y 10 se requirieron 5 ámpulas diarias para mantener la analgesia.

**Tabla 5.** Requerimientos de fentanilo para analgesia de rescate

Día	Dexmedetomidina (n=34)		Midazolam (n=22)	
	Pacientes	Ámpulas	pacientes	ámpulas
1	4	14	1	4
2	4	14	0	0
3	3	12	1	3
4	3	12	1	3
5	3	12	1	3
6	3	14	1	3
7	3	13	1	3
8	2	9	1	3
9	0	0	1	5
10	0	0	1	5



En el primer día de sedación, ambos tratamientos no presentaron diferencias estadísticas en la frecuencia cardiaca; con dexmedetomidina se observó una media de 90.92 lpm (latidos por minuto) y una D.E. de 16.31 lpm, con midazolam se encontró una media de 90.05 lpm y una D.E. de 22.89 lpm. Durante los días dos al cuatro de la sedación, la dexmedetomidina mantuvo una frecuencia cardiaca más alta que la medición basal, mientras que con midazolam la fue más baja durante el mismo periodo. Durante los días cinco al diez, la dexmedetomidina mantuvo una disminución de la frecuencia cardiaca hasta llegar a 81.75 lpm con una D.E. de 20.09, mientras que el midazolam mantuvo un incremento de la frecuencia cardiaca hasta los 98.75 lpm con una D.E. de 14.19, sin embargo, en el décimo día la frecuencia se mantuvo en 86.0 lpm con una D.E. de 11.71. A pesar de estos dos diferentes comportamientos del efecto de los fármacos sobre la frecuencia cardiaca, no se observaron diferencias estadísticas, como se presenta en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Frecuencia cardiaca durante la sedación

Día	Dexmedetomidina		Midazolam		p
	Media (lpm)	D.E.	Media (lpm)	D.E.	
1	90.92	16.31	90.05	22.89	0.866
2	92.68	14.65	87.57	19.22	0.271
3	95.47	19.41	86.56	17.39	0.132
4	92.45	20.68	83.87	15.45	0.165
5	87.04	15.57	94.82	12.30	0.149
6	89.35	10.16	95.67	22.39	0.276
7	90.95	14.67	98.11	20.39	0.286
8	91.35	14.92	98.75	14.19	0.253
9	84.31	18.05	92.00	15.43	0.353
10	81.75	20.09	86.00	11.71	0.641



La presión arterial media (PAM) del primer día de sedación fue de 87.22 mmHg con una D.E. de 13.17 mmHg con dexmedetomidina, mientras que con midazolam fue de 77.36 mmHg con una D.E. de 13.38 mmHg, siendo diferente estadísticamente ( $p=0.008$ ). A lo largo de los siguientes días, en el grupo con dexmedetomidina, la PAM mantuvo un comportamiento a la baja del segundo hasta el sexto día, aumento a niveles similares a los basales (88.95 mmHg) en el séptimo día, disminuyó en los días ocho y nueve (81.04 y 84.70 mmHg, respectivamente) pero se incrementó en el día diez hasta 91.23 mmHg. En el grupo con midazolam, la PAM se mantuvo constante hasta el día seis, a partir del día siete se incrementó hasta el décimo día hasta 89.28 mmHg. Cuando se compararon las variaciones en la PAM entre tratamientos, no se encontraron diferencias estadísticas durante el periodo de evaluación (Tabla 7).

**Tabla 7.** Presión arterial media durante la sedación

Día	Dexmedetomidina		Midazolam		p
	Media	D.E.	Media	D.E.	
1	87.22	13.17	77.36	13.38	<b>0.008</b>
2	84.08	13.04	77.09	14.00	0.059
3	83.60	15.34	74.18	12.97	<b>0.020</b>
4	85.10	11.50	80.12	16.10	0.232
5	85.13	15.90	78.86	11.79	0.186
6	84.44	13.73	78.54	15.00	0.250
7	88.95	16.02	84.88	12.65	0.501
8	81.04	13.54	85.11	15.60	0.477
9	84.70	17.37	88.87	22.53	0.615
10	91.23	14.58	89.28	16.19	0.787



## 14. DISCUSIÓN

El propósito de este trabajo fue comparar el efecto de la dexmedetomidina y el midazolam sobre la sedación durante la ventilación mecánica invasiva en pacientes con neumonitis grave COVID-19 en el área de Cuidados Intensivos en el hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Juan Graham Casasús. La sedación a largo plazo con midazolam o propofol puede presentar efectos adversos graves, por lo que la dexmedetomidina es un fármaco que puede considerarse una opción en nuestro entorno hospitalario para reducir la duración de la ventilación mecánica y disminuir los potenciales efectos adversos de otros fármacos (Jakob y cols., 2012). Un meta-análisis demostró que la dexmedetomidina presentó un menor tiempo de ventilación mecánica comparado con el Lorazepam, midazolam y propofol; el midazolam se asoció con un riesgo aumentado de delirio. Se concluyó que la dexmedetomidina tuvo beneficios potenciales para reducir la ventilación mecánica y el riesgo de delirio (Zhang y cols., 2017).

En estudios previos se evaluó el efecto de la dexmedetomidina sobre la sedación en pacientes críticamente enfermos o que requieren de VM, como el realizado por Riker y cols, donde las dosis de 0.2-1.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  de dexmedetomidina mantuvieron un puntaje de RASS dentro del rango objetivo, con una menor prevalencia de delirio en comparación con el midazolam a dosis de 0.2-0.1  $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ ; también, reportaron una mayor propensión a la bradicardia (aunque sin incremento de la proporción que requirió tratamiento), pero demostraron que existió una menor probabilidad de taquicardia o hipertensión que requiriera tratamiento (Riker y cols., 2009). En otro trabajo, Tripathi y cols., utilizaron la monitorización del índice biespectral y su



correlación con la escala de RASS para comparar la eficacia y seguridad de la dexmedetomidina (0.2-0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) y el midazolam (1-2  $\text{mg}/\text{h}$ ) en pacientes con ventilación mecánica; estos autores encontraron menores frecuencia cardiaca y la presión arterial y que fueron más estables con la dexmedetomidina, con una duración menor de la ventilación mecánica (Tripathi y cols., 2017). Estos resultados son similares a lo encontrado en este trabajo, ya que la dexmedetomidina mantuvo una adecuada sedación durante los días evaluados, aunque a diferencia del primer estudio, no se encontraron datos de bradicardia o hipotensión. Lo anterior podría deberse a que se emplearon dosis más bajas de dexmedetomidina, manteniendo una buena sedación, pero sin que se presentara el riesgo de bradicardia o hipotensión.

Uno de los retos para el manejo de los pacientes con COVID 19, es el requisito exagerado de analgesia y sedación. Por esto, se emplean regímenes de medicación no recomendados por las guías y estrategias de sedación más profundas. Con el objeto de minimizar el riesgo del manejo del personal sanitario, junto con la obesidad marcada, la función orgánica alterada y la escasez de fármacos, ha presentado numerosos desafíos a corto y largo plazo. La promoción de la sedación ligera, la interrupción de la sedación y la evitación de las farmacoterapias deliriogénicas ha sido de difícil aplicación. En este sentido, las propiedades sedantes ligeras y su farmacocinética predecible hacen de la dexmedetomidina un sedante en monoterapia atractivo para pacientes donde se desea que la ventilación mecánica con un grado de sedación más leve. Otro beneficio puede ser una mayor tolerancia al despertar espontáneo (Adams y cols., 2020).





Otra ventaja con el uso de la dexmedetomidina en COVID-19 es la posible desviación de la respuesta inmunitaria de las células cooperadoras (Th) 17, que se ha relacionado con la inmunopatogénesis de la neumonía grave por COVID-19. También, la dexmedetomidina aumenta la expresión de células asesinas naturales, células B, células T CD4+ y las proporciones de células CD4+:CD8 y Th1:Th2, mientras que disminuye las células T CD8+. Existe inducción de cambios por el factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) en el metabolismo de los monocitos por la infección por SARS-CoV-2, inhibiendo la respuesta de las células T directamente y reduciendo la supervivencia de las células epiteliales. Sumado a lo anterior, existe supresión en la formación de especies reactivas de oxígeno mitocondrial e inhibición de la glucólisis dependiente de HIF-1 $\alpha$ , lo que el uso temprano de dexmedetomidina para la sedación en pacientes con COVID-19 podría tener valor terapéutico (Jain y cols., 2020).

En este trabajo, la dexmedetomidina demostró tener un potencial sedante similar al midazolam en pacientes con COVID-19 sometidos a VM, sin presentar los efectos adversos reportados en la literatura. Este comportamiento podría explicarse por una menor dosis empleada que en otros estudios. Una posible desventaja de este trabajo, es el diseño retrospectivo, que no permitió controlar adecuadamente cada una de las variables y pudo haber aumentado el riesgo de sesgo. Sin embargo, el tamaño de muestra de este estudio permite disminuir ese riesgo. Aunque, aparentemente, se requirió mayor analgesia de rescate con dexmedetomidina, esto podría deberse a la baja dosis empleada.



## 15. CONCLUSIÓN

La dexmedetomidina fue tan efectiva como el midazolam para mantener una sedación adecuada, a las dosis empleadas en este trabajo, en los pacientes con ventilación mecánica por COVID-19.

Los requerimientos diarios de dexmedetomidina fueron menores a los empleados en otros estudios, mientras que los requerimientos de midazolam fueron similares a los reportados en otros trabajos.

Con dexmedetomidina, se requirieron dosis mayores de fentanilo como analgesia de rescate en los primeros días de sedación al compararlo con el midazolam, aunque esto no fue estadísticamente significativo.



## 16. RECOMENDACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

En esta investigación, aunque la dexmedetomidina demostró una efectividad sobre la sedación comparable con el midazolam, sin presencia de efectos adversos, se requirió una mayor dosis de analgesia de rescate (aunque estadísticamente no significativa), por lo que se sugiere realizar estudios prospectivos que permitan evaluar los efectos sobre la sedación con dosis mayores de dexmedetomidina.

Se sugiere aumentar el tiempo de evaluación de los pacientes sometidos a ventilación mecánica, y el uso de dexmedetomidina en combinación con otros fármacos para mejorar los efectos sobre la sedación. También se podría utilizar la dexmedetomidina en pacientes hospitalizados con COVID-19 que aún no son sometidos a sedación, para disminuir la severidad de la enfermedad.



## 17. BIBLIOGRAFÍA

- Adams, C. D., Altshuler, J., Barlow, B. L., Dixit, D., Droege, C. A., Effendi, M. K. y cols. (2020). Analgesia and Sedation Strategies in Mechanically Ventilated Adults with COVID-19. *Pharmacotherapy*, 40(12), 1180-1191.
- Baig, M. A. (2020). The COVID-19 Intubation and Ventilation Pathway (CiVP); a Commentary. *Arch Acad Emerg Med*, 8(1), e37.
- Bastoni, D., Poggiali, E., Vercelli, A., Demichele, E., Tinelli, V., Iannicelli, T. y cols. (2020). Prone positioning in patients treated with non-invasive ventilation for COVID-19 pneumonia in an Italian emergency department. *Emerg Med J*, 37(9), 565-566.
- Brice, A. E. (2017). Endotracheal Intubation. In R. C. Hendel & C. Kimmelstiel (Eds.), *Cardiology Procedures: A Clinical Primer* (pp. 147-154). London: Springer London.
- Carollo, D. S., Nossaman, B. D. y Ramadhyani, U. (2008). Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol*, 21(4), 457-461.
- Chrysostomou, C. y Schmitt, C. G. (2008). Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 4(5), 619-627.
- Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gelinas, C., Needham, D. M., Slooter, A. J. C., Pandharipande, P. P. y cols. (2018). Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*, 46(9), e825-e873.



- El-Shmaa, N. S. y El-Baradey, G. F. (2016). The efficacy of labetalol vs dexmedetomidine for attenuation of hemodynamic stress response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Clin Anesth*, 31, 267-273.
- Elbaradie, S., El Mahalawy, F. H. y Solyman, A. H. (2004). Dexmedetomidine vs. propofol for short-term sedation of postoperative mechanically ventilated patients. *J Egypt Natl Canc Inst*, 16(3), 153-158.
- Gandhi, K. A., Panda, N. B., Vellaichamy, A., Mathew, P. J., Sahni, N. y Batra, Y. K. (2016). Intraoperative and Postoperative Administration of Dexmedetomidine Reduces Anesthetic and Postoperative Analgesic Requirements in Patients Undergoing Cervical Spine Surgeries. *J Neurosurg Anesthesiol*.
- Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L. y cols. (2020). Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*, 368(6492), 779-782.
- Gerlach, A. T. y Dasta, J. F. (2007). Dexmedetomidine: an updated review. *Annals of Pharmacotherapy*, 41(2), 245-254.
- Grape, S., Kirkham, K. R., Frauenknecht, J. y Albrecht, E. (2019). Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia*, 74(6), 793-800.
- Griesdale, D. E., Henderson, W. R. y Green, R. S. (2011). Airway management in critically ill patients. *Lung*, 189(3), 181-192.
- Griffin, C. E., Kaye, A. M., Bueno, F. R. y Kaye, A. D. (2013). Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. 13(2), 214-223.





- Guerin, C., Reignier, J., Richard, J. C., Beuret, P., Gacouin, A., Boulain, T. y cols. (2013). Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 368(23), 2159-2168.
- Hall, J. E., Uhrich, T. D., Barney, J. A., Arain, S. R. y Ebert, T. J. (2000). Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*, 90(3), 699-705.
- Hamilton, M. y Amaral, A. (2016). Dexmedetomidine to Reduce Intubation Time in Patients With Agitated Delirium. *JAMA*, 316(7), 772-773.
- Hanidziar, D. y Bittner, E. A. (2020). Sedation of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: Challenges and Special Considerations. *Anesth Analg*, 131(1), e40-e41.
- Hinkelbein, J., Lamperti, M., Akeson, J., Santos, J., Costa, J., De Robertis, E. y cols. (2018). European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol*, 35(1), 6-24.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y. y cols. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506.
- Jain, A., Lamperti, M. y Doyle, D. J. (2020). Dexmedetomidine: another arrow in the quiver to fight COVID-19 in intensive care units. *Br J Anaesth*.
- Jakob, S. M., Ruokonen, E., Grounds, R. M., Sarapohja, T., Garratt, C., Pocock, S. J. y cols. (2012). Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation



- during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*, 307(11), 1151-1160.
- Le Guen, M., Liu, N., Tounou, F., Auge, M., Tuil, O., Chazot, T. y cols. (2014). Dexmedetomidine reduces propofol and remifentanyl requirements during bispectral index-guided closed-loop anesthesia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*, 118(5), 946-955.
- Lee, S. (2019). Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean J Anesthesiol*, 72(4), 323-330.
- Martyn, J. A. J., Mao, J. y Bittner, E. A. (2019). Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med*, 380(4), 365-378.
- Mo, Y., Shcherbakova, N., Zelbeq, J., Muzykovsky, K., Li, W. K. y Gasperino, J. (2020). Clinical and economic impact of the use of dexmedetomidine for sedation in the intensive care unit compared to propofol. *Int J Clin Pharm*.
- Mohlenkamp, S. y Thiele, H. (2020). Ventilation of COVID-19 patients in intensive care units. *Herz*, 45(4), 329-331.
- Oikkola, K. T. y Ahonen, J. (2008). Midazolam and Other Benzodiazepines. In J. Schüttler & H. Schwilden (Eds.), *Modern Anesthetics* (pp. 335-360). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Pearson, S. D. y Patel, B. K. (2020). Evolving targets for sedation during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*, 26(1), 47-52.
- Peng, P. W. H., Ho, P.-L. y Hota, S. S. (2020). Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth*, 124(5), 497-501.



- Pham, T., Brochard, L. J. y Slutsky, A. S. (2017). Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc*, 92(9), 1382-1400.
- Poor, H. (2018). Respiratory Mechanics *Basics of Mechanical Ventilation* (pp. 1-10). Cham: Springer International Publishing.
- Puntillo, K. A., Arai, S., Cohen, N. H., Gropper, M. A., Neuhaus, J., Paul, S. M. y cols. (2010). Symptoms experienced by intensive care unit patients at high risk of dying. *Crit Care Med*, 38(11), 2155-2160.
- Reade, M. C., Eastwood, G. M., Bellomo, R., Bailey, M., Bersten, A., Cheung, B. y cols. (2016). Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(14), 1460-1468.
- Riker, R. R., Shehabi, Y., Bokesch, P. M., Ceraso, D., Wisemandle, W., Koura, F. y cols. (2009). Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*, 301(5), 489-499.
- Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*, 87(4), 281-286.
- Strøm, T., Martinussen, T. y Toft, P. (2010). A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*, 375(9713), 475-480.
- Szarpak, L., Drozd, A. y Smereka, J. (2020). Airway management and ventilation principles in COVID-19 patients. *J Clin Anesth*, 65, 109877.
- Tang, D., Comish, P. y Kang, R. (2020). The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog*, 16(5), e1008536.



- Tanios, M., Nguyen, H. M., Park, H., Mehta, S., Epstein, S. K., Youssef, F. y cols. (2019). Analgesia-first sedation in critically ill adults: A U.S. pilot, randomized controlled trial. *J Crit Care*, 53, 107-113.
- Tikka, T. y Hilmi, O. J. (2019). Upper airway tract complications of endotracheal intubation. *Br J Hosp Med (Lond)*, 80(8), 441-447.
- Tripathi, M., Kumar, V., Kalashetty, M. B., Malviya, D., Bais, P. S. y Sanjeev, O. P. (2017). Comparison of Dexmedetomidine and Midazolam for Sedation in Mechanically Ventilated Patients Guided by Bispectral Index and Sedation-Agitation Scale. *Anesth Essays Res*, 11(4), 828-833.
- Uddin, M., Mustafa, F., Rizvi, T. A., Loney, T., Suwaidi, H. A., Al-Marzouqi, A. H. H. y cols. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. *Viruses*, 12(5).
- Venn, R. M. y Grounds, R. M. (2001). Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth*, 87(5), 684-690.
- WHO. (2020). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Acceso 8/10/2020, <https://covid19.who.int/>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J. y Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), 782-793.
- Yao, Y., Qian, B., Lin, Y., Wu, W., Ye, H. y Chen, Y. (2015). Intranasal dexmedetomidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask airway insertion and emergence delirium in



children: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

*Paediatr Anaesth*, 25(5), 492-498.

Zhang, Z., Chen, K., Ni, H., Zhang, X. y Fan, H. (2017). Sedation of mechanically ventilated adults in intensive care unit: a network meta-analysis. *Sci Rep*, 7, 44979.

Zhou, M., Zhang, X. y Qu, J. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med*, 14(2), 126-135.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.





## ANEXOS

### ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Sexo:                      edad:                      peso:                      talla  
 FECHA DE INGRESO:                      FECHA DE EGRESO/DEFUNCION:  
 FECHA DE INTUBACION:                      DIAS BAJO SEDACION ENDOVENOSA:  
 ESQUEMA DE FARMACOS:  
 DOSIS DE MANTENIMIENTOS:

MEDICAMENTOS PARA LA INTUBACION:

Variable/ días	0 Intub	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	EGRE/D EFU.
FC												
TAM												
Medicamento												
Midazolam												
Dexmedetomidina												
Dosis De Mantenimiento												
MI/Hr												
Parálisis Muscular (Si/No)												
Escala De Ramsay												
Escala De RASS												
Ámpulas Utilizadas Por Dia												