

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA SALUD



“SEDO-ANALGESIA Y REDUCCION DE REQUERIMIENTO DE HIPNOTICO Y BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR CON EL USO DE OPIOIDE EN PACIENTES BAJO VENTILACION MECANICA INVASIVA CON NEUMONITIS GRAVE COVID-19”.

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

Presenta:

Sailé Jiménez Juárez

Asesores clínicos:

Candelario Torres Valier

Director:

Dr. Julio Cesar Robledo Pascual

Villahermosa, Tabasco.

Febrero 2021



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Dirección




Of. No. 0111/DACS/JAEP
02 de febrero de 2021

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Sailé Jiménez Juárez
Especialidad en Anestesiología
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores M. en C. Crystell Guadalupe Guzmán Priego, Dr. Francisco Valenzuela Priego, Dr. Candelario Torres Valier, Dr. Julián Adán Labastida García y el M. en C. Xavier Moreno Enriquez, impresión de la tesis titulada: "**Sedo-anestesia y reducción de requerimiento de hipnótico y bloqueador neuromuscular con el uso de opioide en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva con neumonitis grave COVID - 19**", para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Anestesiología, donde fungen como Directores de Tesis el Dr. Candelario torres Valier y Dr. Julio Cesar Robledo Pascual.

Atentamente


Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora

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

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



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**
"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Dirección



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:

"Sedo-anestesia y reducción de requerimiento de hipnótico y bloqueador neuromuscular con el uso de opioide en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva con neumonitis grave COVID-19"

Presentada por el alumno (a):

Jiménez Juárez Sailé
Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matricula

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

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. Candelario Torres Valier
Dr. Julio Cesar Robledo Pascual
Directores de Tesis

M. en C. Crystell Guadalupe Guzmán Priego

Dr. Francisco Valenzuela Priego

Dr. Candelario Torres Valier

Dr. Julián Adán Labastida García

M. en C. Xavier Moreno Enríquez



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 14 del mes de enero del año 2021, el que suscribe, **Sailé Jiménez Juárez**, alumna del programa de la **Especialidad en Anestesiología**, con número de matrícula 181E53005 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **"Sedo-anestesia y reducción de requerimiento de hipnótico y bloqueador neuromuscular con el uso de opioide en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva con neumonitis grave COVID-19"**, bajo la Dirección del Dr. Candelario Torres Valier y el Dr. Julio César 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: sailejimenez@hotmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Sailé Jiménez Juárez

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello



DEDICATORIA

A Dios por darme las fuerzas cada día para seguir adelante y poder dar lo mejor de mí en cada paciente.

A mis padres, su ayuda y apoyo incondicional que me han brindado siempre en cada paso que doy ha sido de mucha importancia para mí, sin ustedes este sueño no se hubiese logrado. Sus esfuerzos son impresionantes. Gracias por confiar en mí, y permitirme ser parte de su orgullo. Por ustedes soy lo que soy. **A mi hermano**. Por ser mi compañero de vida y sobre todo por amar a mis hijos. Los amo infinitamente.

A mi esposo, tu ayuda y apoyo han sido fundamental, has estado conmigo en los mejores e incluso en los momentos más turbulentos, cuando sentía que no podía más. Este proyecto no ha sido fácil, pero estuviste motivándome, secando mis lágrimas y ayudándome hasta donde tus alcances lo permitían. Te amo

A mis hijos Mely y Diego, son mi motivación, mi fuerza y ganas para levantarme cada día, me impulsan a esforzarme por el presente y ofrecerles el mejor futuro. Gracias por que cada vez que llegaba a casa me recibían con un gran abrazo que me recargaba el alma. Esto es por y para ustedes. Son lo que más amo en este mundo, nunca lo olviden.



AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento eterno a mi hermoso **hospital**, por abrirme las puertas estos años, y hacerme sentir como en mi casa, llego el momento de voltear atrás y agradecerte cada recuerdo y vivencias en los quirófanos y pasillo.

A mis **mentores y profesores de la especialidad** por ofrecerme sus conocimientos, ayudarme a crecer, exigirme día a día para ser mejor.

A mi director de tesis **Dr. Julio Robledo Pascual**, por su apoyo incondicional en este proyecto y el tiempo dedicado a él.

A mis **compañeros de generación, Dany, Packsin, Jenny e Isa** mis hermanitos, por compartir risas, sueños, cansancios y tristezas, cuando decíamos que ya íbamos a dejar todo, y en un abrir y cerrar de ojos ya terminamos. Lo logramos juntos.

A **Cynthia** por ayudarme a la recolección de mis datos y con su gran ayuda poder llevar a cabo este trabajo.

A todas las personas que vivieron conmigo estos 3 años: **Enfermería, Residentes, personal de intendencia** (en especial a **Simón**, donde quiera que estés, gracias por ayudarme en mis guardias), **trabajo social, camilleros**, etc. De verdad gracias.

Gracias a todos ustedes por brindarme su mano para lograr concluir mi especialidad. Dios los bendiga.



ÍNDICE

DEDICATORIA	5
AGRADECIMIENTOS	6
GLOSARIO DE TÉRMINOS	10
RESUMEN	12
1. INTRODUCCIÓN	14
2. MARCO TEÓRICO	16
2.1. COVID-19	16
2.1.1. EPIDEMIOLOGIA	17
2.1.2. EPIDEMIOLOGIA EN MÉXICO	18
2.2. CLÍNICA DE PACIENTE COVID-19	20
2.3. ATENCIÓN DEL PACIENTE COVID-19	21
2.4. VENTILACIÓN MECÁNICA	25
2.4.1. VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES COVID-19	25
2.5. SEDACIÓN	28
2.5.1. DEXMEDETOMIDINA	32
2.5.2. PROPOFOL	33
2.5.3. MIDAZOLAM	34
2.6. ANALGESIA	35
2.6.1. TRAMADOL	38
2.6.2. FENTANIL	39
2.7. BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES EN TERAPIA INTENSIVA	40
2.8. ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA (TIVA)	42
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	46
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	48
5. JUSTIFICACIÓN	49
6. OBJETIVOS	51
6.1. OBJETIVO GENERAL	51
6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51
7.1. DISEÑO DE ESTUDIO	52
7.2. TEMPORALIDAD	52
7.3. METOLOGIA	52



7.4. UBICACIÓN ESPACIO-PERIODO.....	52
7.5. UNIVERSO DE ESTUDIO.....	52
7.6. MARCO MUESTRAL	52
7.7. MUESTRA	52
7.8. MATERIALES.....	53
7.8.1 RECURSOS HUMANOS	53
7.8.2 RECURSOS MATERIALES	53
7.8.3. RECURSOS ECONOMICOS.....	54
7.9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	54
7.10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	54
8. FUENTE DE INFORMACIÓN	55
9. VARIABLES	55
9.1. DEMOGRÁFICAS:.....	55
9.2. HEMODINÁMICAS:.....	55
9.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	55
10. PROCEDIMIENTO	56
11. ANÁLISIS DE DATOS	59
12. ASPECTOS ÉTICOS	60
12. RESULTADOS	61
13. DISCUSIÓN.....	77
14. CONCLUSIÓN	81
15. RECOMENDACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	82
16. ANEXOS.....	84
ANEXO 1. TABLA DE VARIABLES	84
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO	86
ANEXO 3. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	87
17. BIBLIOGRAFÍA	88



ABREVIATURAS

µg	Microgramos
Kg	Kilogramos
Mg	Miligramos
Seg	Segundos
L	Litro
mmHg	Milímetro de Mercurio
%	Por ciento
O₂	Oxígeno
FC	Frecuencia cardiaca
FR	Frecuencia respiratoria
PAM	Presión arterial media
IMC	Índice de masa corporal
SpO₂	Saturación de oxígeno
GABA	Ácido gammaaminobutírico
α₂	Alfa dos
ASA	Sociedad Americana de Anestesiología
UCI	Unidad de cuidados intensivos
BIS	Índice biespectral
IMC	Índice de masa corporal
VM	Ventilación Mecánica
IV	Intravenoso
ML/HR	Mililitros por hora
PA	Presión Arterial
BNM	Bloqueador Neuromuscular



GLOSARIO DE TÉRMINOS

Intubación Endotraqueal: Colocación de un tubo a través de la cavidad oral o nasal cuyo extremo distal se sitúa en el interior de la tráquea. Las indicaciones más frecuentes incluyen protección y mantenimiento de la vía aérea permeable, así como permitir el empleo de ventilación mecánica.

Ventilación mecánica: es una acción terapéutica que consiste en asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida, que se lleva a cabo a través de un ventilador mecánico por medio de un tubo endotraqueal o cánula de traqueostomía.

Neumonitis: Inflamación del tejido pulmonar.

Respuesta hemodinámica: Son las manifestaciones del sistema cardiovascular que se desencadenan ante un estímulo interno o externo, y que se expresa a través de cambios en la presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardíaca.

Anestesia Total Intravenosa (TIVA): combinación de varios agentes intravenosos para inducción y mantenimiento de una anestesia general, en ausencia de cualquier agente anestésico inhalado.

Sedación: El estado de la consciencia que permite a los pacientes tolerar procedimientos poco placenteros mientras se mantiene una adecuada función cardiopulmonar y la habilidad de responder de forma adecuada a órdenes verbales y/o estímulos táctiles.

Sedación profunda: grado de sedación en las que se necesita un RASS de -4 a -5.

Analgesia: Bloqueo, natural o provocado, de cualquier sensación de dolor.



ASA: Es la clasificación del estado físico del paciente de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA). Es un instrumento utilizado mundialmente por los anestesiólogos para categorizar la condición física del paciente antes de la cirugía:

ASA I: Paciente sin ninguna patología asociada.

ASA II: Paciente con enfermedad sistémica leve bien controlada, como por ejemplo la hipertensión bien tratada.

ASA III: Paciente con enfermedad sistémica grave que limita su actividad física pero que no le incapacita para la vida ordinaria, como por ejemplo, una angina de pecho estable.

ASA IV: Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que supone una amenaza vital para la vida.

ASA V: Paciente moribundo, cuya esperanza de vida es en principio menos de 24 horas con o sin tratamiento quirúrgico.

ASA VI: Paciente en estado de muerte cerebral, donador de órganos.



RESUMEN

Introducción: La intubación endotraqueal y procedimientos invasivos que requieren los pacientes que son sometidos a ventilación mecánica invasiva son altamente dolorosos, los cuales pueden inducir cambios leves o graves en la fisiología cardiovascular.

Objetivo: Determinar si el uso de opioide disminuye el consumo diario de hipnótico-sedante y bloqueadores neuromusculares en los pacientes con neumonitis COVID-19 sometidos a ventilación mecánica invasiva.

Material y métodos: Cohorte observacional fija de casos prevalentes, comparativa, en pacientes sometidos a ventilación mecánica con COVID-19 en el periodo mayo - julio 2020. La muestra fue de 100 pacientes. Para realizar los esquemas de perfusiones se determinó mantener concentraciones plasmáticas establecidas de los agentes anestésicos. Se evaluó la calidad de la sedación, mediante las escalas de RAMSAY Y RASS.

Resultados: Los pacientes con uso de opioides; en los resultados de los hipnóticos puede observarse que en los pacientes la concentración plasmática del propofol necesaria, disminuyeron con el tiempo, comparado con el grupo sin opioide; Cuando se utilizó dexmedetomidina y midazolam, se aprecia gran variabilidad en los 3 grupos y no se observó una diferencia estadísticamente significativa. Los pacientes en donde se administró un opioide en relación con los que no se utilizaron, vivieron un par de días más ($p= 0.02$).

Conclusiones: El comportamiento de las concentraciones plasmáticas del propofol, durante los días de sedoanalgesia, mostraron una disminución de las concentraciones estimadas. sin embargo, no pudimos demostrar al menos en concentraciones plasmáticas que el uso de un opioide mostrara un efecto en los demás hipnóticos o relajantes.

Palabras claves: sedacion, analgesia, ventilación mecánica, COVID-19



ABSTRACT

Introduction: Endotracheal intubation and invasive procedures required by patients undergoing invasive mechanical ventilation are highly painful, which can induce mild or severe changes in cardiovascular physiology.

Objective: To determine whether the use of opioids reduces the daily consumption of hypnotic-sedatives and neuromuscular blockers in patients with COVID-19 pneumonitis undergoing invasive mechanical ventilation.

Material and methods: Fixed observational cohort of prevalent cases, comparative, in patients undergoing mechanical ventilation with COVID-19 in the period May - July 2020. The sample consisted of 100 patients. To perform the infusion schedules, it was determined to maintain established plasma concentrations of anesthetic agents. The quality of sedation was evaluated using the RAMSAY and RASS scales.

Results: Patients with opioid use; In the results of the hypnotics, it can be observed that in the patients the plasma concentration of propofol required decreased with time, compared to the group without opioid; When dexmedetomidine and midazolam were used, great variability was observed in the 3 groups and no statistically significant difference was observed. The patients in whom an opioid was administered in relation to those who were not used, lived a couple of days longer ($p = 0.02$).

Conclusions: The behavior of plasma concentrations of propofol, during the days of sedoanalgesia, showed a decrease in the estimated concentrations. however, we could not demonstrate at least in plasma concentrations that the use of an opioid showed an effect on the other hypnotics or relaxants.

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



1. INTRODUCCIÓN

La intubación endotraqueal y procedimientos invasivos que requieren los pacientes que son sometidos a ventilación mecánica invasiva son altamente dolorosos, los cuales pueden inducir cambios leves o graves en la fisiología cardiovascular a través de respuestas reflejas o nociceptivas. Todos los pacientes bajo ventilación mecánica, como en el caso de los que presentan neumonitis por COVID-19, es primordial realizar una buena sedación y analgesia, con el fin de controlar la respuesta hormonal ante el estrés, ya que un inadecuado manejo del dolor puede ocasionar respuestas clínicas neurovegetativas de manera habitual, reflejadas en un incremento de la respuesta adrenérgica debido a la liberación de catecolaminas endógenas (taquicardia, hipertensión, estrés, hipercoagulabilidad, hiperglucemia, aumento del catabolismo proteico, aumento del consumo metabólico de oxígeno.) que puede ser perjudicial para el paciente. La sedoanalgesia nos permite una perfecta adaptación del enfermo al ventilador, lo cual en algunos casos es extremadamente necesario. La piedra angular en el tratamiento del dolor en los pacientes en cuidados críticos son los opioides. Existe evidencia científica que se recomiendan como terapéutica de primera línea en UTI en vez de los sedantes, lo que ha permitido el concepto de sedoanalgesia.

Así pues, los objetivos de la sedoanalgesia incluyen: control del dolor, ansiolisis y disminución de la actividad motora y amnesia, que puede facilitar la ventilación mecánica obteniendo una sincronía adecuada y finalmente facilitar el sueño.



Para lograrlo, se requiere de la administración de un conjunto de fármacos por vía intravenosa, en perfusiones, que deben comprender un hipnotico-sedante, un bloqueador neuromuscular y un opioide, la utilización de dosis inapropiadas de estos y la falta de consideración de sus efectos tóxicos o colaterales pueden llevar a consecuencias potencialmente perjudiciales.

El propósito de esta tesis de grado es adecuar el esquema de sedación con la administración de un opioide y disminuir el consumo de hipnotico-sedante y bloqueador neuromuscular, para los pacientes que se encuentra en ventilación mecánica invasiva, secundaria a neumonitis por COVID-19, en el Hospital regional de alta especialidad "Dr. Juan Graham Casusus" para obtener el grado de Médico Especialista en Anestesiología.



2. MARCO TEÓRICO

2.1. COVID-19

Es una enfermedad respiratoria de origen viral causada por la familia *Coronaviridae*. Esta familia de virus (150-160 nm, esféricos, con una hebra de ARN) pueden causar enfermedades tanto en animales como humanos (Aragon-Nogales R, 2020). En los humanos causa desde resfriados, hasta enfermedades graves como MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio), SARS (síndrome respiratorio agudo grave) y COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019). Los virus causantes de estas enfermedades se denominan MERS-CoV, SARS-CoV y 2019-nCoV (de sus siglas en inglés, 2019 novel coronavirus), respectivamente. El genoma del SARS-CoV-2 (antes 2019-nCoV) tiene un genoma más parecido al SARS-CoV que el MERS-CoV. El dominio de unión del ARN de la proteína S o glicoproteína de superficie, tiene 2 subunidades que le permiten adherirse e ingresar a la célula huésped; en el humano, el receptor para el SARS-CoV-2 podría ser la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), similar al SARS-CoV (Kannan, Shaik Syed Ali, Sheeza, & Hemalatha, 2020) Figura 1.

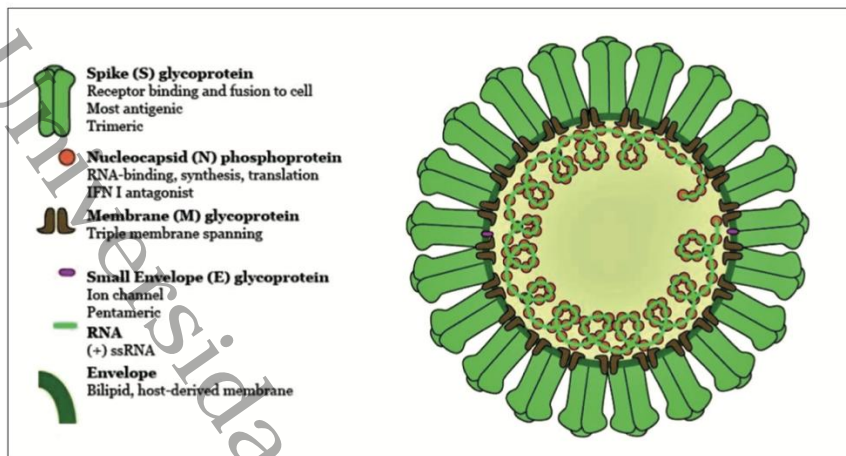


Figure 1. Coronavirus schematic diagram. (Courtesy from Dr. Ian M Mackay, Ph.D.).

Figura 1. Morfología de SARS-COV-2.

2.1.1. EPIDEMIOLOGIA

En diciembre del año 2019 en Wuhan, China, fueron admitidos pacientes a nosocomios con el diagnóstico inicial de neumonía. A finales del mes de diciembre del 2019 y en menos de 10 días, 5 pacientes presentaron síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA), de los cuales 1 paciente falleció. A la fecha del 2 de enero del año 2020, 41 pacientes fueron confirmados positivos para COVID-19, y la mitad tenían comorbilidades crónico-degenerativas (enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes). A la fecha del 25 de enero del 2020, un total de 1975 pacientes fueron confirmados y 56 muertes reportadas en las provincias de China. El 30 de enero del 2020 se reportó el primer caso de transmisión humano-humano de COVID-19 en Estados Unidos de América (EUA) (Hamid, Mir, & Rohela, 2020). Hasta el 13 de febrero del 2020, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se reportaron 46,997 casos a nivel global, de los cuales el 99% fueron confirmados en China y 2-3% habían fallecido. Por lo

tanto, fue catalogada como emergencia de salud pública a nivel mundial (Palacios Cruz, Santos, Velázquez Cervantes, & León Juárez, 2020). El 11 de marzo de 2020, COVID-19 fue declarada una pandemia mundial (Suárez, Suarez Quezada, Oros Ruiz, & Ronquillo De Jesús, 2020). El número de casos confirmados por millón en el mundo al 4 de abril del 2020 se representa en la figura 2.

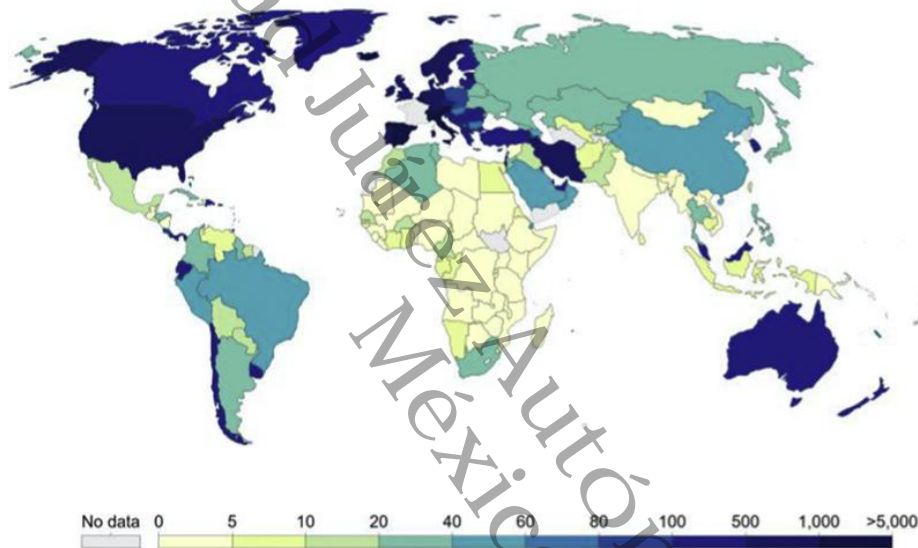


FIG. 1. Total confirmed cases of COVID-19 per million people around the globe as on 4th April, 2020 (European CDC).

Figura 2. Número de casos por millón confirmados al 04 de abril del 2020.

2.1.2. EPIDEMIOLOGIA EN MÉXICO

El primer caso positivo de COVID-19 en México se reportó el 27 de febrero del 2020. Desde esa fecha, hasta el 30 de abril del 2020, se reportaron 19,224 casos. De los cuales el 58.18% (11,181) corresponden al género masculino y 41.82% (8,038) al género femenino. La edad media fue de 46 años, con un rango de edad de 0-104 años. Del total de sujetos reportados como positivos, el 60.53% (11,637) fueron



pacientes ambulatorios. El 39.47% (7,587) fueron pacientes hospitalizados por presentar datos de gravedad. En la misma fecha, se reportaron 1,859 decesos (9.67%) y 5,728 pacientes continuaban hospitalizados. De los pacientes hospitalizados, 3,068 sujetos presentaron un cuadro de gravedad y 875 pacientes se encontraban intubados con ventilación mecánica asistida. Entre los fallecidos, las comorbilidades presentadas fueron hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. La figura 3 muestra la distribución de casos confirmados por estados del país. La figura 4 muestra el número de fallecimientos de México por estados (Suárez et al., 2020).

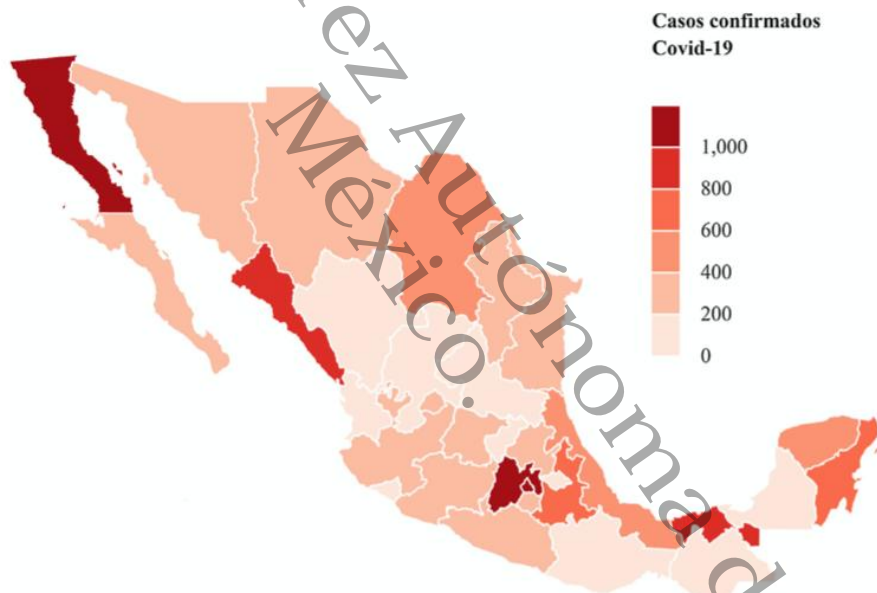


Figura 3. Distribución de paciente confirmados por laboratorio con infección por COVID-19 en México por estado.

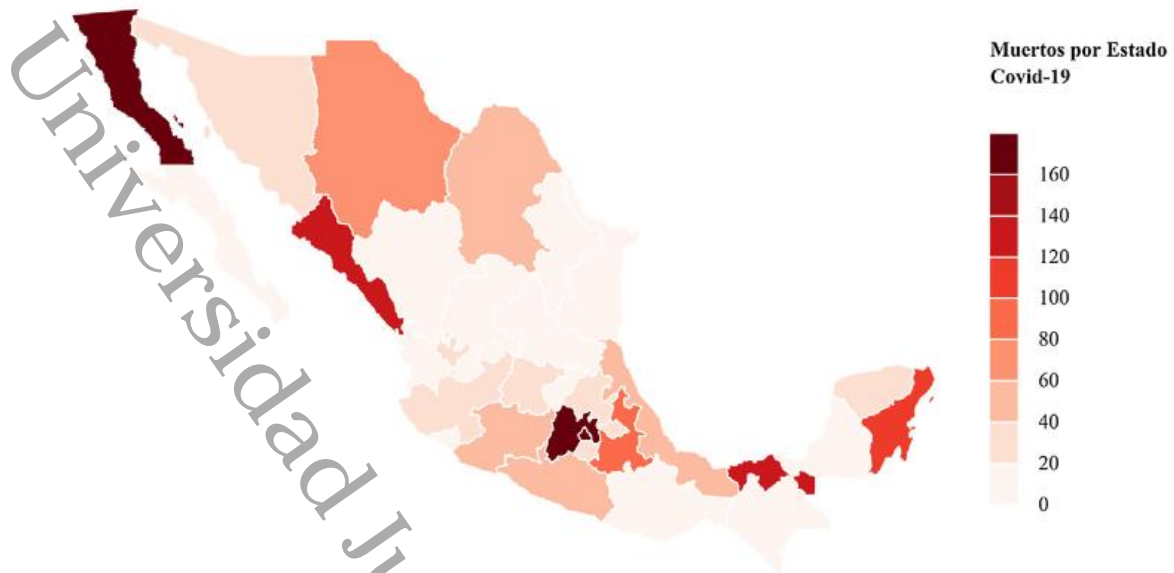


Figura 4. Distribución de decesos por COVID-19 en México por estados.

2.2. CLÍNICA DE PACIENTE COVID-19

Las manifestaciones clínicas del COVID-19 son diversas, varía desde fases asintomáticas, hasta síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y disfunción multiorgánica. La sintomatología más común incluye fiebre, tos, faringitis, cefalea, astenia, adinamia, dolor muscular, rinorrea, diarrea, náuseas, vómito y dificultad respiratoria. Conjuntivitis también ha sido reportada (Chen et al., 2020). Además, la sintomatología reportada es indistinguible de otras infecciones respiratorias. En un menor porcentaje de pacientes, al final de la primera semana de evolución, la enfermedad puede progresar a neumonía, falla respiratoria y muerte. Esta progresión está asociada con el aumento de citosinas inflamatorias incluidas IL-2, IL-7, IL-10 FNT- α , entre otras (tormenta inflamatoria) (Huang et al., 2020).



La evolución de la enfermedad difiere en los pacientes. Sin embargo, se reporta una mediana de 5 días desde el inicio de los síntomas hasta la presencia de la disnea; una mediana de tiempo de hospitalización de 7 días y el SDRA con mediana de 8 días. La necesidad de cuidados intensivos fue en el 25-30% de los pacientes afectados (Xu et al., 2020). Las complicaciones observadas incluyeron insuficiencia respiratoria aguda, SDRA, estado de choque y lesión renal aguda. La recuperación comenzó en la segunda o tercera semana. La duración media de la estancia hospitalaria en los que se recuperaron fue de 10 días. Los resultados adversos y la muerte son más comunes en los pacientes de la tercera edad (>60 años) y en aquellos con comorbilidades subyacentes (50 a 75% de los casos fatales). La tasa de mortalidad en pacientes adultos hospitalizados osciló entre el 4 y el 11% (Wang et al., 2020). Se estima que la tasa global de letalidad oscila entre el 2 y el 3% (Singhal, 2020).

2.3. ATENCIÓN DEL PACIENTE COVID-19

A la fecha, no hay medicamentos registrados o vacuna para tratar y/o prevenir la enfermedad de COVID-19. Sin embargo, el manejo se basa en terapias de soporte, tratamiento para los síntomas, y prevención de la falla respiratoria (Pascarella et al., 2020). La tabla 1 resume aspectos clínicos de la enfermedad y su terapéutica sugerida por grados de severidad.



Tabla 1.

Protocolo de atención del paciente con COVID-19 por grado de severidad.

Fenotipo	1	2	3	4	5
Síntomas y manifestaciones clínicas	Fiebre, síntomas respiratorios leves; SpO ₂ ≥ 93%; sin datos radiológicos	Fiebre + SpO ₂ <93% u opacidades en radiología	Fiebre; hipoxia severa (SpO ₂ <88%), pero responde con alto flujo de O ₂ (SpO ₂ ≥ 93% con O ₂ a 10-15 L/min)	Alta probabilidad de evolución a SDRA; ventilación no invasiva para mantener niveles aceptables de SpO ₂	SDRA
Severidad	Enfermedad leve	Enfermedad moderada	Enfermedad pre-crítica	Enfermedad crítica	
Localización	Aislamiento en casa	Hospitalización	Hospitalización en terapia intermedia	Hospitalización en terapia intermedia o intensiva	Hospitalización en terapia intensiva
Soporte vital / tratamiento respiratorio	Tratamiento sintomático	Tratamiento sintomático; oxigenación por PN, mascarilla facial con reservorio o CNAF	Oxigenación por PN, mascarilla facial con reservorio o CNAF para alcanzar SpO ₂ meta ≥ 93% Si no se alcanza la meta en 30 minutos, evolución al fenotipo 4	Iniciar CPAP/ventilación no invasiva con SpO ₂ meta > 93% Si no se alcanza la meta en 2 horas, evolución al fenotipo 5	Intubación endotraqueal; ventilación mecánica con valores altos de PEEP y cambios de posición
Terapia antiviral	Ninguna	Lopinavir/ritonavir		Lopinavir/ritonavir o remdesivir	

Abreviaturas. CNAF, cánula nasal de alto flujo; PN, puntas nasales SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SpO₂, saturación periférica de oxígeno.

Pascarella, G., Strumia, A., Piliago, C., Bruno, F., Del Buono, R., Costa, F., . . . Agrò, F. E. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*, 288(2), 192-206.

Los tratamientos farmacológicos son derivados de los fármacos empleados durante las pandemias de SARS-CoV, MERS-CoV o de estudios *in vitro*. Algunos ensayos clínicos de posibles tratamientos para COVID-19 están en desarrollo, y son basados en antivirales, antiinflamatorios, fármacos inmunomoduladores, antioxidantes y otras terapias (Vijayvargiya et al., 2020). Los fármacos utilizados están

fundamentados por su participación en la vía inflamatoria del SARS-CoV-2 (figura

5).

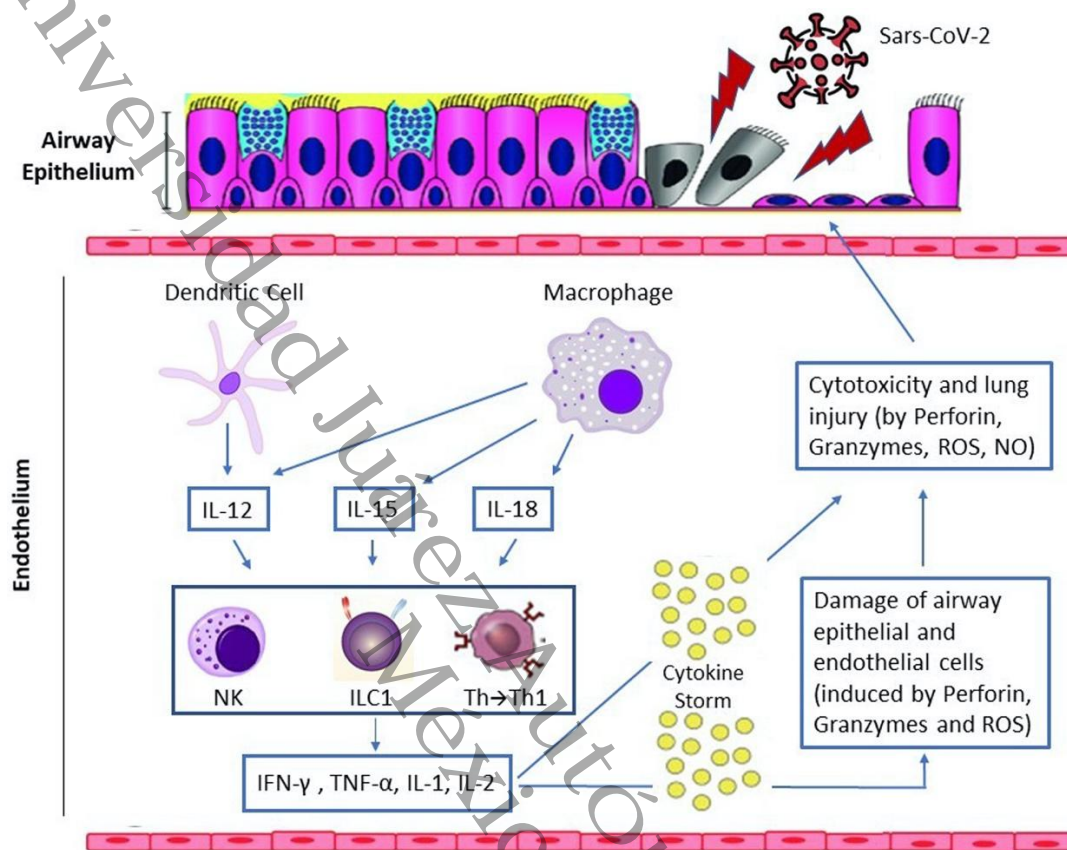


Figura 5. Vía inflamatoria del virus SARS-CoV-2.

Por otra parte, hay poca evidencia del uso de antibióticos para prevenir superinfecciones. Aunque los reportes indican que alrededor del 15% de los pacientes fallecen con infecciones secundarias propensas a desarrollarse en el ámbito hospitalario (Ruan, Yang, Wang, Jiang, & Song, 2020). El uso de esteroides ha sido controversial (Russell, Millar, & Baillie, 2020); y la terapia con anticoagulación es recomendable en pacientes en estadios iniciales, especialmente cuando el valor del dimero D es 4 veces mayor al valor de referencia. La infección,



la inflamación, y otras enfermedades que causen activación de la coagulación, son factores de riesgo para eventos isquémicos y coagulación intravascular diseminada (Lin, Lu, Cao, & Li, 2020).

La terapia con oxígeno suplementario se requiere en presencia de hipoxia ($SpO_2 < 93\%$); además si los síntomas de dificultad respiratoria aguda son evidentes. El oxígeno es administrado por puntas nasales, mascarillas con bolsa reservorio, cánulas nasales de alto flujo (CNAF), mascarilla facial o ventilación no invasiva (presión positiva continua a la vía respiratoria, CPAP) (Pascarella et al., 2020).

Cuando no se alcanza el nivel meta de saturación periférica de oxígeno (SpO_2 93-96%) y se desarrolla insuficiencia respiratoria ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$, presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno), se requiere de ventilación mecánica invasiva (VMI) e intubación endotraqueal (Arabi, Fowler, & Hayden, 2020). La intubación endotraqueal debe priorizarse en pacientes con baja saturación periférica de oxígeno, pacientes hospitalizados con deterioro de la función respiratoria, agravamiento de los síntomas de dificultad respiratoria o falla multiorgánica. Además, se debe considerar el uso de técnicas avanzadas, como el uso de un PEEP alto (presión positiva al final de espiración), presión y volumen limitados en la ventilación, uso de relajantes neuromusculares, y cambios posturales (pronación) (Fan et al., 2017).



2.4. VENTILACIÓN MECÁNICA

La ventilación mecánica es la intervención que puede salvar vidas en pacientes con falla respiratoria y/o compromiso circulatorio. Se denomina ventilación mecánica (VM) a todo procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato mecánico para ayudar o sustituir la función ventilatoria, mejorar la oxigenación e influir en la mecánica pulmonar. La VM no es la terapéutica final, es un apoyo vital que sustituye la función ventilatoria hasta que la lesión o alteración funcional por la cual se indicó se restaura. Su finalidad es mejorar el intercambio gaseoso y disminuir el estrés y trabajo respiratorio de los pulmones, mientras disminuye el riesgo complicaciones (Pettenuzzo & Fan, 2017).

Antes de la intubación endotraqueal, es necesario identificar factores que determinen una intubación difícil. La pre-oxigenación es esencial y distintas técnicas como ventilación no invasiva o cánulas nasales de alto flujo han sido propuestas como útiles en pacientes con enfermedades severas. Para evitar aspiración gástrica, se recomienda una secuencia de intubación rápida posterior al uso de sedantes y bloqueadores neuromusculares (Pham, Brochard, & Slutsky, 2017).

2.4.1. VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES COVID-19

El manejo actual de la insuficiencia respiratoria aguda de los pacientes con COVID-19 está basado en evidencias de otras enfermedades respiratorias virales y cuidados intensivos en general (Alhazzani et al., 2020). La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o CPAP y el uso de cánulas nasales de alto flujo (CNAF) no causan dispersión del aire exhalado y se considera de bajo riesgo la transmisión aérea de



partículas (Hui et al., 2019). La VMNI disminuye la tasa de mortalidad e intubación en formas leves de la enfermedad (SDRA). Sin embargo, si el paciente con insuficiencia respiratoria aguda no presenta mejoría clínica o empeoran los síntomas de dificultad respiratoria en un periodo de 2 horas, la terapia respiratoria de elección es la ventilación mecánica invasiva (Hamid et al., 2020).

Respecto a la VMI (ventilación mecánica invasiva) para COVID-19, el principal enfoque de la intubación endotraqueal es evitar la lesión pulmonar inducida por el ventilador mientras se facilita el intercambio de gases a través parámetros protectores para los pulmones (Fan et al., 2017; Matthay, Aldrich, & Gotts, 2020). La posición en decúbito prono debe aplicarse en estadios iniciales, dada su asociación con la reducción de la mortalidad en otras causas de SDRA severo. Aunque no hay suficiente evidencia de la posición prono en COVID-19, la tendencia del SARS-CoV-2 en afectar las áreas periféricas y dorsales de los pulmones proporciona las condiciones ideales para una respuesta de oxigenación positiva al decúbito prono (Aoyama et al., 2019).

La literatura recomienda un volumen tidal o corriente bajo (6 ml/kg por peso corporal previsto) con una presión de meseta en las vías respiratorias menor a 30 cm H₂O y aumentar la frecuencia respiratoria a 35 respiraciones/minuto según sea necesario, es el pilar de la ventilación protectora de los pulmones. Si la hipoxemia progresa a una relación PaO₂/FiO₂ menor a 100-150 mm Hg, existen varias opciones terapéuticas. El nivel de presión positiva al final de la espiración (PEEP) puede aumentarse en 2-3 cm H₂O cada 15-30 min para mejorar la saturación periférica de oxígeno a 88-90%, con el objetivo de mantener una presión de meseta en las vías



respiratorias menor a 30 cm H₂O. También se pueden utilizar presiones de conducción más bajas (presión de meseta menos PEEP) con una meta de 13-15 cm H₂O. Si el paciente no responde al ajuste del nivel de PEEP, estrategias adicionales podrían estabilizarlo. Las maniobras de reclutamiento pulmonar probablemente tengan poca utilidad, pero se pueden aplicar presiones moderadas de aproximadamente 30 cm H₂O durante 20-30 segundos en presencia de un médico para monitorear la respuesta hemodinámica. Si no mejora la oxigenación o la presión de conducción, o si el paciente desarrolla hipotensión o barotrauma, se deben interrumpir las maniobras de reclutamiento pulmonar. Si existe una considerable disincronía con la ventilación con presión positiva, acompañada de un aumento de las presiones de meseta e hipoxemia refractaria, entonces se debe utilizar una sedación profunda con bloqueo neuromuscular con cisatracurio. Además, debe instituirse el decúbito prono, a menos que exista contraindicación, puede iniciarse con las recomendaciones previamente descritas (Matthay et al., 2020; Sahetya & Brower, 2017).

En la fase inicial de la VMI se requiere sedación, especialmente para pacientes con estado de choque, SDRA, o para aquellos que "luchan contra el ventilador". El metabolismo lento de los agentes sedantes puede prolongar indebidamente la duración de la VMI y ser perjudiciales a corto y largo plazo. Cada sedante tiene efectos específicos y la elección adecuada del tipo y la dosis de los sedantes puede afectar la evolución de la enfermedad (resultado de la intubación). Los datos sugieren que las benzodiazepinas están particularmente asociadas con peores resultados a largo plazo. El propofol se usa con frecuencia debido a su vida media



relativamente corta, pero existen preocupaciones asociadas con la infusión prolongada. La dexmedetomidina se ha propuesto como una alternativa a la sedación habitual porque reduce la tasa de delirio, pero los resultados de los ensayos clínicos no han sido consistentes. Es importante controlar cuidadosamente la profundidad de la sedación del paciente y utilizar un protocolo de sedación, incluida la interrupción diaria de la sedación para evitar un estado de sedación profunda (Hamid et al., 2020; Pham et al., 2017; Phua et al., 2020).

2.5. SEDACIÓN

Los pacientes críticos frecuentemente requieren monitorización invasiva que pueden desencadenar ansiedad, agitación y dolor. El uso de la sedación es esencial para la comodidad y seguridad de estos pacientes. La sedación clínica ha sido descrita como un sueño ligero; y los libros de textos sobre anestesiología mencionan los términos dormir, hipnosis e inconsciente, como intercambiables o sinónimos para referirse al estado artificial de sueño inducido (sedación farmacológica). La sedación farmacológica no es un sueño fisiológico. Los efectos farmacológicos de los agentes sedantes, se sobreponen en un paciente frente a su estado emocional y su estado de alerta (Lydic, Baghdoyan, & McGinley, 2003).

El término sedación consciente se refiere a un estado de depresión de la consciencia inducido por fármacos, durante el cual, el paciente responde a órdenes verbales solas o bien, acompañadas de ligeros estímulos táctiles, no requiere intervención para mantener la vía aérea, presenta una ventilación espontánea adecuada y la función cardiovascular se mantiene; esta definición fue aprobada por



la ASA (Sociedad Americana de Anestesiología) en 1999 y refrendada en 2004. La sedación profunda es un estado en el cual el paciente no es fácilmente despertable, inducido por fármacos, el cual se acompaña de una pérdida de los reflejos protectores de la vía aérea, ya sea parcial o completa; puede incluir la incapacidad para mantener una vía aérea permeable (Steadman & Yun, 2003).

La ASA prefirió acuñar el término "Sedación/Analgesia" para referirse a la "Sedación Consciente", definiéndola como un nivel de conciencia levemente deprimido con la administración de sedantes y analgésicos durante la realización de algún procedimiento bajo anestesia local o sin ésta (Steadman & Yun, 2003).

La ASA define a la sedación como un término continuo, comenzando con sedación mínima (ansiolisis), progresando a sedación/analgesia moderada (sedación consciente), sedación/analgesia profunda y, finalmente, anestesia general (Steadman & Yun, 2003).

Las opciones para sedación en la terapia intensiva son limitadas, con benzodiazepinas y propofol. Sin embargo, con el reconocimiento de la sedación profunda que incrementa la mortalidad, se utilizan estrategias como la sedación interrumpida, y el uso de la escala de sedación y agitación de Richmond (RASS) (tabla 2) (Kerson et al., 2016) para mantener la sedación en un nivel estratégico y minimizar el uso de agentes paralíticos (Wunsch & Kress, 2009).

La evaluación de la sedación requiere de herramientas fiables y fáciles de utilizar en el ámbito clínico, por lo que la escala de sedación de Ramsay (tabla 3) es comúnmente utilizada para la evaluación subjetiva del nivel de conciencia y sedación en pacientes adultos críticos (Namigar et al., 2017).



Tabla 2.

Escala de sedación-agitación de Richmond

Puntuación	Denominación	Descripción
+4	Combativo	Combativo, violento, con peligro inmediato para el personal
+3	Muy agitado	Agresivo, intenta retirarse los tubos o catéteres
+2	Agitado	Movimientos frecuentes y sin propósito: lucha con el ventilador
+1	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o vigorosos
0	Alerta y calmado	
-1	Somnoliento	No está plenamente alerta, pero se mantiene (≥ 10 segundos) despierto (apertura de ojos y seguimiento con la mirada) a la llamada
-2	Sedación leve	Despierta brevemente (< 10 segundos) a la llamada con seguimiento con la mirada
-3	Sedación moderada	Movimiento o apertura ocular a la llamada (pero sin seguimiento con la mirada)
-4	Sedación profunda	Sin respuesta a la llamada, pero movimiento o apertura ocular al estímulo físico
-5	Sin respuesta	Sin respuesta a la voz ni a estímulo físico

Kerson, A. G., DeMaria, R., Mauer, E., Joyce, C., Gerber, L. M., Greenwald, B. M., . . . Traube, C. (2016). Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) in critically ill children. *J Intensive Care*, 4, 65.

Tabla 3.

Escala de sedación de Ramsay

Puntuación	Descripción
1	Paciente intranquilo, agitado
2	Paciente cooperador, orientado y tranquilo
3	Paciente que responde solo a comandos verbales solamente
4	Paciente que responde al estímulo glabellar, a la luz o al estímulo auditivo fuerte
5	Paciente que responde a estímulo doloroso no a estímulo auditivo
6	No responde

Namigar, T., Serap, K., Esra, A. T., Özgül, O., Can Ö, A., Aysel, A., & Achmet, A. (2017). [The correlation among the Ramsay sedation scale, Richmond agitation sedation scale and Riker sedation agitation scale during midazolam-remifentanyl sedation]. *Rev Bras Anestesiol*, 67(4), 347-354.

Por otra parte, hay adaptaciones de la escala de Ramsay para valorar el nivel de sedación en el paciente sometido a sedantes o hipnóticos. La actividad eléctrica



puede ser medida por un monitor con el índice bioespectral (BIS). La interpretación de los valores es simple, en una escala lineal de 0-100, los valores cercanos a 0 representan un electroencefalograma isoelectrico (equivalente a la ausencia de función cerebral) y valores cercanos a 100 corresponden a un estado normal de la consciencia (paciente despierto) (Deschk et al., 2017). El rango BIS se relaciona con el nivel de sedación (tabla 4), donde el valor de 40-60 corresponde a un paciente sedado con anestesia general (Puente Barbas, Navarro Suay, Gutiérrez Ortega, & Gilsanz Rodríguez, 2016); su utilidad ha sido valorado en pacientes sedados con ventilación mecánica (Jung et al., 2012) y pacientes en terapia intensiva (Hajat, Ahmad, & Andrzejowski, 2017; Yaman, Ozcan, Ozcan, Kaymak, & Basar, 2012).

Tabla 4.

Escala BIS y correspondencia clínica

RAMSAY	DESCRIPCIÓN	BIS	
1	Despierto y alerta	100	
2	Somnoliento	90	
3	Dormido, responde a estímulos verbales	80	
4	Dormido, responde a estímulos físicos poca probabilidad de recuerdo	70	
5	Sueño profundo, no responde hipnosis ligera anestesia ligera	60 - 70	
	Límite de la inconsciencia	60	
	Hipnosis moderada anestesia adecuada	40 – 60	
	Hipnosis profunda	0 - 40	
	Electroencefalograma isoelectrico	0	

SEDACIÓN LIGERA
A
MODERADA

Modificado de Puente Barbas, J. A., Navarro Suay, R., Gutiérrez Ortega, C., & Gilsanz Rodríguez, F. (2016). Empleo del índice bioespectral para monitorización de la hipnosis en sedación durante anestesia regional: experiencia en tres pacientes militares. *Sanidad Militar*, 72, 190-193.



2.5.1. DEXMEDETOMIDINA

Es un agonista altamente selectivo para el receptor alfa-2-adrenérgico. La sedación es dosis-dependiente de los bolos IV administrados. Los efectos sedantes de la infusión de dexmedetomidina han sido demostrados tanto en individuos sanos como pacientes en terapia intensiva. La inducción del sueño se origina por la disminución en los disparos de neuronas noradrenérgicas en el locus ceruleus y activación de vías promotoras de movimientos no REM; simulando la fase 2 del sueño (Keating, 2015). El uso de este fármaco ha sido sugerido para ansiedad, sedación, efectos analgésicos, sin la inducción de la supresión respiratoria incluso con el tratamiento con opioides en la unidad de cuidados intensivos (Shelly, Mendel, & Park, 1987). Los efectos adversos de este fármaco corresponden a alteraciones hemodinámicas, hipertensión y bradicardia cuando es administrado en bolos IV. Aunque hipotensión ha sido asociado con la infusión continua de dexmedetomidina (Gommers & Bakker, 2008). Dexmedetomidina es comúnmente usado en sedación a corto plazo (menos de 24 horas), pero se ha reportado que puede utilizarse hasta 120 horas (Pandharipande et al., 2007). Además, ha sido comparado con midazolam o propofol en estudios piloto para mantener los efectos sedantes a largo plazo, considerando los efectos hemodinámicos, días de estancia en unidad de terapia intensiva y mortalidad (Jakob et al., 2012); aunque con resultados controversiales cuando se utiliza para procedimientos quirúrgicos (Hoy & Keating, 2011); siendo un opción viable en comparación con midazolam (Barends, Absalom, van Minnen, Vissink, & Visser, 2017). Por otro lado, hay estudios que demuestran su eficacia en pacientes con COVID-19, donde se plantea que mejora la vasoconstricción



pulmonar hipoxica y mejora la relacion ventilación/perfusión; esto debido a sus propiedades antiinflamatorias (Jain, Lamperti, & Doyle, 2020; Stockton & Kyle-Sidell, 2020). Asimismo, se compara con midazolam en pacientes con COVID-19 cuando se utiliza ventilación no mecánica, sugiriendo a dexmedetomidina como el fármaco más eficaz y seguro, aunque es necesario monitorizar la frecuencia cardiaca y la presión arterial. En este sentido, se requieren más estudios para confirmar esta hipótesis y plantear los beneficios antiinflamatorios en paciente con ventilación mecánica (Xie et al., 2020).

2.5.2. PROPOFOL

Es un anestésico ampliamente utilizado en terapia intensiva. Actúa en el receptor GABA. Posee propiedades sedantes, hipnóticas y amnésicas dependiente de las dosis. Es altamente lipofílico y cruza la barrera hematoencefálica, tiene efecto rápido desde su administración intravenosa (1-5 minutos). En estudios clínicos en pacientes que requieren sedación en la unidad de cuidados intensivos, propofol provee una sedación similar a midazolam, con una tasa de recuperación más rápida con propofol. Incluso en periodos prolongados de sedación (>72 horas). La recuperación del efecto sedante es rápida debido a su alta distribución por los tejidos y eliminación metabólica (renal) (Jacobi et al., 2002). En pacientes con trauma craneoencefálico, propofol reduce la presión intracraneal. Este asociado con buena estabilidad hemodinámica, pero induce una disminución de la presión arterial y frecuencia cardiaca de manera dosis-dependiente. La administración en bolo IV puede causar hipotensión y las infusiones lentas son más recomendadas (McKeage



& Perry, 2003). Los efectos secundarios de propofol incluyen dolor en el sitio de inyección, hipertrigliceridemia, depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, pancreatitis, acidosis, síndrome de infusión y síntomas neuroexcitatorios (Sessler & Varney, 2008). Se ha reportado que propofol tiene propiedades antiinflamatorias y reduce la infiltración de neutrófilos en los pulmones (Taniguchi, Yamamoto, Ohmoto, Ohta, & Kobayashi, 2000). Además, inhibe la agregación plaquetaria (De La Cruz, Páez, Carmona, & De La Cuesta, 1999). Otros reportes comentan que atenúa la disfunción endotelial inducida por angiotensina 2. Estos hallazgos sustentan el uso de propofol en pacientes con COVID-19 (Senthikumaran, Koushik, Sanjay, & Thirumalaikolundusubramanian, 2020). Aunque hay resultados controversiales (Lönnqvist et al., 2020; Sharma, 2020; Yamamoto, 2020).

2.5.3. MIDAZOLAM

Es un fármaco de la familia benzodiazepina, es ampliamente utilizado en terapia intensiva como sedante, analgésico y amnésico. El midazolam se puede utilizar en pacientes con insuficiencia cardiaca o respiratoria y en neurocirugía (Bolon, Boulieu, Flamens, Paulus, & Bastien, 2002). Asimismo, se usa para sedación antes de procedimientos médicos de diagnóstico y terapéuticos. Tiene un inicio de acción rápida (0.5-5 minutos) y una duración corta (2 horas). Este fármaco se oxida en el hígado y el principal metabolito activo (alfa-1-hidroximidazolam) provoca depresión del sistema nervioso central y pocos efectos adversos (Conway, Rolley, & Sutherland, 2016). Midazolam puede administrarse vía oral, intravenosa, intranasal e intramuscular. En pacientes de terapia intensiva, aumenta la vida media de



eliminación, especialmente en pacientes con falla renal o disfunción hepática (Nordt & Clark, 1997). Sin embargo, hay poca evidencia de su efectividad en pacientes con COVID-19 y ha sido utilizado como agente paliativo (Lovell et al., 2020).

2.6. ANALGESIA

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial y descrita en términos de dicho daño (Loeser & Treede, 2008). El manejo del dolor (analgesia) es complejo dado su origen (somático, visceral, neuropático), su patrón evolutivo (agudo, crónico), y percepción subjetiva con tolerabilidad variable. Los pacientes críticos experimentan dolor moderado a severo, ya sea en reposo o durante los procedimientos estándares en la unidad de terapia intensiva (UTI). Por lo tanto, la evaluación y analgesia es primordial dada las características de estos pacientes (comunicación deficiente, estado mental alterado, ventilación mecánica, procedimientos y uso de dispositivos invasivos, interrupción del sueño y estado de inmovilidad/movilidad) (Devlin et al., 2018). La mayoría de los pacientes en UTI tienen algún tipo de lesión tisular que causa respuestas inflamatorias locales y, a menudo sistémicas. Estas respuestas desencadenan una cascada de eventos (nocicepción) incluida la liberación de sustancias proinflamatorias y la activación de los receptores de N-metil-d-aspartato (NMDA) de la médula espinal (Mendell & Sahenk, 2003). Concomitantemente, los mecanismos antinociceptivos endógenos también se vuelven operativos. Centralmente, se activan las vías inhibitoras opioidérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas, que pueden reducir la nocicepción. Los



leucocitos liberados en el sitio de la lesión secretan péptidos opioides endógenos que interactúan con los receptores opioides inducidos por la lesión que se regulan positivamente a lo largo de las terminales nerviosas y reducen el dolor (Christoph Stein, 2016).

Los sitios de acción de los agonistas opioides para aliviar el dolor incluyen el cerebro (corteza, tálamo, hipotálamo, locus coeruleus, amígdala y materia gris periacueductal), médula espinal y membrana de nervios periféricos. La nocicepción se produce a través del tracto espinotalámico ascendente hasta el tálamo y luego a la corteza somatosensorial. Los tractos inhibidores descendentes del cerebro y otras regiones, incluida la médula rostroventral, modulan la nocicepción. Los opioides estimulan 3 tipos de receptores: mu (μ), kappa (κ), y delta (δ); expresados en toda la membrana nerviosa. Por ejemplo, los opioides que estimulan al receptor mu producen depresión respiratoria, sedación, euforia, náuseas y estreñimiento. Los agonistas kappa inducen disforia, sedación y diuresis, y los receptores delta pueden mediar el sistema de recompensa, depresión respiratoria y convulsiones (Trescot, Datta, Lee, & Hansen, 2008). Estos mecanismos son el fundamento molecular para indicar opioides en el manejo del dolor moderado a severo en pacientes críticos (Martyn, Mao, & Bittner, 2019).

Por otro lado, la medida estándar de referencia del dolor es el informe del paciente, la incapacidad de comunicarse claramente no niega la experiencia del dolor del paciente o la necesidad de un manejo adecuado del dolor. Afortunadamente, las escalas de dolor conductual validadas proporcionan medidas alternativas para la evaluación del dolor en aquellos pacientes que no pueden informar su dolor. La



escala de conductas indicadoras de dolor (ESCID) es una herramienta validada para valorar el dolor en pacientes críticos, no comunicativos y sometidos a ventilación mecánica (Latorre Marco et al., 2011). El rango de la puntuación va de 0 a 10; resultados de 1-3 equivale a dolor leve-moderado, una puntuación de 4-5 corresponde a dolor moderado-grave, y una puntuación mayor a 6 indica dolor intenso (tabla 5).

Tabla 5.

Escala de conductas indicadoras de dolor (ESCID)

	0	1	2
Musculatura facial	Relajada	En tensión, ceño fruncido / gesto de dolor	Ceño fruncido de forma habitual / dientes apretados
Tranquilidad	Tranquilo, relajado, movimientos normales	Movimientos ocasionales de inquietud y/o posición	Movimientos frecuentes, incluyendo cabeza o extremidades
Tono muscular	Normal	Aumentado. Flexión de dedos de manos y/o pies	Rígido
Adaptación a ventilación mecánica	Tolerando ventilación mecánica	Tose, pero tolera ventilación mecánica	Lucha con el respirador
Confortabilidad	Confortable, tranquilo	Se tranquiliza al tacto y/o a la voz Facil de distraer	Difícil de confortar al tacto o hablándole

Latorre Marco, I., Solís Muñoz, M., Falero Ruiz, T., Larrasquitu Sánchez, A., Romay Pérez, A. B., & Millán Santos, I. (2011). [Validation of the Scale of Behavior Indicators of Pain (ESCID) in critically ill, non-communicative patients under mechanical ventilation: results of the ESCID scale]. *Enferm Intensiva*, 22(1), 3-12.

El uso prolongado de opioides conduce a una tolerancia a los opioides exagerada, que se caracteriza por requerimientos de dosis más elevadas para mantener la analgesia y, posteriormente, contribuye a la hiperalgesia inducida por opioides. La tolerancia a los efectos analgésicos de los opioides (y la euforia) se desarrolla más rápido que la tolerancia a la depresión respiratoria, lo que explica el mayor riesgo



de hipoventilación con el aumento de la dosis durante la tolerancia (Martyn et al., 2019). Todos los efectos inducidos por opioides (por ejemplo, analgesia, náuseas, depresión respiratoria, estreñimiento) pueden estar sujetos al desarrollo de tolerancia, aunque en diferentes grados (C. Stein, 2018).

Además, otra indicación de los opioides es la sedación, y se conoce como sedoanalgesia. Es una estrategia para controlar el dolor y el malestar, y se basa primordialmente en el uso de agentes analgésicos. La sedoanalgesia produce mejores resultados, que incluyen menos días de intubación con un ventilador, en comparación con los regímenes combinados de analgésicos y sedantes (Faust et al., 2016). Asimismo, ha sido recomendado en guías prácticas para pacientes en terapia intensiva (Barr et al., 2013). Aunque el dolor severo afecta negativamente el estado del paciente (por ejemplo, inestabilidad cardíaca, compromiso respiratorio, inmunosupresión) en adultos críticamente enfermos; la implementación de protocolos de manejo del dolor estandarizados mejora los resultados de la unidad de terapia intensiva y la práctica clínica (Skrobik et al., 2010).

2.6.1 TRAMADOL

Es el analgésico de preferencia debido a su menor incidencia de depresión respiratoria. Es un analgésico de acción central que posee propiedades agonistas del receptor mu para opioides y activa la inhibición espinal monoaminérgica del dolor en las vías antinociceptivas espinales (Lee, McTavish, & Sorkin, 1993).

El uso de tramadol en unidades de terapia intensiva ha sido evaluado en combinación con otros fármacos para evaluar su efecto analgésico y disminuir



efectos secundarios. Yarramelle y colaboradores en el año 2018 demostraron que la coadministración de tramadol y ondasetrón en pacientes en la unidad de terapia intensiva es práctico para tratar el dolor, utilizando menores dosis y obteniendo analgesia sin efectos adversos como náusea, vómito y sedación (Yarramalle et al., 2018). Sin embargo, a la fecha pocos estudios demuestran el uso de tramadol como sedoanalgesia en pacientes con COVID-19 para requerir menor uso de sedación.

2.6.2 FENTANIL

Es un analgésico opioide semi-sintético 50 a 100 veces más potente que la morfina. Su administración es objeto de estudio en el manejo del dolor crónico (Grass, 1992). En diversos estudios se ha demostrado que el fentanil participa en la unión transmembranal al receptor opioide μ , desencadenando la cascada de activación intracelular opioide (Sirohi, Dighe, Walker, & Yoburn, 2008). Su efecto inicia después de 1-2 minutos de su administración intravenosa, siendo ideal para la intubación orotraqueal. Causa menos inestabilidad hemodinámica en comparación con morfina porque no libera histamina. Además, se reporta rigidez de la pared torácica con el uso en bolo IV de fentanil, el cual puede ser reversible con la infusión lenta IV de naloxona o un agente relajante como rocuronio. (Donato, Rao, & Lewis, 2019)

Existen estudios que comparan el uso de fentanil con morfina como agentes sedoanalgésicos en pacientes que requieren ventilación mecánica (Casamento & Bellomo, 2019). En este sentido, en estudios controlados en niños con ventilación mecánica, se ha demostrado que se requiere un aumento de dosis de opioides y



sedantes cuando requieren de apoyo ventilatorio por más de 3 días de intubación (Anand et al., 2013). Por otro lado, al comparar fentanil con remifentanil en paciente hospitalizados en la unidad de terapia intensiva, ambos fármacos tienen un efecto sedante y una rápida recuperación (Panahi et al., 2018). Actualmente en pacientes con COVID-19, hay poca evidencia de su uso o efectos adversos como agente sedante o analgésico.

2.7 BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES EN TERAPIA INTENSIVA

Los agentes bloqueadores neuromusculares (NMBAs, neuromuscular blocking agents) causan relajación por bloqueo de la transmisión de los impulsos nerviosos en la placa neuromuscular. En situaciones fisiológicas, en la placa neuromuscular, acetilcolina (ACh) es liberada desde la neurona motora presináptica, difunde en la hendidura sináptica, y se une al receptor nicotínico de acetilcolina en la placa motora postsináptica. La unión de ACh incrementa la permeabilidad de iones, disminuyendo el potencial de membrana. Al alcanzar el potencial de umbral, el potencial de acción se propaga por la superficie de las células musculares y la desencadena la contracción muscular. Los NMBAs no despolarizantes son compuestos solubles en agua altamente ionizados que compiten por los ligandos de los receptores de ACh, previenen la despolarización de la neurona. Los NMBAs no despolarizantes se dividen en compuestos aminosteroidales (vecuronio, rocuronio, pancuronio) y compuestos de bencilisoquinolinio (atracurio, cisatracurio) (deBacker, Hart, & Fan, 2017).



Rocuronio es utilizado en la intubación endotraqueal dado su inicio rápido (distribución IV de 1-2 minutos) y duración intermedia de acción (vida media de 14-18 minutos, eliminación media de 60-90 minutos), sin el alto potencial de efectos adversos en pacientes críticos (Workum, Janssen, & Touw, 2020).

Cisatracurio (isómero de atracurio) es mas potente que atracurio, no causa liberación de histamina, no tiene efectos cardiovasculares. Además, es preferido en infusión continúa dado que su metabolismo no está relacionado con la función hepática o renal (Workum et al., 2020). El reporte de un caso sugiere el uso de cisatracurio sobre rocuronio en pacientes críticos por tener una mejor farmacocinética (Workum et al., 2020). En este sentido, se ha demostrado que los NMBAs aminosteroidales (vecuronio, rocuronio) tienen alteraciones electrolíticas y/o metabólicas (hipotermia, hipokalemia, acidosis respiratoria) en pacientes de la tercera edad que tienen reducción en la eliminación de fármacos (daño renal o hepático) (deBacker et al., 2017).

Los NMBAs son usados en la unidad de terapia intensiva por diversas indicaciones, principalmente facilitan la intubación en la ventilación mecánica en pacientes con SDRA. Aunque tienen un rol controversial en lo ventilatorio y el manejo del paciente critico (deBacker et al., 2017). Por un lado, el uso temprano de NMBAs mejora la supervivencia (Papazian et al., 2010); sin embargo, otro estudio no encontró reducción de la mortalidad y demostró asociaciones con un aumento de debilidad y eventos cardiovasculares graves (Moss et al., 2019). Por lo tanto, el bloqueo neuromuscular debe usarse con precaución, tratando de evitar complicaciones pulmonares, tales como pérdida de la coordinación muscular de la lengua y



garganta, y evitar los efectos residuales (riesgo de aspiración, debilidad muscular general, obstrucción de las vías respiratorias, atelectasias). Estas complicaciones pueden prolongar la estancia hospitalaria; sin embargo, en pacientes críticos es razonable asumir que las infusiones prolongadas conllevan este riesgo (Grabitz et al., 2019). Por otro lado, los avances en el manejo de pacientes críticos, protocolos de atención, interrupción de la sedación, reducción de la inmovilidad, han creado un entorno moderno para administrar NMBAs de forma mas segura (deBacker et al., 2017), aunque los resultados aun no son concluyentes (Bellani et al., 2016). Por otro lado, los NMBAs en SDRA ayudan a disminuir las lesiones pulmonares inducidas por el ventilador y están asociadas con disminución de la mortalidad. En pacientes con COVID-19 (pacientes críticos con SDRA), rocuronio ha sido evaluado en pacientes que requieren intubación como impregnación previo a la intubación (Hoshijima et al., 2020); y pacientes con COVID-19 que requieren traqueotomía (Hiramatsu et al., 2020).

2.8. ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA (TIVA)

Es una técnica en la cual se administra por vía intravenosa, exclusivamente, una combinación de medicamentos en ausencia de cualquier agente anestésico inhalado. Cuando se administra un medicamento IV para obtener una acción específica, lo podemos hacer siguiendo las diferentes fases de administración: farmacéutica, farmacocinética o farmacodinámica (Tafur & Lema, 2010). Fase farmacéutica, se tienen en cuenta el principio químico del medicamento y su manera de formulación. Se maneja una dosis preestablecida para alcanzar un umbral



terapéutico, siendo la manera más común de administrar fármacos. Fase farmacocinética, se contemplan los cambios que sufren los medicamentos dentro del organismo mediante los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación. El objetivo es mantener una concentración constante, precisa y predecible dentro de una ventana terapéutica que garantice el efecto deseado. Se tienen en cuenta la cantidad de medicamento infundida y los cambios que este sufre dentro del organismo. La administración de un medicamento en su fase farmacocinética requiere la ayuda de aparatos de infusión programados con modelos farmacocinéticos previamente estudiados y avalados por su precisión (Tafur & Lema, 2010).

En la fase farmacocinética, los modelos farmacocinéticos son la piedra angular para la administración del medicamento. En el cuerpo es representando matemáticamente la distribución del fármaco en uno o varios compartimentos (Upton, 2004).

El modelo de tres compartimentos es de la siguiente manera: la distribución inicial del fármaco se hace a un compartimento central (V_1) compuesto por el plasma y los órganos altamente irrigados (corazón, cerebro, hígado y pulmones), recibe 75% del gasto cardiaco y representa el 10% de toda la masa corporal. El compartimento periférico (V_2) es aquel donde el fármaco se difunde con rapidez desde el central. Está constituido por territorios relativamente menos irrigados, como la masa muscular. El compartimento periférico lento (V_3) está constituido por los tejidos pobremente perfundidos (piel, grasa); es el compartimento donde el fármaco se difunde con mayor lentitud desde el central (Tafur & Lema, 2010).



La suma de los 3 compartimentos o volúmenes es lo que se conoce como el “*volumen en el estado estacionario o de equilibrio*”; es necesario la aplicación de modelos farmacocinéticos que, mediante ecuaciones, permiten predecir la evolución de la concentración plasmática relacionada en el tiempo. Se puede representar gráficamente y se obtienen 3 fases: 1) Después de la administración en el compartimento central comienza la fase de distribución rápida (A) hacia los tejidos pobremente irrigados. 2) La fase de distribución lenta (B) se caracteriza por el paso del fármaco desde el V1 hacia el territorio englobado en V3 y, también por el retorno del V2 hacia el V1. 3) la fase de eliminación o terminal (G) es aquella en la cual se produce el retorno desde V3 y V2 hacia V1. Es precisamente en esta fase cuando pueden aparecer fenómenos de efecto prolongado y se desarrolla la mayor parte de la verdadera depuración metabólica o eliminación (Tafur & Lema, 2010).

La administración simultánea de fármacos produce diferentes interacciones, pueden sumarse, potenciarse o inhibirse. Las interacciones aditivas se presentan cuando los efectos de una dosis del medicamento A son iguales a los de una dosis del medicamento B, y a su vez, son iguales a la suma de la mitad de la dosis de A más B. Las interacciones sinérgicas se presentan cuando los efectos de una dosis del medicamento A o del B son menores que los que se obtendrían con la suma de la dosis de A y la de B. La interacción antagónica se presenta cuando los efectos de una dosis del medicamento A o del B son mayores que los que se obtendrían con la suma de las dosis de A y de B (Tafur & Lema, 2010). Sin embargo, la interacción de medicamentos mediante esquemas de infusión manual o infusiones controladas por computador proveen una adecuada anestesia. Aunque se prefiere a las



infusiones controladas por computador por mantener un control mas adecuado y brindar una mejor estabilidad cardiovascular y respiratoria (Moerman, Herregods, De Vos, Mortier, & Struys, 2009).

Por otro lado, en pacientes con COVID-19 se ha retomado el uso de TIVA debido a que no genera aerosoles en la aplicación de anestesia. Además, no hay riesgo de hipertermia maligna y menos posibilidades de aparición de delirio (Chokshi et al., 2020). En este sentido, se prefiere TIVA sobre anestesia inhalada (Stewart et al., 2020). Sin embargo, se requieren de guías de para el manejo adecuado de los anestésicos por vía intravenosa (Irwin & Wong, 2019); y con la pandemia del COVID-19, realizar estudios en pacientes críticos que requieran ventilación mecánica comparando el uso de distintos fármacos mediante TIVA.



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia por el coronavirus COVID-19 conlleva el aumento exagerado de pacientes críticos y aumento de los riesgos de contagio del personal de salud. Un gran número de infectados se presentan con formas graves que requieren cuidados críticos y muchas veces VM.

La intubación endotraqueal, la ventilación mecánica y los diferentes procedimientos que se realizan en los pacientes con neumonitis que requieren manejo ventilatorio constituyen un potente estímulo doloroso, que si no se lleva a cabo una adecuada sedoanalgesia es capaz de producir incremento de la respuesta adrenérgica, generando alteraciones cardiovasculares que pueden llegar a ser peligrosos y mortales en los pacientes.

La sedación en los pacientes bajo VM, ha ido en aumento en la última década. Los sedantes se administran para dar comodidad y seguridad a los pacientes, pero se ha demostrado que el uso excesivo de estos puede contribuir al incremento de la morbilidad e inclusive a la mortalidad en pacientes críticamente enfermos, un ejemplo de ello es el delirium que se presenta en aproximadamente el 50% de los paciente que tuvieron estancia en UCI, o inclusive efectos secundarios (por ejemplo: bradicardia asociada a la dexmedetomidina; el síndrome relacionado a la infusión de propofol). (Perez, 2014)



La analgesia con opioides, utilizándola de manera apropiada puede ayudar a mejorar el resultado y el desenlace de los pacientes. (Perez, 2014)

Además, una sedoanalgesia adecuada proporciona un adecuado acoplamiento con el ventilador, disminuyendo la exposición del personal de salud, y el riesgo de contagio, al minimizar todas las situaciones de riesgo potencial de contagio como la autoextubación, la agitación y la exposición de aerosoles que genera la tos provocada por la intubación endotraqueal.

Proponemos la agregación de un opioide para evitar las complicaciones mencionas, a consecuencia del inadecuado manejo de la sedación, además de disminuir el consumo excesivo de los sedantes-hipnoticos y los bloqueadores neuromusculares, y con esto ahorro en costos económicos al Hospital Regional de alta especialidad “Dr. Juan Graham Casusus”.



4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Puede la administración de un opioide reducir el requerimiento de un sedante-hipnótico y un bloqueador neuromuscular en pacientes con sedación bajo ventilación mecánica invasiva con neumonitis COVID-19?

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



5. JUSTIFICACIÓN

La atención a la sedación es importante en la pandemia de COVID-19 tanto para atención al paciente y porque los medicamentos sedantes y analgésicos tienen una gran demanda. En marzo, la demanda para los sedantes aumentó en un 91 por ciento, y para los bloqueadores neuromusculares en 105 por ciento. Lo que involucra un gran costo a nivel intrahospitalario.

Sin embargo, la sedoanalgesia en pacientes bajo ventilación con COVID-19 ha recibido muy poca atención en la literatura, con una mínima aportación en las guías clínicas de COVID-19 de la Society of Critical Care Medicine.

Se han empleado guías de medicación analgésica y de sedación profunda, a diferencia de los pacientes que se encuentran en UCI bajo sedación por otra patologías no COVID, los paciente con neumonitis COVID-19 han requerido mayores dosis de sedación a corto y largo plazo.

Para el Hospital regional de Alta Especialidad "Dr. Juan Graham Casusus" la Pandemia de COVID-19 ha resultado en un aumento exponencial en el consumo de sedantes-hipnoticos y bloqueadores neuromusculares, ocasionando un desabasto esporádico en estos medicamentos y con el consecuente aumento en el gasto económico del hospital.

Con la agregación de un Opiode se busca disminuir el consumo de estos fármacos y establecer una adecuada analgesia a los pacientes ayudando a mantener una adecuada sedación, mejor tolerancia en la estación del paciente, disminuir



exposición al personal de salir, y disminuir gastos hospitalarios, ya que el costo de los opioides es menor en comparación con los sedantes-hipnóticos.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar si el uso de opioide disminuye el consumo diario de hipnótico-sedante y bloqueadores neuromusculares en los pacientes con neumonitis COVID-19 sometidos a ventilación mecánica en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús” en el período de junio-julio 2020.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer los requerimientos diarios de hipnótico tipo propofol, dexmedetomidina y midazolam utilizando un opioide.
2. Conocer el tipo de relajante utilizado en estos pacientes y su forma de utilización.
3. Evaluar costo/efectividad del esquema de sedación, utilizando un opioide.
4. Conocer la mortalidad intrahospitalaria de pacientes con neumonitis por COVID-19 en ventilación mecánica invasiva.
5. Conocer la calidad de sedación a través de las escalas de sedación Ramsay RASS.



7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Cohorte, observacional, fija.

7.2. TEMPORALIDAD

Prospectivo, comparativo, longitudinal

Cohorte de casos prevalentes

Periodo 25 mayo – 31 julio 2020

7.3. METODOLOGÍA

Secuencia en etapas.

Exploración del fenómeno.

Evaluación del esquema y adecuación.

7.4. UBICACIÓN ESPACIO-PERÍODO

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

7.5. UNIVERSO DE ESTUDIO

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

7.6. MARCO MUESTRAL

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

7.7. MUESTRA

Todos los posibles casos. La muestra elegida fue de 100 pacientes en total.



7.8. MATERIALES

7.8.1 RECURSOS HUMANOS

- Anestesiólogos
- Enfermeras
- Médicos generales

7.8.2 RECURSOS MATERIALES

- Área COVID del Hospital Dr. Juan Graham Casasús
- Dexmedetomidina
- Midazolam
- Propofol
- Cisatracurio
- Rocuronio
- Vecuronio
- Fentanilo
- Tramadol
- Oxígeno
- Soluciones
- Equipo para infusiones
- Material para intubación
- Bomba de infusión



7.8.3. RECURSOS ECONOMICOS

- Con los que cuenta el hospital Dr. Juan Graham Casasús

7.9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico de neumonitis por COVID establecido por TC de alta resolución y prueba RT-PCR POSITIVA para SARS-COV2 bajo ventilación mecánica invasiva.
- Firma de consentimiento firmado por familiar responsable legalmente.

7.10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Egreso por traslado a otra institución, en donde no se pueda dar continuidad al registro de datos.



8. FUENTE DE INFORMACIÓN

Obtenida del expediente electrónico de los pacientes que ingresaron en áreas COVID en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús”.

9. VARIABLES

9.1. DEMOGRÁFICAS:

- Edad , Sexo, Peso, IMC

9.2. HEMODINÁMICAS:

- Estado físico ASA, Presión arterial media, Frecuencia cardiaca.

9.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Ver Anexo 1.

10. PROCEDIMIENTO

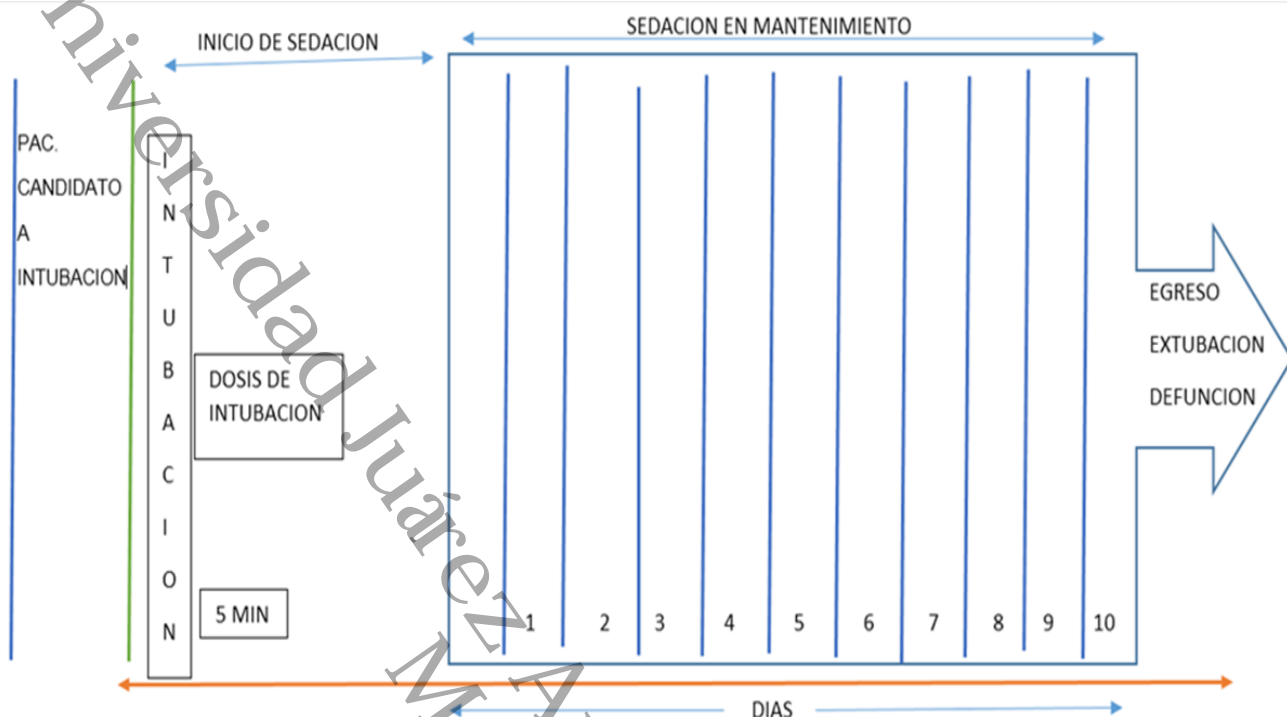


Figura 6. Procedimiento del estudio.

Para la realización de este estudio se tomaron en cuenta la aprobación del Comité de Ética del Hospital de alta especialidad “Dr. Juan Graham Casasús” y con obtención del consentimiento informado y de acuerdo a los criterios de inclusión y eliminación se evaluaron 100 pacientes que fueron ingresado en primera estancia al área de urgencias del hospital con síntomas sugestivos de COVID-19 y posteriormente ingresados a los módulos de área COVID, quienes presentaron neumonitis por COVID-19 y que requirieron apoyo con ventilación mecánica asistida.

Posterior a la intubación endotraqueal en secuencia rápida y colocación de catéter venoso central se inicia perfusión continua con anestésicos sedantes-hipnóticos (Propofol, Dexmedetomidina o Midazolam) Relajante neuromuscular (Rocuronio,



vecuronio o cisatracurio) y un Opiode ya sea Fentanilo o Tramadol (este no se administra en perfusión continua, si no en dosis bolo) por vía intravenosa con bomba de infusión continua durante el periodo requerido de intubación, hasta la extubación o defunción del paciente.

Para realizar los esquemas de perfusión continua para el mantenimiento de la sedoanalgesia de los pacientes, se utilizaron las formulas del Servicio de Anestesiología del Hospital General de México.

Formula:
$$\frac{C_p (\mu\text{g/kg}) \times C_l (\text{mL/kg/min}) \times 60 \text{ minutos} \times \text{peso del paciente}}{\text{concentración del fármaco } (\mu\text{g})}$$

En donde Concentración plasmática es C_p ; aclaramiento es C_l , y la concentración del fármaco es la dilución a la que queda en fármaco.

Se tomaron los parámetros farmacocineticos de agentes anestésicos para perfusiones del Hospital General de México para los siguientes fármacos:

FARMACO	CP. MCG/ML	CL. ML/KG/MIN	DILUCION MCG/ML
PROPOFOL	1-10	30	10000
MIDAZOLAM	0.05-1.0	7	500
FENTANIL	0.002-0.035	13	10-15-20
ROCURONIO	1.25-5	4	500
VECURONIO	0.15-0.30	4.6	100
CISATRACURIO	0.5-1.4	5.1	200-500

Tabla. 6. Parámetros farmacocinéticos.



Dexmedetomidina se calculó de mantenimiento es de 0.2 a 0.7mcg/kg/hr, con una dilución a 4 mcg/ml.

En módulos COVID se realizó monitoreo no invasivo, midiéndose las siguientes variables: Frecuencia cardiaca (electrocardiograma de 5 derivaciones), presión arterial no invasiva (esfigmomanómetro), Presión arterial media, Saturación de oxígeno (oximetría de pulso), Frecuencia respiratoria, la Escala de sedación Ramsay y escala de RASS, costo de medicamentos por día, durante los primeros 10 días. Todos ellos registrados en hoja de recolección de datos; así como la interacción de otros medicamentos.



11. ANÁLISIS DE DATOS

SPSS 25.

Análisis general y por estratos.

Estadística descriptiva de acuerdo al tipo y distribución de las variables, para variables dicotómicas, nominales y ordinales frecuencias absolutas y relativas.

Para variables numéricas se analizaron de acuerdo a la distribución de la variable es decir, para variables paramétricas se utilizó promedio, desviación estándar y mínimo – máximo.

Para distribución no paramétrica mediana y rango.

Curva de supervivencia.

Análisis de varianza de una vía, ANOVA.

Comparaciones múltiples con Bonferroni.

ANOVA de mediciones repetitivas.



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 artículo 100 del reglamento de la Ley General de Salud correspondiente al Título Quinto en materia de Investigación para la Salud, el presente protocolo de investigación en seres humanos, se adaptó a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica en donde hay seguridad de que no se expone a riesgos innecesarios al sujeto investigado, el cual una vez informado y aceptado, debió firmar el consentimiento informado correspondiente (Anexo 3). En base al artículo 103, el investigador pudo hacer uso de recursos terapéuticos y/o diagnósticos para salvar la vida del paciente, restablecer la salud o disminuir el dolor.



12. RESULTADOS

Se incluyeron en nuestro estudio un total de 100 pacientes, los cuales fueron sometidos a ventilación mecánica invasiva, requiriendo sedoanalgesia. De la muestra total el 43% fue del género femenino, género masculino 58%.

El 27% de los pacientes fue catalogado como ASA IV que se traduce como los pacientes con enfermedad sistémica grave incapacitante, el 19% de pacientes fue catalogado como ASA III, lo cual represente pacientes con enfermedades crónico degenerativas descontroladas, estos dos grupos que fueron los más frecuentes juntos con el 46% de la muestra que pueden catalogarse como graves, y a lo anterior se suma un 8% de pacientes que son clasificados como ASA V que se traduce como el paciente moribundo; esto significa que de acuerdo a la escala de ASA el grupo estudiado en este protocolo eran pacientes muy graves.

La edad de los pacientes en promedio fue de 58.4 años \pm 11.5 años, el peso estimado fue de 77.8kg \pm 16.7 kg, con un min.-max. De 55-189 respectivamente.

Sin embargo para los parámetros farmacocinéticas se requirió llevar a cabo el cálculo de peso corregido y el promedio fue 69kg \pm 9.5 con un min.-max. De 52-92 kgs. La talla media fue 1.63 \pm 0.06.

El tiempo de ventilación mecánica en donde fue necesaria la sedación, se obtuvo en promedio de 7.18 días \pm 5.58 con un mínimo de 1 día y un máximo de 33 días.

Dentro de nuestra muestra la tasa de letalidad de este grupo de pacientes graves represente el 73% y solo el 15% pudo llevarse a cabo el retiro del ventilador.



características	categoría	FA	Fr%
genero	Fem.	42	42%
	Masc.	58	58%
ASA	II	1	1%
	III	19	19%
	IV	72	27%
	V	8	8%
Modulo	1	1	1%
	2	40	40%
	3	30	30%
	6	18	18%
	8	5	5%
	9	6	6%
Sedante/ hipnotico	Propofol	38	38%
	Dexmedetomidina.	27	27%
	Midazolam	35	35%
Opioide	Fentanilo	39	39%
	Tramadol	18	18%
	Ninguno	43	43%
Causa de terminación de sedación.	Fallecimiento	73	73%
	Destete	15	15%
	censurado	12	12%
Relajación	SI	96	96%
	NO	4	4%

Tabla 7. Características General.

Características	Media	D.E	Min.-Max.
Edad	58.4	11.5	
Peso	77.8	16.7	55-189
Peso corregido	69	9.5	52-92
Talla	1.63	0.06	1.48-1.87
Días de sedación	7.18	5.58	1-33

Tabla 8. Características Demográficas.



Para responder la primera pregunta en el análisis exploratorio encontramos que el hipnótico más frecuentemente utilizado fue el propofol con 38% y le siguen midazolam 35%, dexmedetomidina 17%. En relación al consumo de opioides el más utilizado en nuestra muestra fue fentanilo con un 39% y un 18% tramadol, llama fuertemente la atención que solo el 57% de la muestra utilizara alguno de los opiodes disponibles, es decir, cerca de la mitad 43% no utilizo opioide dentro del esquema de sedoanalgesia.

El BNM más utilizado en orden de frecuencia fue cisatracurio 53%, vecuronio 43% y rocuronio 10% vale la pena comentar que la prescripción de las indicaciones de medicamentos por parte de los médicos a cargo fue en infusión.

Tan solo un 3 % no utilizo relajante, esto habla de que eran pacientes de que por su condición de gravedad requerían de parálisis muscular para una mejor sincronización con el ventilador para VM y una extubación más segura.

Tabla 9. Datos De Fármacos Sedantes.

SEDANTE	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido
Propofol	30	30	30
Dexmedetomidina	27	27	27
Midazolam	35	35	35
Total	100	100	100



Tabla 10. Datos De Opioides.

OPIOIDE	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido
Fentanilo	39	39	39
Tramadol	18	18	18
Ninguno	43	43	43
Total	100	100	100

Tabla 11. Datos De Bloqueador Neuromuscular.

BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido
Vecuronio	34	34	34
Cisatracurio	53	53	53
Rocuronio	10	10	10
Ninguno	3	3	3
Total	100	100	100

En los esquemas de sedación observamos que durante las diferentes etapas en que un paciente se somete a VM y con el transcurrir de los días los esquemas son diferentes, llegando a encontrar 34 esquemas diferentes, sin embargo, existe en común que durante los primeros días en que se requiere una mayor intensidad de sedación el esquema más frecuente fue midazolam, fentanilo y rocuronio, después del cuarto día se aprecia una transición de los esquemas de sedación, y después del séptimo día, ya en la fase del retiro del ventilador, prácticamente el esquema más utilizado es dexmedetomidina y tramadol, la explicación de lo anterior obedece a las necesidades del enfermo, condiciones hemodinámicas, y en ocasiones de abastecimiento de fármacos en el hospital.

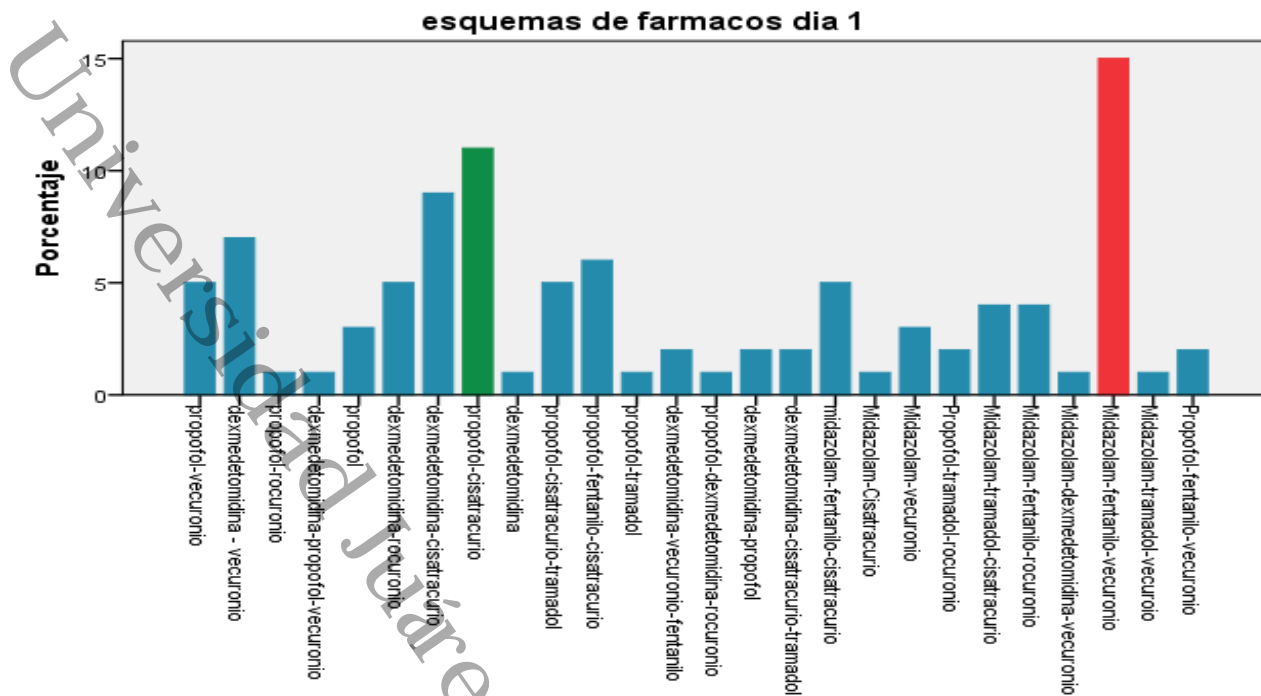


Figura 7. Esquemas de fármacos utilizados en el día 1 de sedación.

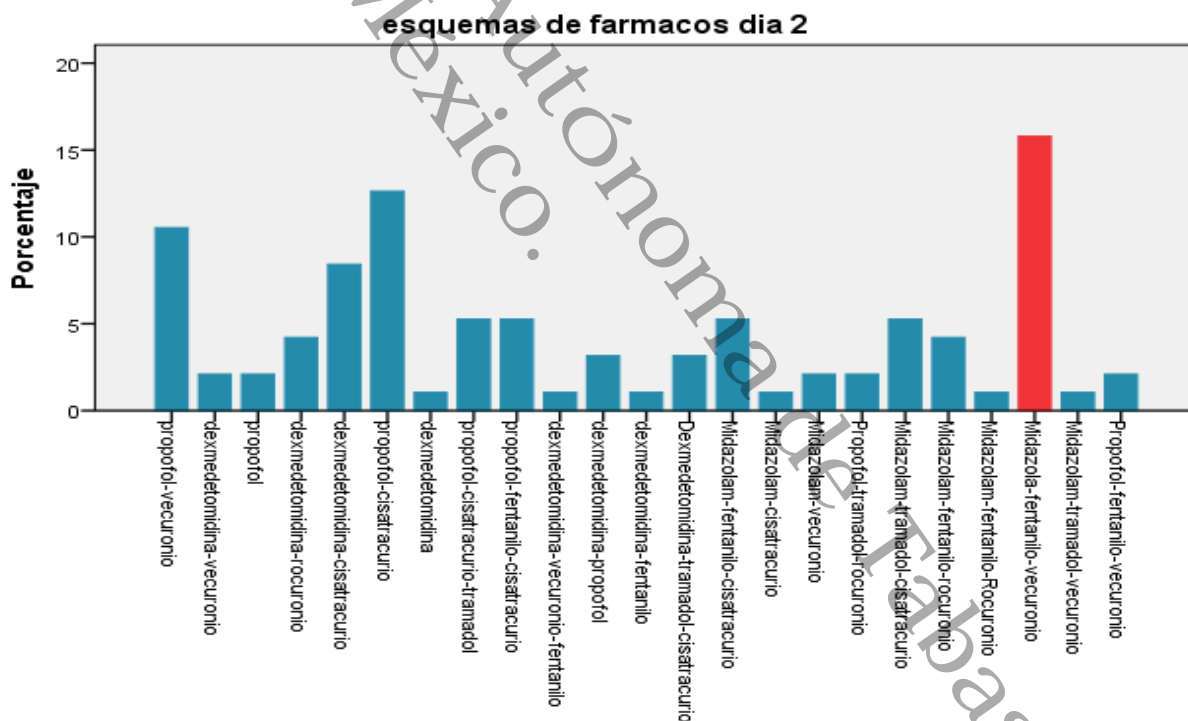


Figura 8. Esquemas de fármacos utilizados en el día 2 de sedación.

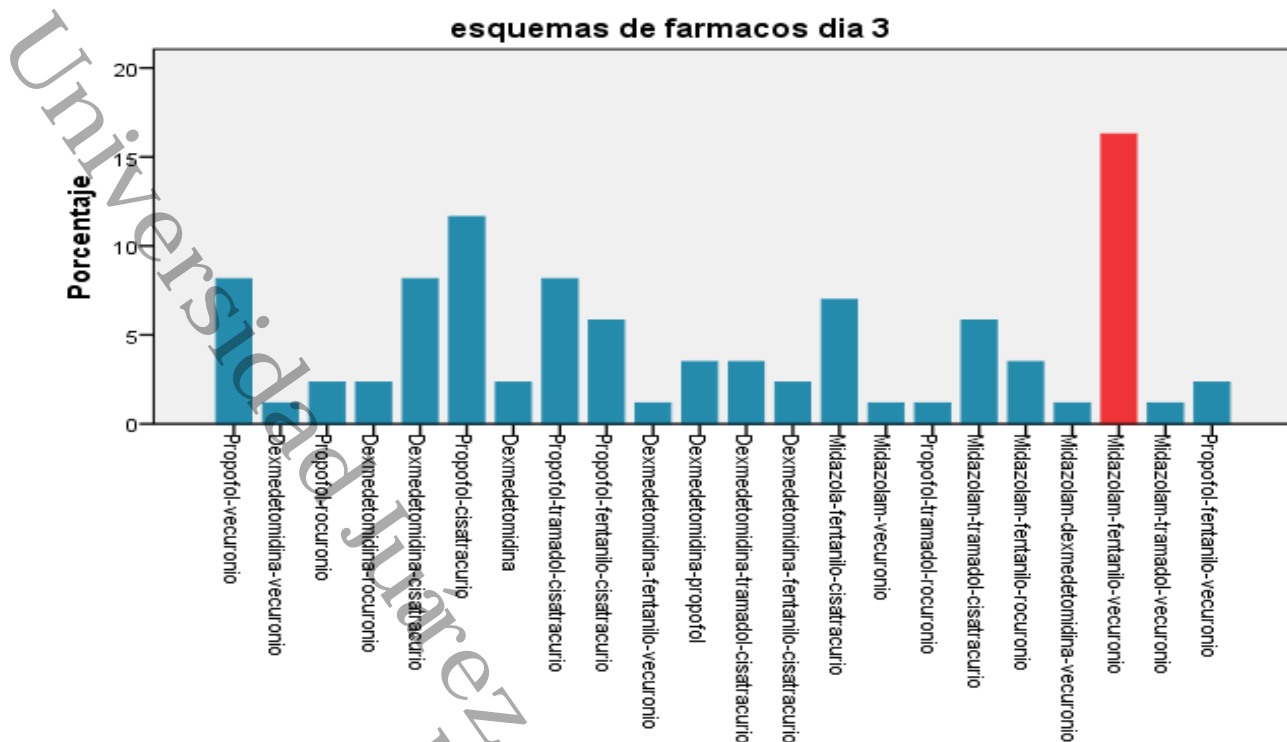


Figura 9. Esquemas de fármacos utilizados en el día 3 de sedación.

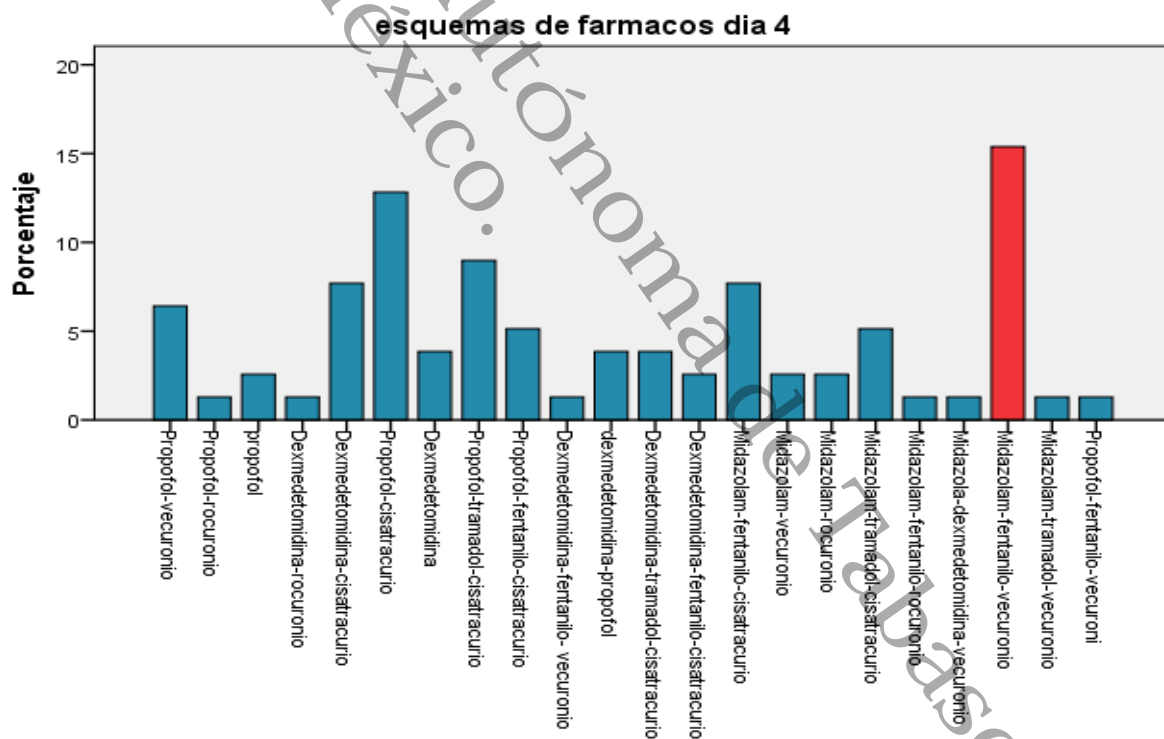


Figura 10. Esquemas de fármacos utilizados en el día 4 de sedación.

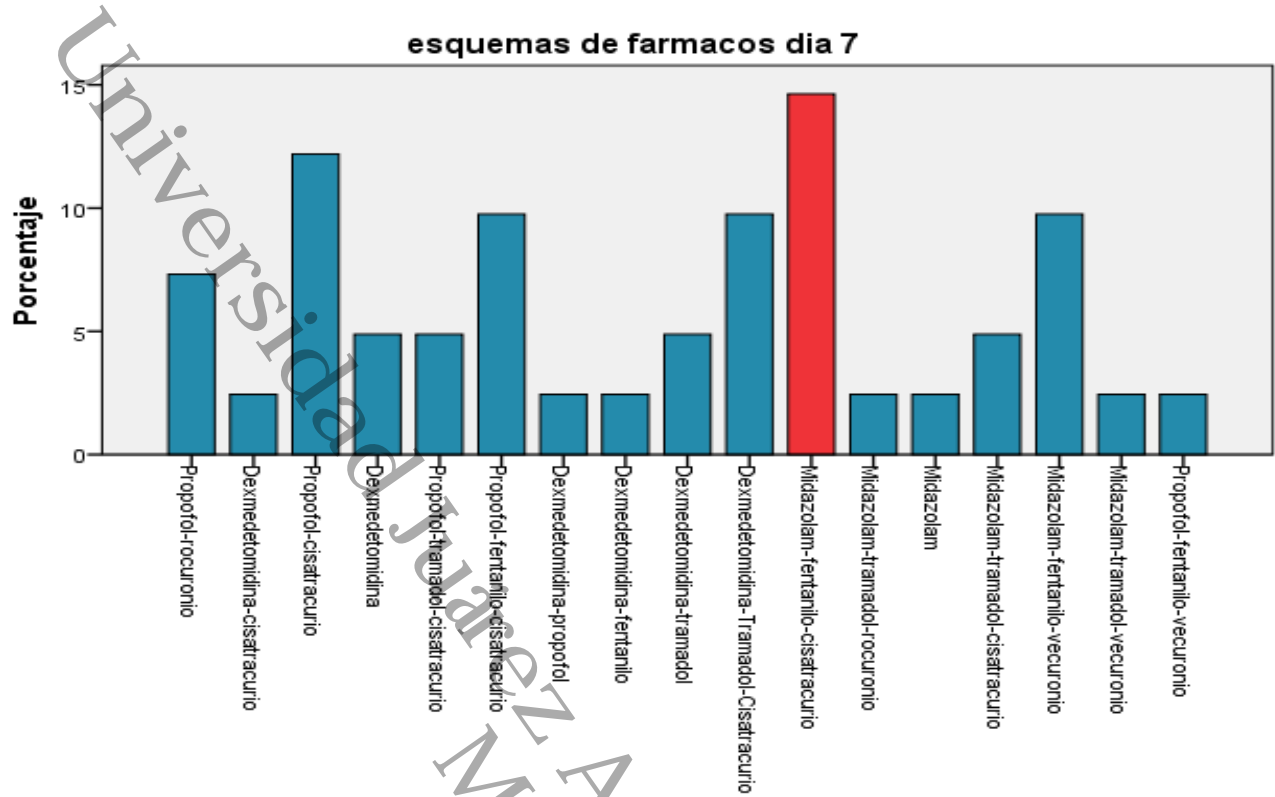


Figura 12. Esquemas de fármacos utilizados en el día 7 de sedación.

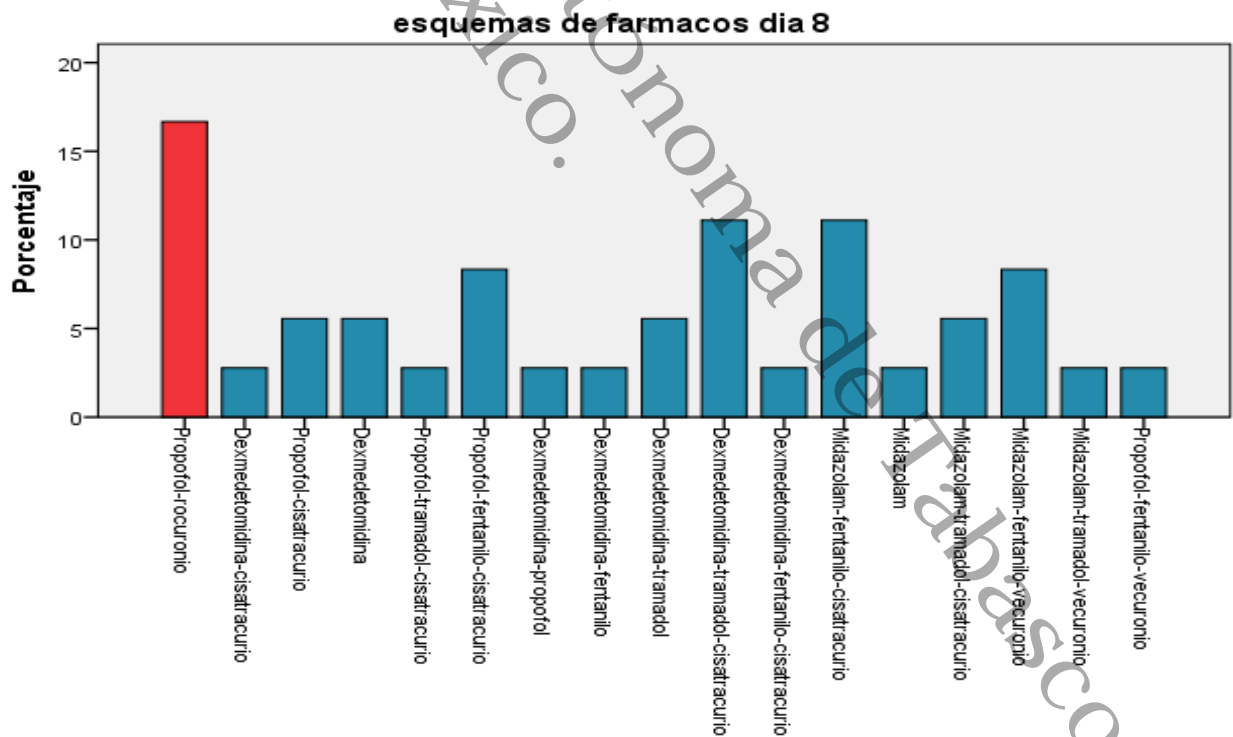


Figura 13. Esquemas de fármacos utilizados en el día 8 de sedación.

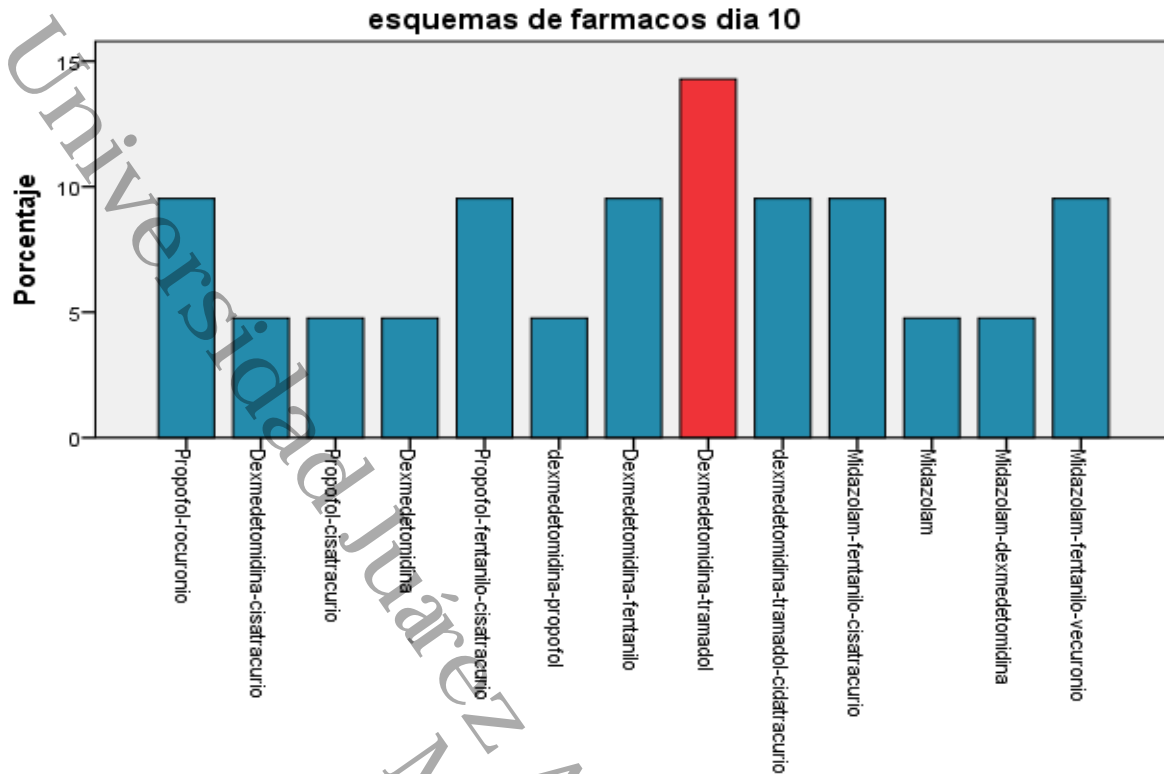


Figura 14. Esquemas de fármacos utilizados en el día 10 de sedación.

Cuando nosotros evaluamos en la muestra, los pacientes que recibieron esquema con opioide ya sea con fentanilo o tramadol, pudimos observar que existe una diferencia de unos días en las medianas de ambos grupos, y cuando se llevó a cabo el análisis de Kaplan y Meyer comparando las dos poblaciones se observó, que en la utilización de un opioide en relación con el no utilizarlo dentro del esquema de sedoanalgesia, fue estadísticamente significativo con una $P = 0.02$, lo cual nos traduce que probablemente estos pacientes que vivieron al menos un par de días, estaban mejor hemodinamicamente y esto pudo haber sido por el efecto analgésico que proporciona el opioide.

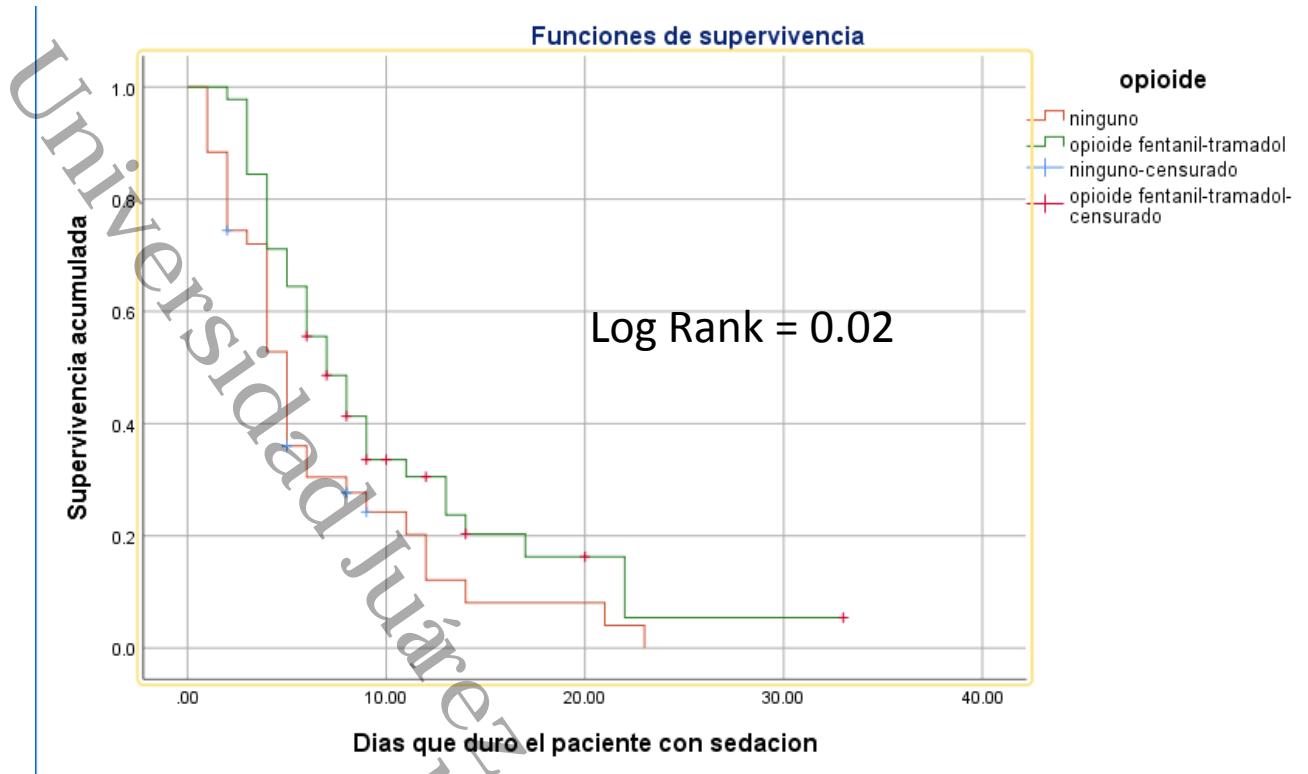


Figura 15. Grafica de supervivencia.

En relación a la calidad de la sedación observamos que tanto para la escala de RAMSAY como para RASS, podemos calificar que el nivel de sedación observado en los pacientes puede tener una sedación profunda, sin respuestas al dolor, sin embargo, cabe mencionar que estos pacientes, como pudo haberse mencionado anteriormente se encontraban el uso de BNM en infusión, por lo tanto, este dato podría ser cuestionado dado que estaría sobrevalorado, la calidad de sedación.

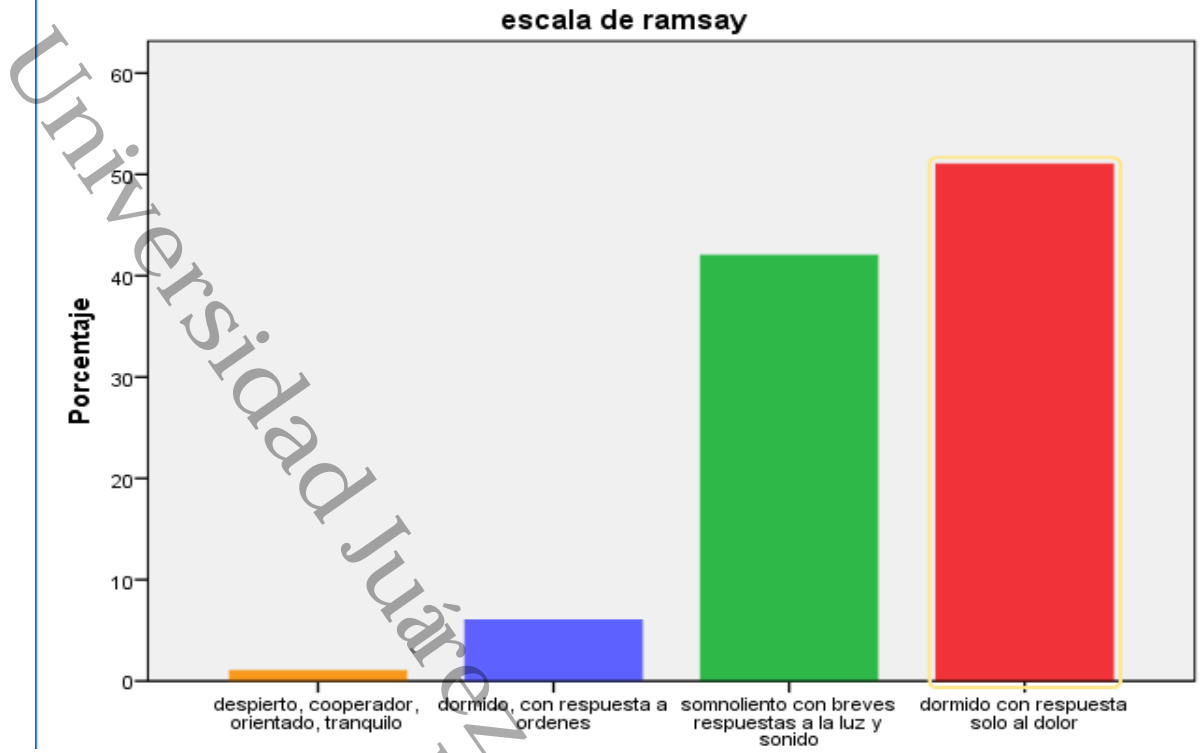


Figura 16. Escala de Ramsay.

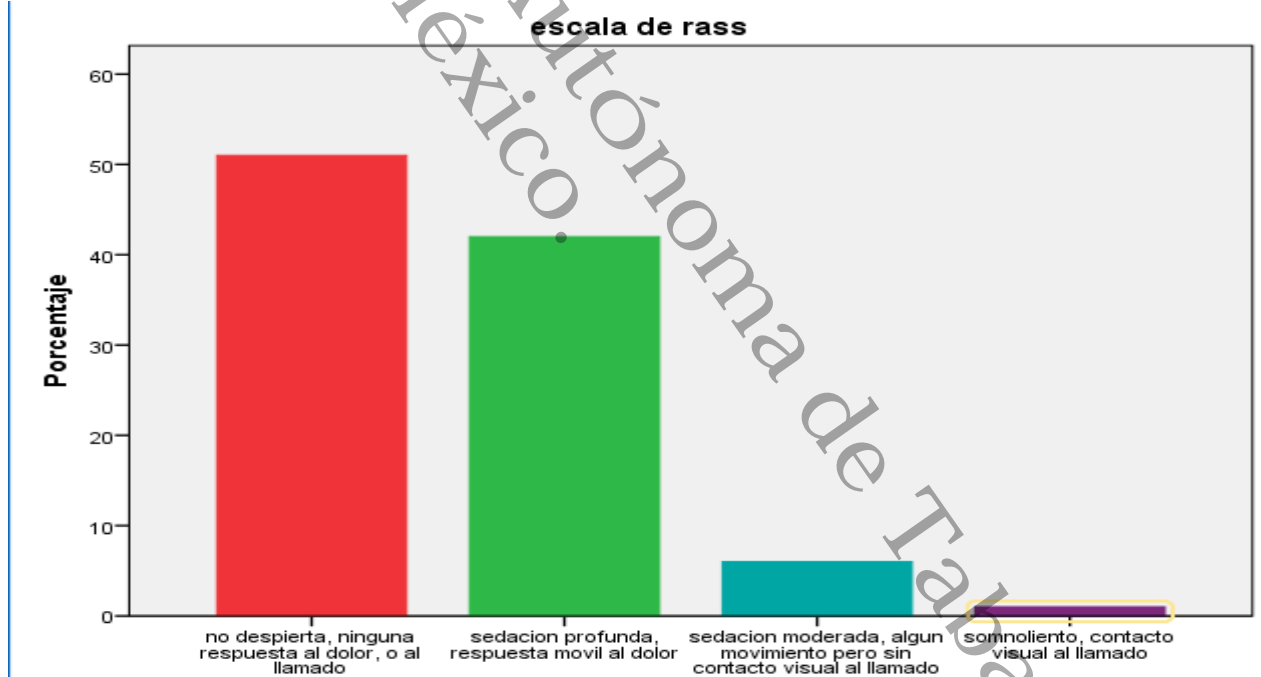


Figura 17. Escala de RASS.



RAMSAY	FA	FR%
3	1	1%
4	6	6%
5	42	42%
6	51	51%

Tabla 12. Porcentaje escala de Ramsay.

RASS	FA	FR%
-2	1	1%
-3	6	6%
-4	42	42%
-5	51	51%

Tabla 13. Porcentaje escala de RASS.

Para poder responder la pregunta de el efecto del hipnótico en la sedación utilizamos el requerimiento diario de hipnótico a través de la concentración plasmática estimada, como nuestro indicador de efectividad, de tal forma que hubo necesidad de que estas mediciones que fueron evaluadas día a día, las 24hrs del día, durante todo el tiempo que permanecieron en ventilación mecánica fueran comparadas con el método de ANOVA de mediciones repetitivas, comparando los grupo de opioides, tramadol, fentanilo y aquellos que no utilizaron opioides; los resultados para los hipnóticos fueron los siguientes: puede observarse que en los pacientes la concentración



plasmática del propofol, el hipnótico más utilizado va disminuyendo durante el tiempo, probablemente como efecto del opioide;

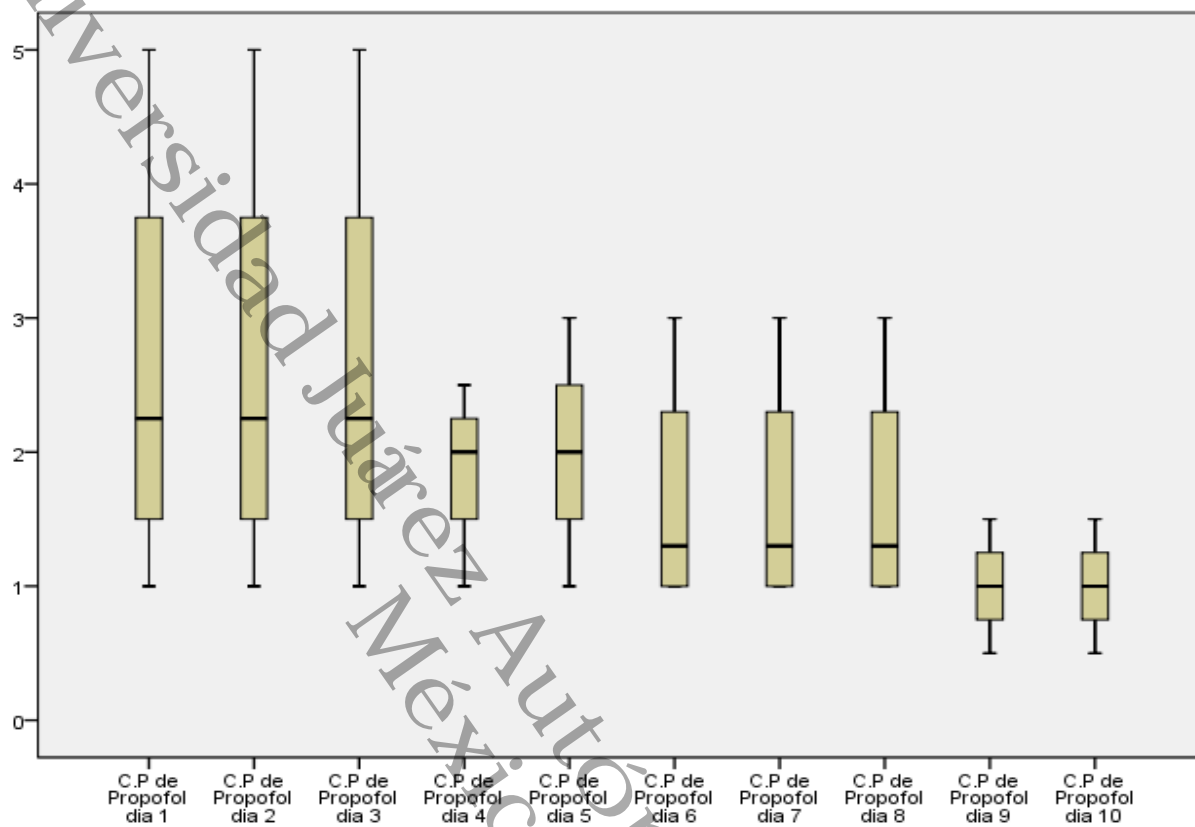


Figura 18. Concentración plasmática de los días de sedación con propofol.

La concentración plasmáticas de fentanilo, se mantuvo constantes en el tiempo de ventilación mecánica, que eran uno de los objetivos del estudio.

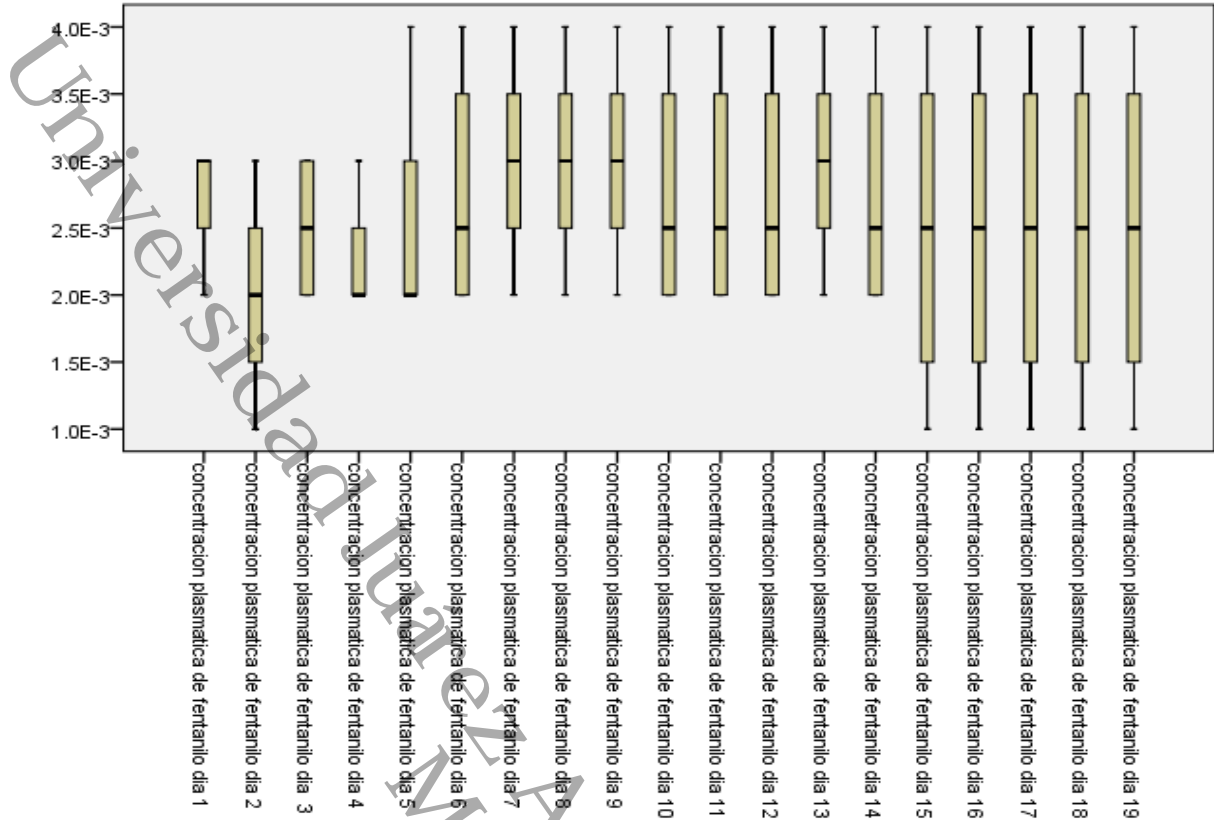


Figura 19. Concentración plasmática de los días de sedación con fentanilo.

Lo anterior demuestra que la utilización de hipnótico durante el tiempo de VM independiente de la variabilidad que pueda existir, disminuye cuando llevamos a cabo la comparación por grupos por separado para Propofol; Pudimos corroborar que esa tendencia que se observa en la muestra total se mantiene, cosa que no sucede cuando se utiliza únicamente hipnótico sin opioide y esto fue estadísticamente significativa $P = 0.02$.



Cuando se utilizó el estimador de dexmedetomidina de dosis de 0.2- 1.4mck/kg, se aprecia gran variabilidad en los 3 grupos y no se observó una diferencia estadísticamente significativa, lo mismo sucedió para midazolam.

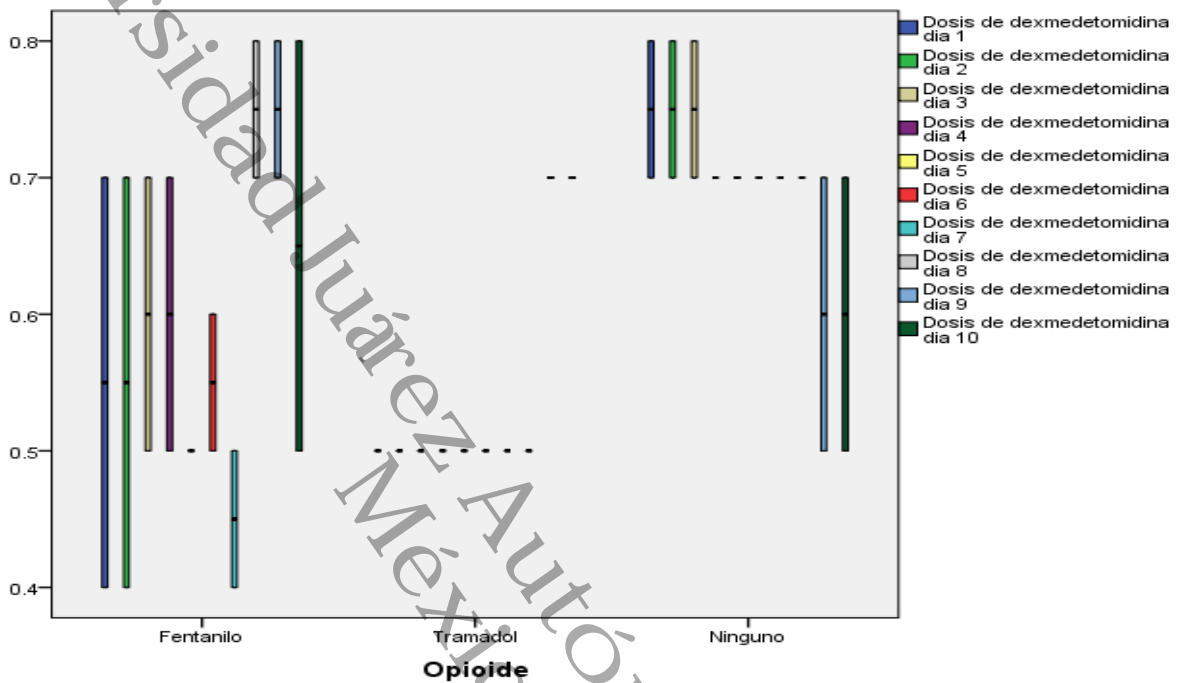


Figura 20. Comparación de dosis de dexmedetomidina con la utilización o no de opioide.

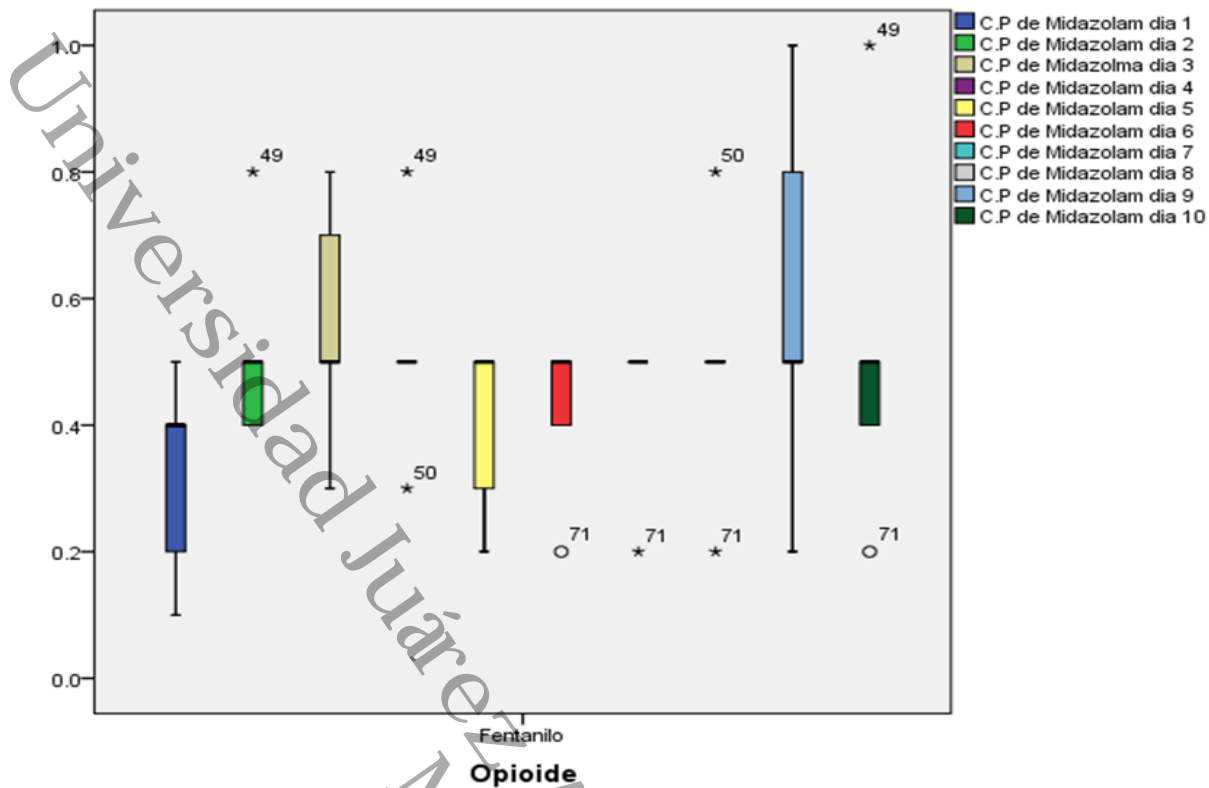


Figura 20. Comparación de dosis de las concentraciones plasmáticas de midazolam con la utilización de opioide.

Para los relajantes musculares no se observó algún cambio en las concentraciones plasmáticas de vecuronio y cisatracurio.

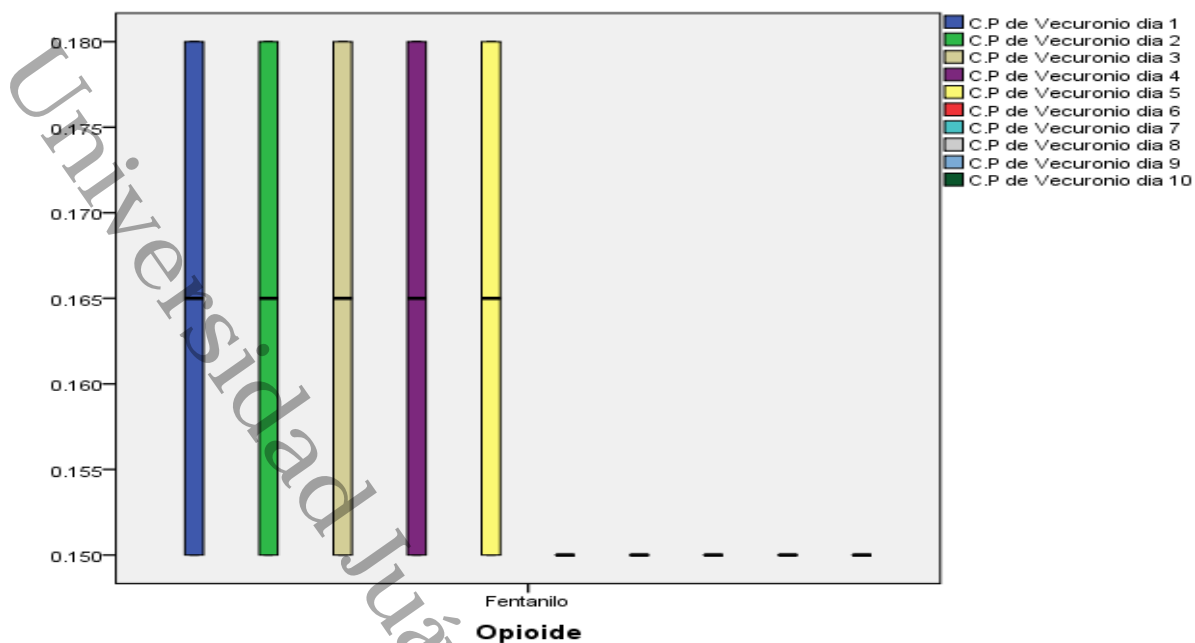


Figura 20. Comparación de la concentración plasmática del vecuronio con la utilización de un opiode.

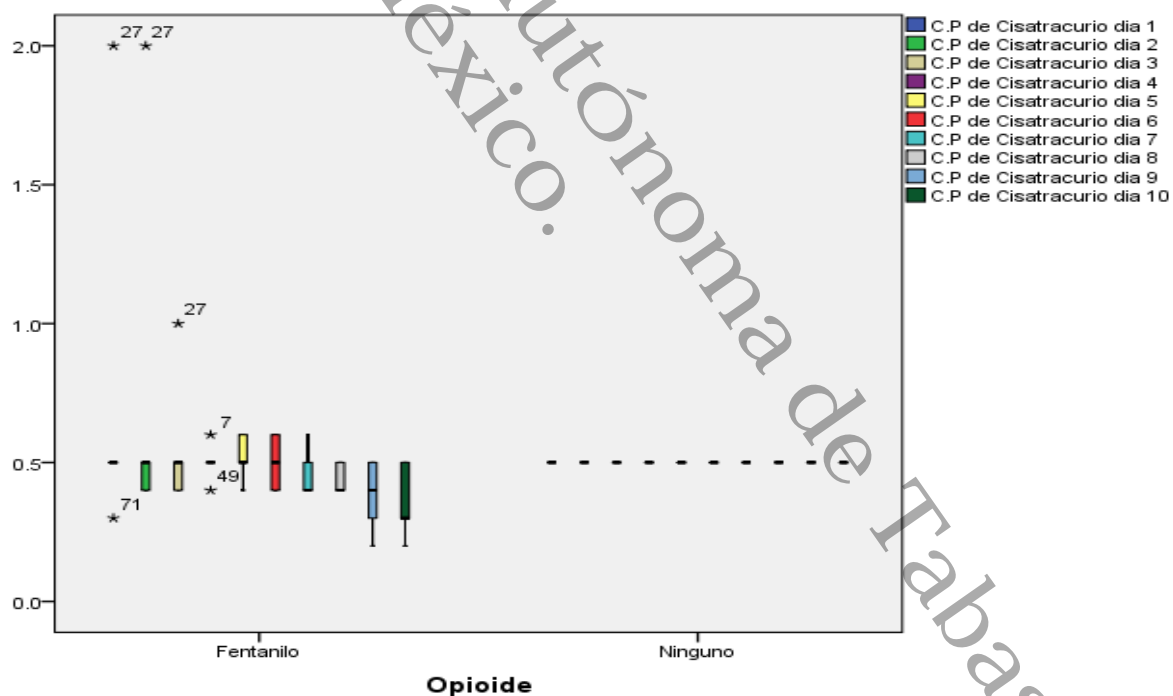


Figura 21. Comparación de la concentración plasmática del cisatracurio con la utilización de un opiode.



13. DISCUSIÓN

Durante la pandemia de COVID-19 se ha adquirido experiencia en relación a un nuevo tipo de enfermos que muestra características muy peculiares, en donde existe la necesidad de intubación y en algunos casos mantener al paciente en un tiempo prolongado de ventilación mecánica, así como en algunos otros casos una alta mortalidad intrahospitalaria a consecuencia de la gravedad de los enfermos.

Lo anterior debido al grado de transmisibilidad y que se tiene la necesidad de un equipo de protección personal limita mucho que el grupo de especialistas que tienen a cargo los pacientes pueda llevar acabo con libertad, maniobras necesarias en el paciente críticamente enfermo, dentro de un contexto de una enfermedad con una importante respuesta inflamatoria sistémica que en muchas ocasiones coloca al paciente en condiciones de choque séptico, insuficiencia renal, enfermedad hepática, o complicaciones diversas que aumentan el metabolismo del paciente, lo cual hace necesario que se lleven a cabo ajustes de los diferentes esquemas de sedoanalgesia; por todo lo anterior se requiere una adecuada forma para poder manejar la dosis de medicamento, que permita el buen manejo de los enfermos, que es a través de una técnica que puede ser aplicada a través de los principios farmacocinéticos, que ayudara también a que el paciente no tenga una dosis excesiva de fármaco que podría tener efectos adversos, deteriorando la salud del paciente. Por lo anterior ha sido necesario que los médicos a cargo de pacientes con COVID-19 mantengan un protocolo de sedación lo más adecuado posible a todas las constantes fisiológicas.



Tomando en cuenta que el objetivo primordial actual de nuestra institución es la atención de pacientes COVID graves en el estado de Tabasco se diseñó este proyecto para poder resolver en forma secuencial una serie de preguntas que eran necesarias y establecer una curva de aprendizaje al grupo de médicos especialistas y no especialistas que están atendiendo a estos pacientes.

La primera etapa del proyecto de investigación fue el análisis exploratorio, en donde se pudo observar la gran variabilidad de esquemas de sedación y en donde la ausencia de un opioide de tipo fentanilo o tramadol es muy frecuente, es decir 4 de cada 10 paciente no cuentan con un opioide, por una parte refleja el desconocimiento de los requerimientos de un paciente críticamente enfermo, en donde se necesita de un analgésico que permita contrar las intervenciones dolorosas.

Lo anterior ha sido demostrado en estudios de pacientes en unidad de cuidados intensivos, fuera de esta pandemia; en la actualidad no se cuenta con algún estudio de investigación en donde existan cohortes con seguimiento, ni ensayos clínicos controlados o estudios de casos y controles, por lo tanto este estudio que es original y que no tenemos conocimientos publicados en las revistas de anestesiología, consideramos que proporciona información valiosa, no solo para a institución, si no también para la comunidad médica que atiende pacientes con COVID-19, en donde la aplicación de principios farmacocinéticos proporcionaron una sedación profunda que permitió al personal de salud llevar a cabo todos los manejos de atención, incluyendo la sincronía con el ventilador.



En relación al esquema más frecuente que fue el más adecuado a la situación de la necesidad del clínico para la VM, fue una combinación de fentanilo con propofol agregándole un BNM, en donde el argumento más importante es la utilización de este último en infusión, esto por otra parte si bien en cierto las guías de manejo de sedoanalgesia de COVID-19 recomienda la utilización de bolos de BNM para reducir una de las complicaciones más importante de estos que son las miopatías, en el caso del hospital, fue necesario llevar a cabo este tipo de intervenciones por la necesidad de un mejor acoplamiento del paciente al ventilador, no sabemos si la utilización de estos medicamentos en infusión pudo prolongar el tiempo de ventilación o ser causa de algunas complicaciones, sin embargo esto no era el motivo de la investigación.

En la segunda etapa de la ventilación mecánica que es proceso de destete ventilatorio, el esquema de sedación es distinto, con ausencia de BNM, en donde predomina un hipnótico con concentraciones plasmáticas bajas.

Puede observarse que los requerimientos de hipnótico evaluado a través de las concentraciones plasmáticas solo pudimos observar una diferencia estadísticamente significativa para el uso de propofol, en los demás grupos no se encontró una diferencia, el motivo de esta que fue no significativa para dexmedetomidina y midazolam puede explicarse por el número de pacientes y por otros factores que podrían ser la gravedad del enfermo, enfermedad renal o hepática que pudieron interactuar, para esto no tenemos una respuesta por el momento en este estudio.

En relación a la mortalidad, pudimos observar que los pacientes que tuvieron un opioide, mostraron mayores días de ventilación mecánica que aquellos pacientes que



no lo tenían, y esta diferencia fue estadísticamente significativa, la explicación fisiología que damos para este hallazgo encontrado que nos parece útil es que probablemente el uso del opioide desde su inicio, pudo haber contribuido a un mejor manejo del ventilador o bien a una mejor conservación de la estabilidad hemodinámica y respiratoria, otra explicación es que pudo haber correspondido al grupo de pacientes menos graves, en donde el no haber llevado a cabo un sorteo pudo implicar una diferencia, sin embargo esta diferencia que puede ser de dos días en trascendencia clínica, en el caso de los pacientes que necesitan el uso de estos medicamentos, representa un consumo de fármacos muy importante que desde el punto de vista de costo efectividad podría ser de mucha trascendencia.



14. CONCLUSIÓN

Durante la ventilación mecánica se utilizan diferentes esquemas en donde un porcentaje cercano a la mitad de ellos no utilizan opioide, es decir el esquema se basa en hipnótico o benzodiacepina, dentro de los medicamentos más utilizados en sus esquemas en orden de frecuencia se encuentran propofol, midazolam, dexmedetomidina.

En la mayoría de pacientes utilizaban un bloqueador neuromuscular en infusión utilizado en estos pacientes y su frecuencia de uso cisatracurio, vecuronio, rocuronio respectivamente.

La sedación evaluada a través de RASS y RAMSAY en nueve de cada diez pacientes se cataloga como profunda, dato tomarse con cuidado, dado que muchos de estos pacientes estaban bajo efecto de relajante muscular.

La tasa de letalidad de estos pacientes fue setenta y tres por ciento, observamos diferencia estadística entre los dos opioides utilizados contra los que no los utilizaron.

El comportamiento de las concentraciones plasmáticas del propofol, durante los días de ventilación mecánica mostraron un cambio que expresa una disminución de las concentraciones estimadas, lo cual fue estadísticamente significativo, sin embargo, este comportamiento no puede atribuirse al efecto de agregar un opioide, es decir, no pudimos demostrar al menos en concentraciones plasmáticas que el uso de un opioide de tipo fentanilo o tramadol en la forma utilizada mostro un efecto en los hipnóticos o relajantes.



15. RECOMENDACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Con los hallazgos obtenidos, se pueden llevar a cabo una serie de cambios en el proceso de atención de los pacientes, en donde el diseño de estos esquemas utilizando parámetros farmacocinéticos y monitoreados por un anestesiólogo proporcionarían en un momento dado un mejor control de la ventilación mecánica, una seguridad cardiovascular que permitirían una mejor recuperación del enfermo y sobre todo que sería de utilidad para que se mantuviera menos días bajo VM, en comparación de otros esquemas en donde no hubiese una modificación en el transcurrir de los días de las concentraciones farmacocinéticas y de las dosis de sedación, como en un grupo de nuestro hospital que llevo a cabo un estudio donde utilizando otros métodos que no son a través de parámetros farmacocinéticos, mostro un mayor consumo de fármacos diarios, por lo tanto esta experiencia puede ser de utilidad y extrapolado a otros grupos hospitalarios que estén atendiendo a pacientes y no necesariamente se necesite de un médico especialista en anestesiología que esté llevando acabo la atención de estos pacientes y el monitoreo de la sedación.

Recomendamos útil la eliminación de la administración de BNM en infusión y solamente utilizarlo en bolos en caso necesario para estar siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales de sedoanalgesia en pacientes con COVID-19, esto podría reducir las probabilidades de pacientes con miopatías por BNM y la estancia bajo VM.



Sería conveniente en cada una de las áreas con pacientes COVID el uso de dispositivos para el monitoreo, como el BIS para medir con más exactitud, el grado de sedación, esto podría ayudar a una reducción más rápida de los requerimientos diarios de hipnóticos.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



16. ANEXOS

ANEXO 1. TABLA DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	MEDICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	TIPO DE VARIABLE
Dexmedetomidina	Agonista α_2 adrenérgico	$\mu\text{g/Kg/h}$	0.2-0.7mck/kg	Nominal
Propofol	hipnotica	Mcg/ml	1-10 mcg/ml	nominal
Midazolam	Benzodiacepina	Mcg/ml	0.05-1.0 mcg/ml	nominal
Fentanilo	Opioide	Mcg/ml	0.002-0.035 mcg/ml	nominal
Tramadol	Opioide	Mg/kg	1 -1.5 mg/ kg	nominal
Género	Fenotipo	Femenino o masculino	Femenino o masculino	Cualitativa
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del procedimiento quirúrgico	Años de vida	25,26,27, etc.	Cuantitativa
Escala de sedación de Ramsay	Valoración del estado de alerta mediante una escala observacional	Valorada por anesthesiólogo	Nivel 1: Paciente intranquilo, agitado Nivel 2: Paciente cooperador, orientado y tranquilo Nivel 3: Paciente que responde solo a comandos verbales solamente Nivel 4: Paciente que responde al estímulo glabellar, a la luz o al estímulo auditivo fuerte Nivel 5: Paciente que responde a estímulo doloroso no a estímulo auditivo Nivel 6: No responde	Nominal



Escala de sedación de RASS	Valoración del estado de alerta mediante una escala observacional	Valorada por anesthesiólogo	Nivel 1: No responde Nivel 2: Responde a estímulos dolorosos, pero no a la estimulación auditiva Nivel 3: Responde a la estimulación auditiva Nivel 4: Despierto y en calma Nivel 5: Agitado	Nominal
Frecuencia cardiaca	Número de latidos del cardiacos en un minuto	Latidos por minuto	Monitor de la máquina de anestesia	Cuantitativa
Frecuencia Respiratoria	Número de ciclos respiratorios en un minuto	Respiraciones por minuto	Monitor de la máquina de anestesia	Cuantitativa
Presión arterial media	Resultado de la presión diastólica mas 1/3 de la diferencia de la presión sistólica menos la diastólica	mmHg	Esfigmomanómetro	Cuantitativa
Saturación de oxígeno		Tanto por ciento	Oximetría de pulso	Cuantitativa



ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO



CONSENTIMIENTO INFORMADO



Fecha de la Aplicación: |_|_| | |_|_| | |_|_|

No. de Expediente: |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|

Nombre del paciente:

Por medio de la presente autorizo participar en el proyecto de investigación:
“SEDO-ANALGESIA Y REDUCCION DE REQUERIMIENTO DE HIPNOTICO Y BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR CON EL USO DE OPIOIDE EN PACIENTES BAJO VENTILACION MECANICA INVASIVA CON NEUMONITIS GRAVE COVID-19”.

Registrado ante el Comité Local de investigación con el número _____ El objetivo de este estudio es *Evaluar los diferentes esquemas de sedación a través de escalas de sedacion, y costo/beneficio que presenta con diferentes fármacos (midazolam, dexmedetomidina, propofol, fentanilo, tramadol, rocuronio, vecuronio, cisatracurio) en pacientes ingresados, sometidos a ventilación mecánica por neumonitis secundaria a COVID-19.*

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o mi tratamiento.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de éste estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.

Nombre y firma del paciente o familiar responsable

Nombre y firma del investigador principal



ANEXO 3. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



NOMBRE DEL PACIENTE:

Sexo: edad: peso: talla: ASA:

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/ dias	0 Intub.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	EGRE/D EFU.
FC												
TAM												
FR												
SPO2												
Medicamento Midazolam Mida/Dexme Propofol/Dexme												
Dosis O Concentraciones Plasmaticas De Farmacos												
Dosis De Mantenimiento												
MI/Hr												
Paralisis Muscular (Si/No)												
Escala De Rammsay												
Escala De Rass												
Ampulas Utilizadas Por Dia												
Costo De Medicamentos por dia.												



17. BIBLIOGRAFÍA

- Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., . . . Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*, 46(5), 854-887. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
- Anand, K. J., Clark, A. E., Willson, D. F., Berger, J., Meert, K. L., Zimmerman, J. J., . . . Nicholson, C. E. (2013). Opioid analgesia in mechanically ventilated children: results from the multicenter Measuring Opioid Tolerance Induced by Fentanyl study. *Pediatr Crit Care Med*, 14(1), 27-36. doi:10.1097/PCC.0b013e318253c80e
- Aoyama, H., Uchida, K., Aoyama, K., Pechlivanoglou, P., Englesakis, M., Yamada, Y., & Fan, E. (2019). Assessment of Therapeutic Interventions and Lung Protective Ventilation in Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2(7), e198116. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.8116
- Arabi, Y. M., Fowler, R., & Hayden, F. G. (2020). Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med*, 46(2), 315-328. doi:10.1007/s00134-020-05943-5
- Aragon-Nogales R, V.-A. I., Miranda-Novales MG. (2020). COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Rev Mex Pediatr.*, 86, 213-218.
- Barends, C. R., Absalom, A., van Minnen, B., Vissink, A., & Visser, A. (2017). Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. *PLoS One*, 12(1), e0169525. doi:10.1371/journal.pone.0169525
- Barr, J., Fraser, G. L., Puntillo, K., Ely, E. W., Gélinas, C., Dasta, J. F., . . . Jaeschke, R. (2013). Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 41(1), 263-306. doi:10.1097/CCM.0b013e3182783b72
- Bellani, G., Laffey, J. G., Pham, T., Fan, E., Brochard, L., Esteban, A., . . . Pesenti, A. (2016). Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*, 315(8), 788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291
- Bolon, M., Boulieu, R., Flamens, C., Paulus, S., & Bastien, O. (2002). [Sedation induced by midazolam in intensive care: pharmacologic and pharmacokinetic aspects]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 21(6), 478-492. doi:10.1016/s0750-7658(02)00662-7
- Casamento, A., & Bellomo, R. (2019). Fentanyl versus morphine for analgo-sedation in mechanically ventilated adult ICU patients. *Crit Care Resusc*, 21(2), 76-83.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., . . . Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507-513. doi:10.1016/s0140-6736(20)30211-7



- Chokshi, T., Channabasappa, S., Vergheese, D. C., Bajwa, S. J. S., Gupta, B., & Mehdiratta, L. (2020). Re-emergence of TIVA in COVID times. *Indian J Anaesth*, 64(Suppl 2), S125-s131. doi:10.4103/ija.IJA_554_20
- Conway, A., Rolley, J., & Sutherland, J. R. (2016). Midazolam for sedation before procedures. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(5), Cd009491. doi:10.1002/14651858.CD009491.pub2
- De La Cruz, J. P., Páez, M. V., Carmona, J. A., & De La Cuesta, F. S. (1999). Antiplatelet effect of the anaesthetic drug propofol: influence of red blood cells and leucocytes. *Br J Pharmacol*, 128(7), 1538-1544. doi:10.1038/sj.bjp.0702927
- deBacker, J., Hart, N., & Fan, E. (2017). Neuromuscular Blockade in the 21st Century Management of the Critically Ill Patient. *Chest*, 151(3), 697-706. doi:10.1016/j.chest.2016.10.040
- Deschk, M., Trein, T. A., Wagatsuma, J. T., Silva, G. L. d., Araújo, M. A. d., Games, B. d. M. M., . . . Santos, P. S. P. d. (2017). Bispectral index assessment in calves subjected to the continuous infusion of propofol combined with fentanyl administration. *Ciência Rural*, 47. Retrieved from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782017001100602&nrm=iso
- Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gélinas, C., Needham, D. M., Slooter, A. J. C., Pandharipande, P. P., . . . Alhazzani, W. (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. doi:10.1097/ccm.0000000000003299
- Donato, J., Rao, K., & Lewis, T. (2019). Pharmacology of Common Analgesic and Sedative Drugs Used in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol*, 46(4), 673-692. doi:10.1016/j.clp.2019.08.004
- Fan, E., Del Sorbo, L., Goligher, E. C., Hodgson, C. L., Munshi, L., Walkey, A. J., . . . Brochard, L. J. (2017). An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 195(9), 1253-1263. doi:10.1164/rccm.201703-0548ST
- Faust, A. C., Rajan, P., Sheperd, L. A., Alvarez, C. A., McCorstin, P., & Doebele, R. L. (2016). Impact of an Analgesia-Based Sedation Protocol on Mechanically Ventilated Patients in a Medical Intensive Care Unit. *Anesth Analg*, 123(4), 903-909. doi:10.1213/ane.0000000000001393
- Gommers, D., & Bakker, J. (2008). Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. *Crit Care*, 12 Suppl 3(Suppl 3), S4. doi:10.1186/cc6150
- Grabitz, S. D., Rajaratnam, N., Chhagani, K., Thevathasan, T., Teja, B. J., Deng, H., . . . Kelly, B. J. (2019). The Effects of Postoperative Residual Neuromuscular Blockade on Hospital Costs and Intensive Care Unit Admission: A Population-Based Cohort Study. *Anesth Analg*, 128(6), 1129-1136. doi:10.1213/ane.0000000000004028
- Grass, J. A. (1992). Fentanyl: clinical use as postoperative analgesic--epidural/intrathecal route. *J Pain Symptom Manage*, 7(7), 419-430. doi:10.1016/0885-3924(92)90022-a



- Hajat, Z., Ahmad, N., & Andrzejowski, J. (2017). The role and limitations of EEG-based depth of anaesthesia monitoring in theatres and intensive care. *Anaesthesia*, *72 Suppl 1*, 38-47. doi:10.1111/anae.13739
- Hamid, S., Mir, M. Y., & Rohela, G. K. (2020). Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect*, *35*, 100679. doi:10.1016/j.nmni.2020.100679
- Hiramatsu, M., Nishio, N., Ozaki, M., Shindo, Y., Suzuki, K., Yamamoto, T., . . . Sone, M. (2020). Anesthetic and surgical management of tracheostomy in a patient with COVID-19. *Auris Nasus Larynx*, *47*(3), 472-476. doi:10.1016/j.anl.2020.04.002
- Hoshijima, H., Nagasaka, H., Ozaki, M., Komiyama, K., Mieda, T., Nakamura, C., & Doi, K. (2020). Rocuronium priming for tracheal intubation in COVID-19 patients. *Anaesth Rep*, *8*(2), 98-100. doi:10.1002/anr3.12060
- Hoy, S. M., & Keating, G. M. (2011). Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs*, *71*(11), 1481-1501. doi:10.2165/11207190-000000000-00000
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., . . . Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, *395*(10223), 497-506. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5
- Hui, D. S., Chow, B. K., Lo, T., Tsang, O. T. Y., Ko, F. W., Ng, S. S., . . . Chan, M. T. V. (2019). Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J*, *53*(4). doi:10.1183/13993003.02339-2018
- Irwin, M. G., & Wong, G. T. C. (2019). Taking on TIVA. Why we need guidelines on total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*, *74*(2), 140-142. doi:10.1111/anae.14456
- Jacobi, J., Fraser, G. L., Coursin, D. B., Riker, R. R., Fontaine, D., Wittbrodt, E. T., . . . Lumb, P. D. (2002). Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*, *30*(1), 119-141. doi:10.1097/00003246-200201000-00020
- Jain, A., Lamperti, M., & Doyle, D. J. (2020). Dexmedetomidine: another arrow in the quiver to fight COVID-19 in intensive care units. *Br J Anaesth*. doi:10.1016/j.bja.2020.10.010
- Jakob, S. M., Ruokonen, E., Grounds, R. M., Sarapohja, T., Garratt, C., Pocock, S. J., . . . Takala, J. (2012). Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*, *307*(11), 1151-1160. doi:10.1001/jama.2012.304
- Jung, Y. J., Chung, W. Y., Lee, M., Lee, K. S., Park, J. H., Sheen, S. S., . . . Park, K. J. (2012). The significance of sedation control in patients receiving mechanical ventilation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, *73*(3), 151-161. doi:10.4046/trd.2012.73.3.151
- Kannan, S., Shaik Syed Ali, P., Sheeza, A., & Hemalatha, K. (2020). COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *24*(4), 2006-2011. doi:10.26355/eurrev_202002_20378
- Keating, G. M. (2015). Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs*, *75*(10), 1119-1130. doi:10.1007/s40265-015-0419-5



- Kerson, A. G., DeMaria, R., Mauer, E., Joyce, C., Gerber, L. M., Greenwald, B. M., . . . Traube, C. (2016). Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) in critically ill children. *J Intensive Care*, *4*, 65. doi:10.1186/s40560-016-0189-5
- Latorre Marco, I., Solís Muñoz, M., Falero Ruiz, T., Larrasquitu Sánchez, A., Romay Pérez, A. B., & Millán Santos, I. (2011). [Validation of the Scale of Behavior Indicators of Pain (ESCID) in critically ill, non-communicative patients under mechanical ventilation: results of the ESCID scale]. *Enferm Intensiva*, *22*(1), 3-12. doi:10.1016/j.enfi.2010.09.005
- Lee, C. R., McTavish, D., & Sorkin, E. M. (1993). Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*, *46*(2), 313-340. doi:10.2165/00003495-199346020-00008
- Lin, L., Lu, L., Cao, W., & Li, T. (2020). Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*, *9*(1), 727-732. doi:10.1080/22221751.2020.1746199
- Loeser, J. D., & Treede, R. D. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, *137*(3), 473-477. doi:10.1016/j.pain.2008.04.025
- Lönnqvist, P. A., Bell, M., Karlsson, T., Wiklund, L., Höglund, A. S., & Larsson, L. (2020). Does prolonged propofol sedation of mechanically ventilated COVID-19 patients contribute to critical illness myopathy? *Br J Anaesth*, *125*(3), e334-e336. doi:10.1016/j.bja.2020.05.056
- Lovell, N., Maddocks, M., Etkind, S. N., Taylor, K., Carey, I., Vora, V., . . . Sleeman, K. E. (2020). Characteristics, Symptom Management, and Outcomes of 101 Patients With COVID-19 Referred for Hospital Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*, *60*(1), e77-e81. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.04.015
- Lydic, R., Baghdoyan, H. A., & McGinley, J. (2003). Opioids, Sedation, and Sleep. In S. Malviya, N. N. Naughton, & K. K. Tremper (Eds.), *Sedation and Analgesia for Diagnostic and Therapeutic Procedures* (pp. 1-31). Totowa, NJ: Humana Press.
- Martyn, J. A. J., Mao, J., & Bittner, E. A. (2019). Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med*, *380*(4), 365-378. doi:10.1056/NEJMra1800222
- Matthay, M. A., Aldrich, J. M., & Gotts, J. E. (2020). Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med*, *8*(5), 433-434. doi:10.1016/s2213-2600(20)30127-2
- McKeage, K., & Perry, C. M. (2003). Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs*, *17*(4), 235-272. doi:10.2165/00023210-200317040-00003
- Mendell, J. R., & Sahenk, Z. (2003). Clinical practice. Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med*, *348*(13), 1243-1255. doi:10.1056/NEJMcp022282
- Moerman, A. T., Herregods, L. L., De Vos, M. M., Mortier, E. P., & Struys, M. M. R. F. (2009). Manual Versus Target-Controlled Infusion Remifentanil Administration in Spontaneously Breathing Patients. *Anesthesia & Analgesia*, *108*(3), 828-834. doi:10.1213/ane.0b013e318198f6dc
- Moss, M., Huang, D. T., Brower, R. G., Ferguson, N. D., Ginde, A. A., Gong, M. N., . . . Angus, D. C. (2019). Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*, *380*(21), 1997-2008. doi:10.1056/NEJMoa1901686



- Namigar, T., Serap, K., Esra, A. T., Özgül, O., Can Ö, A., Aysel, A., & Achmet, A. (2017). [The correlation among the Ramsay sedation scale, Richmond agitation sedation scale and Riker sedation agitation scale during midazolam-remifentanil sedation]. *Rev Bras Anesthesiol*, 67(4), 347-354. doi:10.1016/j.bjan.2017.03.006
- Nordt, S. P., & Clark, R. F. (1997). Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med*, 15(3), 357-365. doi:10.1016/s0736-4679(97)00022-x
- Palacios Cruz, M., Santos, E., Velázquez Cervantes, M. A., & León Juárez, M. (2020). COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp*. doi:10.1016/j.rce.2020.03.001
- Panahi, Y., Dehcheshmeh, H. S., Mojtahedzadeh, M., Joneidi-Jafari, N., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2018). Analgesic and sedative agents used in the intensive care unit: A review. *J Cell Biochem*, 119(11), 8684-8693. doi:10.1002/jcb.27141
- Pandharipande, P. P., Pun, B. T., Herr, D. L., Maze, M., Girard, T. D., Miller, R. R., . . . Ely, E. W. (2007). Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*, 298(22), 2644-2653. doi:10.1001/jama.298.22.2644
- Papazian, L., Forel, J. M., Gacouin, A., Penot-Ragon, C., Perrin, G., Loundou, A., . . . Roch, A. (2010). Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 363(12), 1107-1116. doi:10.1056/NEJMoa1005372
- Pascarella, G., Strumia, A., Piliago, C., Bruno, F., Del Buono, R., Costa, F., . . . Agrò, F. E. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*, 288(2), 192-206. doi:10.1111/joim.13091
- Pettenuzzo, T., & Fan, E. (2017). 2016 Year in Review: Mechanical Ventilation. *Respir Care*, 62(5), 629-635. doi:10.4187/respcare.05545
- Perez, C. A. (2014). Enfoque actual de la sedación y la analgesia en el paciente críticamente enfermo. En R. C. Esper, *Anestesia Total Intravenosa* (pág. 111). Mexico: Alfíl.
- Pham, T., Brochard, L. J., & Slutsky, A. S. (2017). Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc*, 92(9), 1382-1400. doi:10.1016/j.mayocp.2017.05.004
- Phua, J., Weng, L., Ling, L., Egi, M., Lim, C. M., Divatia, J. V., . . . Du, B. (2020). Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*, 8(5), 506-517. doi:10.1016/s2213-2600(20)30161-2
- Puente Barbas, J. A., Navarro Suay, R., Gutiérrez Ortega, C., & Gilsanz Rodríguez, F. (2016). Empleo del índice bispectral para monitorización de la hipnosis en sedación durante anestesia regional: experiencia en tres pacientes militares. *Sanidad Militar*, 72, 190-193. Retrieved from http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712016000300004&nrm=iso
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 46(5), 846-848. doi:10.1007/s00134-020-05991-x



- Russell, C. D., Millar, J. E., & Baillie, J. K. (2020). Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*, 395(10223), 473-475. doi:10.1016/s0140-6736(20)30317-2
- Sahetya, S. K., & Brower, R. G. (2017). Lung Recruitment and Titrated PEEP in Moderate to Severe ARDS: Is the Door Closing on the Open Lung? *JAMA*, 318(14), 1327-1329. doi:10.1001/jama.2017.13695
- Senthilkumaran, S., Koushik, M., Sanjay, P., & Thirumalaikolundusubramanian, P. (2020). Propofol in COVID 19 - From basic science to clinical impact. *Am J Emerg Med*. doi:10.1016/j.ajem.2020.07.011
- Sessler, C. N., & Varney, K. (2008). Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest*, 133(2), 552-565. doi:10.1378/chest.07-2026
- Sharma, B. (2020). Does use of propofol aggravate the inflammatory markers and cause propofol infusion syndrome in intubated cases of severe COVID-19 infections? *J Med Virol*. doi:10.1002/jmv.26657
- Shelly, M. P., Mendel, L., & Park, G. R. (1987). Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia*, 42(6), 619-626. doi:10.1111/j.1365-2044.1987.tb03086.x
- Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*, 87(4), 281-286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6
- Sirohi, S., Dighe, S. V., Walker, E. A., & Yoburn, B. C. (2008). The analgesic efficacy of fentanyl: relationship to tolerance and mu-opioid receptor regulation. *Pharmacol Biochem Behav*, 91(1), 115-120. doi:10.1016/j.pbb.2008.06.019
- Skrobik, Y., Ahern, S., Leblanc, M., Marquis, F., Awissi, D. K., & Kavanagh, B. P. (2010). Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg*, 111(2), 451-463. doi:10.1213/ANE.0b013e3181d7e1b8
- Steadman, R., & Yun, S. (2003). Practice Guidelines for Adult Sedation and Analgesia. In S. Malviya, N. N. Naughton, & K. K. Tremper (Eds.), *Sedation and Analgesia for Diagnostic and Therapeutic Procedures* (pp. 53-75). Totowa, NJ: Humana Press.
- Stein, C. (2016). Opioid receptors. *Annual review of medicine*, 67, 433-451.
- Stein, C. (2018). New concepts in opioid analgesia. *Expert Opin Investig Drugs*, 27(10), 765-775. doi:10.1080/13543784.2018.1516204
- Stewart, M., Thaler, A., Hunt, P., Estephan, L., Boon, M., & Huntley, C. (2020). Preferential use of total intravenous anesthesia in ambulatory otolaryngology surgery during the COVID-19 pandemic. *Am J Otolaryngol*, 41(5), 102570. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102570
- Stockton, J., & Kyle-Sidell, C. (2020). Dexmedetomidine and worsening hypoxemia in the setting of COVID-19: A case report. *Am J Emerg Med*, 38(10), 2247.e2241-2247.e2242. doi:10.1016/j.ajem.2020.05.066
- Suárez, V., Suarez Quezada, M., Oros Ruiz, S., & Ronquillo De Jesús, E. (2020). Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. *Rev Clin Esp*. doi:10.1016/j.rce.2020.05.007



- Tafur, L. A., & Lema, E. (2010). Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 38(2), 215-231. doi:10.1016/S0120-3347(10)82005-2
- Taniguchi, T., Yamamoto, K., Ohmoto, N., Ohta, K., & Kobayashi, T. (2000). Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats. *Crit Care Med*, 28(4), 1101-1106. doi:10.1097/00003246-200004000-00032
- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 11(2 Suppl), S133-153.
- Upton, R. N. (2004). The two-compartment recirculatory pharmacokinetic model: an introduction to recirculatory pharmacokinetic concepts. *British Journal of Anaesthesia*, 92(4), 475-484. doi:10.1093/bja/ae089
- Vijayvargiya, P., Esquer Garrigos, Z., Castillo Almeida, N. E., Gurram, P. R., Stevens, R. W., & Razonable, R. R. (2020). Treatment Considerations for COVID-19: A Critical Review of the Evidence (or Lack Thereof). *Mayo Clin Proc*, 95(7), 1454-1466. doi:10.1016/j.mayocp.2020.04.027
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., . . . Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
- Workum, J. D., Janssen, S. H. V., & Touw, H. R. W. (2020). Considerations in Neuromuscular Blockade in the ICU: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Crit Care*, 2020, 8780979. doi:10.1155/2020/8780979
- Wunsch, H., & Kress, J. P. (2009). A new era for sedation in ICU patients. *JAMA*, 301(5), 542-544. doi:10.1001/jama.2009.24
- Xie, W., Zhong, Z., Li, G., Hou, G., Huang, K., & Yu, Z. (2020). [A comparative study on clinical effects of dexmedetomidine and midazolam on patients with severe coronavirus disease 2019 on non-invasive ventilation]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 32(6), 677-680. doi:10.3760/cma.j.cn121430-20200305-00187
- Xu, X. W., Wu, X. X., Jiang, X. G., Xu, K. J., Ying, L. J., Ma, C. L., . . . Li, L. J. (2020). Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *Bmj*, 368, m606. doi:10.1136/bmj.m606
- Yamamoto, K. (2020). Risk of propofol use for sedation in COVID-19 patient. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 52(4), 354-355. doi:10.5114/ait.2020.100477
- Yaman, F., Ozcan, N., Ozcan, A., Kaymak, C., & Basar, H. (2012). Assessment of correlation between bispectral index and four common sedation scales used in mechanically ventilated patients in ICU. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 16(5), 660-666.
- Yarramalle, S. P., Munta, K., Rao, S. M., Venkategowda, P. M., Sunka, S., & Dudam, S. K. (2018). Comparison of Analgesic Efficacy of Tramadol Infusion Versus Tramadol Plus Ondansetron Infusion In Medical Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med*, 22(5), 353-356. doi:10.4103/ijccm.IJCCM_5_17