



REVISIÓN SISTEMÁTICA

Sedación inhalatoria versus sedación intravenosa en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto: una revisión sistemática

Cebrián-Cortés, Alba^{1,*}; Martínez-Girón, Luis^{2,3}; Álamo-García, Lydia¹

¹Hospital Virgen de la Nieves, Servicio de Medicina Intensiva

²Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

³Departamento de Histología de la Universidad de Granada

*Autor de correspondencia: acebrianc5@gmail.com

Fecha de recepción: 26/02/2024

Fecha de revisión: 01/03/2024

Fecha de aceptación: 26/04/2024

Resumen

Introducción: El síndrome de distrés respiratorio agudo es una patología grave que cursa con inflamación pulmonar y sistémica. La sedación inhalatoria es un recurso terapéutico que ofrece protección pulmonar contra la lesión inflamatoria por sus propiedades inmunomoduladoras, demostradas en estudios preclínicos. Además, presenta una farmacocinética y farmacodinámica predecible en el paciente crítico. Su no inferioridad frente al propofol en pacientes ventilados ya se ha demostrado. El objetivo principal de esta revisión fue comprobar si mejora los parámetros de oxigenación en pacientes con SDRA frente a la sedación intravenosa. De forma secundaria se analizaron otros datos clínicos relevantes relacionados en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo ingresados en la UCI.

Material y Métodos: Se realizó una revisión sistemática siguiendo la guía PRISMA. Se buscaron estudios en PubMed, Web Of Science y Scopus que analizaran el uso de sedación inhalatoria en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo. Estos trabajos debían realizar comparaciones entre sedación inhalatoria e intravenosa.

Resultados: La revisión bibliográfica inicial identificó 520 artículos, reducidos a 102 tras eliminar duplicados y por filtrado de título y resumen. Tras una lectura completa, se incluyeron 9 estudios. Los resultados muestran mejoras significativas en parámetros de oxigenación, como PaO₂ y relación PaFi, en pacientes tratados con sedantes inhalados. Además, se observó una disminución en el requerimiento de opioides y bloqueantes neuromusculares. La duración de la ventilación mecánica y la estancia en la UCI no mostraron diferencias significativas. La revisión bibliográfica inicial identificó 520 artículos, reducidos a 102 tras eliminar duplicados y por filtrado de título y resumen. Tras una lectura completa, se incluyeron 9 estudios. Los resultados muestran mejoras significativas en parámetros de oxigenación, como PaO₂ y relación PaFi, en pacientes tratados con sedantes inhalados. Además, se observó una disminución en el requerimiento de opioides y bloqueantes neuromusculares. La duración de la ventilación mecánica y la estancia en la UCI no mostraron diferencias significativas.

Conclusiones: La sedación inhalatoria produce una mejoría más rápida de la PaFi en pacientes con SDRA. También consigue niveles de sedación más profundos a la vez que reduce el uso de sedantes y opiáceos. Se necesitan más ensayos clínicos.

Palabras clave: SDRA, sedación inhalatoria, sedación intravenosa, sevoflurano, isoflurano, UCI.

Abstract

Introduction: Acute respiratory distress syndrome is a severe pathology with pulmonary and systemic inflammation. Inhaled sedation is a therapeutic resource that offers pulmonary protection against inflammatory injury. It has immunomodulatory properties that has been demonstrated in preclinical studies. In addition, it has predictable pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. Its non-inferiority to propofol in ventilated patients has already been demonstrated. The main objective of this review is to study whether it improves oxygenation parameters in ARDS patients versus intravenous sedation. Secondly, other relevant clinical data related to patients with acute respiratory distress syndrome admitted to the ICU are analyzed.

Material and Methods: A systematic review was performed following the PRISMA guidelines. We searched PubMed, Web Of Science and Scopus for studies analyzing the use of inhalation sedation in patients with acute respiratory distress syndrome. These studies had to make comparisons between inhalation and intravenous sedation.

Results: The initial literature review identified 520 articles. It was reduced to 102 by eliminating duplicates and by filtering by title and abstract. After a thorough reading, 9 studies were included. The results show significant improvements in oxygenation parameters, such as PaO₂ and PaFi ratio, in patients treated with inhaled sedation. In addition, it was observed a decrease in the requirement for opioids and neuromuscular blocking agents. The duration of mechanical ventilation and ICU stay showed no significant differences.

Conclusions: Inhaled sedation produces a more rapid improvement in PaFi in patients with ARDS. It also achieves deeper levels of sedation while reducing the use of sedatives and opioids. Further clinical trials are needed.

Keywords: ARDS, inhaled sedation, intravenous sedation, sevoflurane, isoflurane, ICU.

1. Introducción

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda. Se caracteriza por una lesión pulmonar aguda difusa causada por una respuesta inflamatoria excesiva e inapropiada que daña la membrana alveolocapilar. Esto resulta en un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar con edema inflamatorio rico en proteínas, reclutamiento de células inmunes, formación de membranas hialinas y hemorragia alveolar (2-4). Sus características distintivas son la hipoxemia y la presencia de opacidades radiográficas bilaterales. Además, se asocia a trastornos fisiopatológicos como aumento del

efecto shunt, aumento del espacio muerto fisiológico y disminución de la distensibilidad pulmonar (2-5).

La definición de SDRA, denominada “Definición de Berlín” (Tabla 1), fue reevaluada y actualizada en 2021 tras la pandemia por COVID-19 (Tabla 2). Se incorpora la ecografía pulmonar para el diagnóstico y se crean tres categorías nuevas para ampliar la definición a pacientes no intubados (incluida la oxigenoterapia de alto flujo y la ventilación mecánica no invasiva). El gold standar para evaluar la gravedad es el índice PaO₂/FiO₂ (PaFi), sin embargo en esta nueva definición permite como alternativa para el diagnóstico el índice SatO₂/FiO₂ (5).

Tiempo	Aparición del cuadro clínico o de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento en <1 semana	
Pruebas de imagen	Opacidades bilaterales en radiografía o TAC de tórax no totalmente explicadas por derrame pleural, colapso lobar/pulmonar o nódulos	
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria que no es totalmente explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga hídrica. Se requiere evaluación objetiva (ej: ecografía) para descartar edema hidrostático en ausencia de factores de riesgo de SDRA.	
Oxigenación	Leve	PaFi 201-300 con PEEP/CPAP ≥ 5 cmH ₂ O
	Moderado	PaFi 101-200 con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH ₂ O
	Grave	PaFi ≤ 100 con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH ₂ O

Tabla 1. Definición de Berlín del síndrome de distrés respiratorio agudo (2). CPAP: presión positiva continua de las vías respiratorias, Ej: ejemplo, PaFi: PaO₂/FiO₂, PEEP: presión positiva al final de la espiración, TAC: tomografía axial computarizada.

Criterios comunes a todas las categorías de SDRA			
Factor de riesgo y origen del edema	Existe un factor de riesgo predisponente agudo (neumonía, infección o sepsis, traumatismo, etc.). El edema pulmonar no es atribuible a causa cardiogénica o sobrecarga hídrica, y la hipoxemia o anomalías del intercambio gaseoso son principalmente atribuibles a la atelectasia. Sin embargo, el SDRA se puede diagnosticar en presencia de estas afecciones.		
Tiempo	Inicio agudo o empeoramiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica dentro de la semana siguiente al inicio del factor de riesgo.		
Imagen	Opacidades bilaterales en la radiografía de tórax o en el TAC, o líneas B bilaterales y/o consolidaciones en la ecografía que no se explican completamente por derrame pleural, atelectasias o nódulos/masas.		
Criterios aplicados a categorías específicas de SDRA			
	SDRA no intubado	SDRA intubado	Definición modificada para países con recursos limitados
Oxigenación	PaFi ≤ 300 o SatO ₂ /FiO ₂ $\leq 325^*$ en ONAF con flujo >30 L/min o VMNI/CPAP ≥ 5 cmH ₂ O de PEEP	Leve: PaFi 201-300 o SatO ₂ /FiO ₂ 236-325* Moderado: PaFi 101-200 o SatO ₂ /FiO ₂ 149-235* Grave: PaFi ≤ 100 o SatO ₂ /FiO ₂ $\leq 148^*$	SatO ₂ /FiO ₂ $\leq 315^*$ No se requiere PEEP ni un flujo mínimo de oxígeno para el diagnóstico

Tabla 2. Criterios diagnósticos para la nueva definición global de SDRA (2021)(2).

*Si Sat O₂ $< 97\%$. ONAF: oxigenoterapia de alto flujo, PaFi: PaO₂/FiO₂, PEEP: presión positiva al final de la espiración, SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto, VMNI/CPAP: ventilación mecánica no invasiva/presión positiva continua de las vías respiratorias. Modificada de Estenssoro et al. (5).

Etiologías muy diversas pueden desencadenar esta respuesta inflamatoria. Las más frecuentes son la sepsis grave, el trauma grave, la aspiración y la infección pulmonar. El SDRA representa aproximadamente el 10% de los ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y el 23% de los pacientes conectados a ventilación mecánica invasiva (VMI). Presenta una alta tasa de mortalidad que oscila entre el 35-45% según el grado de severidad (4,6).

Por otro lado, los anestésicos inhalados como el isoflurano o el sevoflurano, ampliamente utilizados para la sedación dentro del ámbito intraoperatorio, gracias al desarrollo de unos dispositivos específicos como Sedaconda-ACD o Mirus (Figura 1), en los últimos años se utilizan también en la UCI. En concreto el isoflurano fue recientemente aprobado para la sedación en pacientes críticos en UCI (9). En las guías de Analgosedación y Delirium de la Semicyuc de 2022 (9) ya se recomienda, junto al propofol, como fármaco de primera elección para la

Estos sedantes inhalados, además de por sus capacidades sedantes, destacan por poseer características intrínsecas que potencialmente aporten beneficios sobreañadidos a los

En las UCI es necesario proporcionar un nivel de analgosedación que permita mejorar el nivel de tolerancia y bienestar del paciente.

En la actualidad, la sedación se basa en gran medida en la administración de fármacos intravenosos (7). Sin embargo, estos no están exentos de efectos secundarios (Tabla 3) y su farmacocinética y farmacodinámica es poco predecible en pacientes críticamente enfermos (8).

sedación moderada-profunda. Respecto al sevoflurano, en estas guías no se recomienda para sedaciones prolongadas en UCI porque, además de ser un fármaco off label, se asocia con despertares más prolongados y más efectos secundarios que el isoflurano (Tabla 3). Meiser et al. (8) realizaron un ensayo clínico aleatorizado en fase III en adultos con necesidad de VMI al menos 24 horas (n=301). Concluyeron que el isoflurano es no inferior al propofol para la sedación en UCI.

fármacos intravenosos. Distintas publicaciones sugieren una capacidad inmunomoduladora que se refleja de forma especialmente relevante a nivel de una probable protección

Fármaco sedante IV	RAM	Fármaco sedante inhalado	RAM
Midazolam	<ul style="list-style-type: none"> - Deprime moderadamente la respiración y el sistema cardiovascular (vasodilatación). - La vida de eliminación aumenta en ancianos, obesos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y administración continua. 	Sevoflurano	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión asociada a bradicardia. - Arritmias o incluso BAVC. - Diabetes insípida. - Acidosis respiratoria por reinhalación de CO₂.
Propofol	<ul style="list-style-type: none"> - Reduce las resistencias vasculares sistémicas y produce depresión miocárdica: hipotensión, disminución del gasto cardiaco y bradicardia. - Alergias - Base lipídica: hipertrigliceridemia. - Síndrome de infusión por propofol. 	Isoflurano	<ul style="list-style-type: none"> - Arritmias. - Hipotensión - Depresión respiratoria - Aumento transitorio de la PIC. - Acidosis respiratoria por reinhalación de CO₂.
Etomidato	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto proepileptógeno y mioclonías. - Supresión corticoadrenal. 		
Ketamina	<ul style="list-style-type: none"> - Alucinaciones intensas. - Libera CA = aumenta la actividad simpática (aumenta la FC, la PAM y la contractilidad). - Aumenta el FSC y la PIC. 		
Dexmedetomidina	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión. - Bradicardia. 		

Tabla 3. Efectos adversos de los principales sedantes intravenosos e inhalados (13).

BAVC: bloqueo auriculoventricular, CA: catecolaminas, CO₂: dióxido de carbono, FC: frecuencia cardiaca, FSC: flujo sanguíneo cerebral, PAM: presión arterial media, PIC: presión intracraneal

pulmonar contra la lesión inflamatoria (3,7,10–12). Esto puede ser particularmente importante en el SDRA. Facilitan la resistencia frente al estrés oxidativo, disminuyen las citoquinas proinflamatorias y de apoptosis y tienen efectos protectores a nivel de distintos órganos (12). Además, destacan por la predictibilidad de su efecto dosis-dependiente (13), se asocian a menor tiempo de VMI

y a menor consumo de opioides y, dado que el metabolismo hepático o renal es prácticamente nulo y se eliminan por vía respiratoria, se pueden emplear tanto en insuficiencia renal como hepática (7). Tienen una acumulación sistémica limitada, permitiendo la rápida desaparición de sus efectos al interrumpir su administración (14,15). Además, tienen efecto broncodilatador (14) y propiedades

Estudios	Conclusiones
Ngamsri et al. (3)	Mecanismos protectores del sevoflurano en la inflamación pulmonar aguda en ratones: disminuye la migración de PMN al tejido pulmonar modulando la expresión de moléculas de adhesión, mejora la permeabilidad microvascular y amortigua la liberación de citoquinas inflamatorias.
Zhai et al. (4)	Dos modelos in vivo e in vitro de lesión pulmonar estéril: el sevoflurano disminuye la lesión pulmonar y restaura la función de barrera epitelial, mejorando la oxigenación arterial y disminuyendo la inflamación alveolar y la lesión histológica.
Ferrando et al. (10)	Modelos de cerdo con SDRA: el sevoflurano disminuye la respuesta inflamatoria pulmonar y mejora la oxigenación en mayor medida que el propofol.
Englert et al. (16)	Modelo animal de SDRA con ratones: el isoflurano mejoraba la lesión pulmonar al mantener la integridad de la barrera alveolo—capilar mediante la modulación de la expresión de proteínas tight-junction, disminuyendo la fuga capilar.

Tabla 4. Resumen de estudios preclínicos realizados en modelos animales de SDRA con sedación inhalatoria.

PMN: polimorfonucleares. SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto. PMN: polimorfonucleares, SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto.

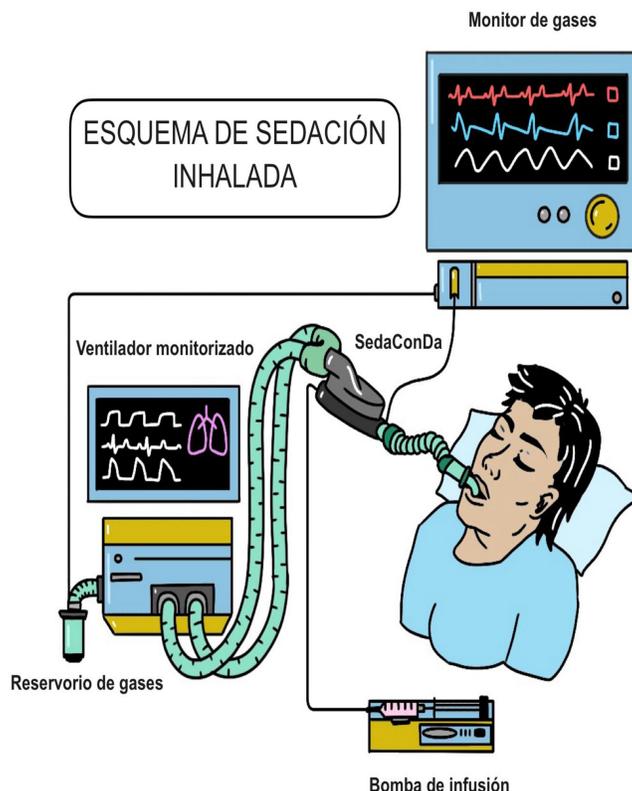


Figura 1. Esquema de sedación inhalada con SedaConDa ACD en posición estándar o proximal (entre el tubo orotraqueal y la pieza en Y)

antiepilépticas (7). Su uso también podría disminuir el riesgo de aparición de delirium, comparado con la sedación intravenosa (7,14). Los mecanismos de acción a través de los que ejercen su efecto protector pulmonar (resumidos

La sedación inhalatoria fue muy empleada durante la pandemia de COVID-19 (14). Landoni et al. (14) en su revisión sistemática concluyen que la evidencia actual apoya su uso en pacientes COVID-19 positivamente enfermos.

La evidencia clínica ha demostrado ya su no inferioridad respecto al propofol en pacientes con VMI (8,14,17). Por ello, la sedación inhalatoria puede ser una opción terapéutica en el SDRA, dados los resultados en modelos animales, con sus propiedades inmunomoduladoras y broncodilatadoras. En esta patología la respuesta inflamatoria tiene un papel clave como desencadenante de la lesión pulmonar y, por tanto, del cuadro clínico. Se realizaron otras revisiones sobre su empleo en patología pulmonar (14), pero no existe ninguna que estudie específicamente el SDRA, hasta donde llega el conocimiento de los autores. Además, en las últimas guías

en la Figura 2) se han demostrado en distintos estudios preclínicos con animales (3,4,10,16) (resumidos en la Tabla 4).

de práctica clínica del SDRA no se menciona la sedación inhalatoria (6,18). El objetivo principal de esta revisión sistemática es buscar en la literatura aquellos artículos que investiguen el empleo de la sedación inhalatoria en el SDRA y evaluar si mejora la oxigenación en estos pacientes en comparación con la sedación intravenosa. Como objetivo secundario se analizan otros resultados clínicos y analíticamente relevantes.

2. Material y métodos

Esta revisión sistemática fue realizada siguiendo estrictamente la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (19). Fue presentada para registro en PROSPERO (ID 531597, enviado el 2 de abril de 2024).

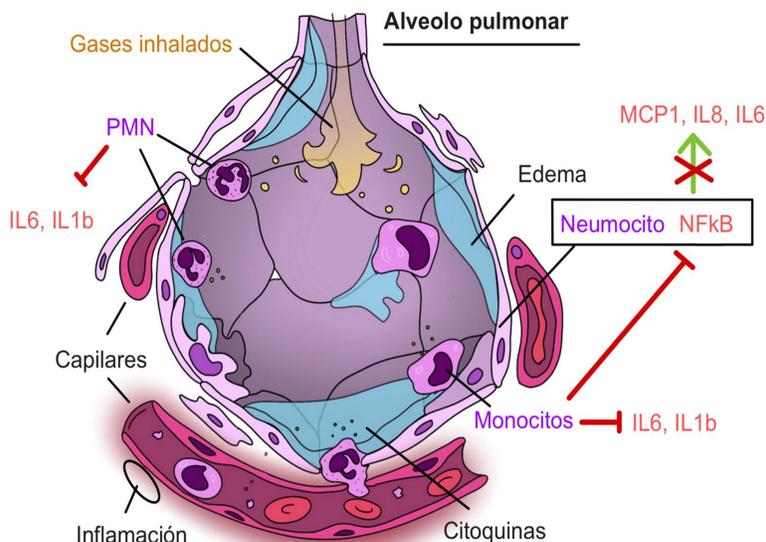


Figura 2. Mecanismos de protección pulmonar de los anestésicos inhalatorios

2.1. Fuentes de datos y estrategia de búsqueda.

Dos autores de forma independiente buscaron el 11 de marzo de 2024 en las siguientes bases de datos: PubMed, Web Of Science y Scopus, sin emplear límites temporales ni filtros de búsqueda. La estrategia de búsqueda fue: ("acute respiratory distress syndrome" OR ARDS) AND (inhaled sedation OR inhalational sedation OR halogenated OR isoflurane OR sevoflurane OR desflurane OR volatile anesthetics).

2.2. Criterios de elegibilidad.

Como criterios de inclusión se empleó: pacientes que cumplen criterios de SDRA según la definición de Berlín ingresados en UCI, en los que se empleó sedación inhalatoria y se utilizó como comparación sedación intravenosa.

Se estudió, como objetivo principal, cambios en la oxigenación medidos mediante el índice PaFi. Como secundarios, mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, necesidad de bloqueo neuromuscular

2.4. Extracción de datos.

Tres revisores de forma independiente extrajeron los siguientes datos mediante un formulario Excel: el primer autor, el país, el diseño, el número de pacientes inscritos, la causa del SDRA (si se describe) y el tiempo de seguimiento. Además, se analizó el sedante empleado, la duración y profundidad de la sedación, la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y los resultados del estudio.

u opioides, profundidad de sedación, distensibilidad pulmonar, mantenimiento de la respiración espontánea, tiempo de ventilación mecánica, días libre de ventilador, estancia hospitalaria y en UCI, delirium, mortalidad y efectos adversos.

Los criterios de exclusión fueron población pediátrica y mujeres embarazadas, el momento intraoperatorio, estudios preclínicos con animales y, según la tipología de artículo, metaanálisis, revisión o series de casos.

2.3. Selección de estudios.

Los artículos fueron cribados (con ayuda del software online Refworks (20) y Rayyan (21)) mediante análisis del título, resumen y, por último, texto completo de los que se consideraron potencialmente relevantes, según se desarrolla en la Figura 3. La evaluación de la elegibilidad, de acuerdo con los criterios de inclusión y de exclusión, fue llevada a cabo por tres investigadores de forma independiente. Cuando hubo desacuerdos, se resolvieron mediante el debate conjunto.

2.5. Evaluación de sesgo de calidad.

La calidad metodológica de los artículos incluidos se evaluó mediante la escala Jadad para los ensayos clínicos y la escala Newcastle-Ottawa para los observacionales. Este análisis se llevó a cabo por tres investigadores independientes de forma enmascarada.

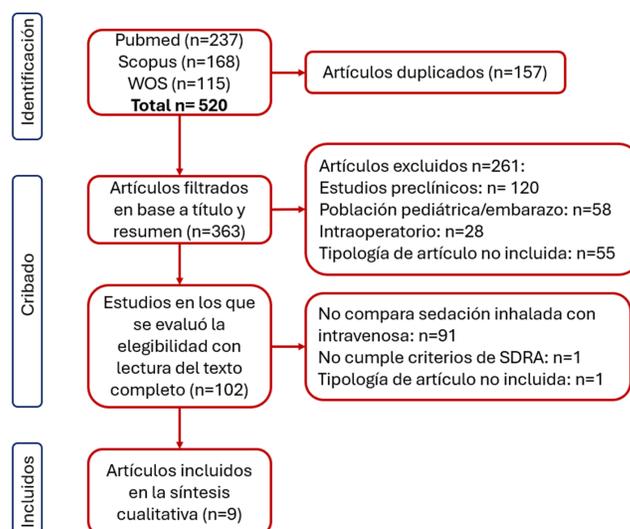


Figura 3. Diagrama de flujo que representa la selección de artículos siguiendo la guía PRISMA (19). SDR: síndrome de distrés respiratorio del adulto, WOS: Web of science

3. Resultados

La búsqueda bibliográfica identificó inicialmente 520 artículos. Tras excluir los duplicados (n=157), se realizó un cribado por título y resumen en el que se excluyeron 261 artículos. Quedó un total de 102 en los que se evaluó la elegibilidad mediante una lectura de texto completo. En el cribado de texto completo se excluyeron otros 93 artículos por no utilizar la sedación intravenosa como comparador, no especificar que los pacientes incluidos cumplieran criterios de SDR o emplear un diseño no incluido en nuestros criterios de selección (Figura 3), y se seleccionaron finalmente los 9 artículos incluidos en la revisión. Sus características se resumen en la Tabla 5.

Los artículos incluidos comprenden un total de 824 pacientes, de los que 371 recibieron sedación inhalatoria. Los grupos de comparación con sedación intravenosa, analizado de forma individual en Jabaudon et al. (11), Consales et al. (22), Gómez-Duque et al. (23), Martínez-Castro et al. (24) y Meiser et al. (1), eran similares según características demográficas, comorbilidad o gravedad. En Grasselli et al. (25) cada paciente funciona como su propio control, ya que todos los pacientes se sometieron a una secuencia de sedación: primero intravenosa (hasta 7 días), seguido de una fase de sedación inhalatoria con isoflurano y finalmente una tercera fase de sedación intravenosa (hasta 7 días). Coupet et al. (26) refieren como diferencia entre grupos que aquellos que recibieron sedación inhalatoria tenían menos probabilidades de haber recibido corticosteroides o fármacos inmunosupresores en los últimos tres meses, las características demográficas y clínicas iniciales fueron

similares. En el estudio de Hanidziar et al. (27) el grupo que recibió sedación inhalatoria tenía una edad significativamente menor (p=0,034).

3.1. Objetivo principal: oxigenación.

Jabaudon et al. (11) encuentran un ritmo de mejoría de la PaFi mayor a las 48h en el grupo tratado con sevoflurano (p=0,040). Consales et al. (22) objetiva una mejoría tanto al día 3 como al 7 de ventilación mecánica en el grupo tratado con sevoflurano que no fue significativa (p=0,060 y p=0,100 respectivamente). Martínez-Castro et al. (24) describen diferencias en la PaFi a favor del sedante inhalado el primer y segundo día de tratamiento pero sólo es significativo en el primero.

Los grupos de Meiser et al. (1) y Coupet et al. (26) estudian otros valores paramétricos como la PaO₂ y PaCO₂, donde también se describen mejorías en el grupo de pacientes tratados con sedantes inhalados versus intravenosos.

3.2. Objetivos secundarios.

Hemodinámica.

En varios estudios (11,28) los requerimientos de drogas vasoactivas fueron mayores para el grupo con sedación inhalatoria, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística en ninguno.

En otros, como en Coupet et al. (26) y Meiser et al. (1), no encontraron diferencias en la necesidad de soporte vasoactivo.

Grasselli et al. (25) en su estudio en pacientes con ECMO describe una presión arterial media ligeramente menor durante la fase de sedación inhalatoria (p<0,001), con una menor necesidad de fármacos vasoactivos en esta fase

asociada a un mayor gasto cardiaco.

Duración de la ventilación mecánica y días sin ventilador.

Seis estudios evaluaron la duración de la VMI (1,11,22–24,26), sin encontrar diferencias entre la sedación inhalatoria y la intravenosa.

Además, según Coupet et al. (26) y Martínez-Castro et al. (24) tampoco difirió el número de días libres de VMI. En Coupet et al. el 66% de los pacientes con sedación inhalatoria (n=71) y el 54% del grupo con sedación intravenosa (n=46) durante el periodo de seguimiento obtuvieron 0 días libres de VMI. En este subgrupo encontraron que haber recibido sedación inhalatoria era un factor de riesgo para este resultado. En un análisis de subgrupos no ajustado la OR fue 2,44 (IC95%: 1,23-4,81; p=0,010) para los que recibieron más de 5 días de sedación inhalatoria

Configuración del ventilador y distensibilidad pulmonar.

Según Coupet et al. (26) en el grupo que recibió sedación inhalatoria la presión meseta inspiratoria dinámica fue mayor el día 2, lo que se asoció con menor distensibilidad pulmonar al día 6. No hubo diferencias entre los grupos en la configuración del ventilador. Por otro lado, Meiser et al. (1), pudieron reducir el incremento de presión (presión inspiratoria máxima - presión positiva al final de la espiración o PEEP) en sujetos sedados con isoflurano significativamente en comparación con propofol/midazolam, mientras que los volúmenes corrientes permanecieron sin cambios, traduciendo mejoría en la distensibilidad pulmonar.

Consales et al. (22) observaron asociación en el aumento de la distensibilidad estática (p=0,020), aunque esta diferencia desapareció a los 7 días (p=0,100). También difirió la PEEP a los 3 (p=0,950) y 7 días (p=0,930) de forma no significativa.

Jabaudon et al. (11) no objetivó diferencias en nivel de PEEP, la presión meseta inspiratoria, la distensibilidad pulmonar estática y la resistencia de las vías respiratorias durante los primeros 2 días de tratamiento. El volumen tidal espirado medio inicial fue similar en ambos grupos y aumentó de manera no significativa en el grupo de sevoflurano en los dos primeros días en comparación con midazolam. Martínez-Castro et al. (24) tampoco encontró diferencias en los ajustes ventilatorios.

Profundidad de Sedación.

Cinco de los nueve artículos incluidos evaluaron la profundidad de la sedación mediante distintas escalas: la escala Richmond Agitation-Sedation Scale y el índice biespectral.

En tres (1,25,28) hubo asociación en la reducción de los valores de dichas escalas cuando se recibieron sedantes inhalados. Meiser et al. (1) además describe que a pesar

de conseguir una sedación más profunda con isoflurano, todos los pacientes mantenían el reflejo tusígeno y el 90% mantenía la respiración espontánea, en comparación con el 15% en el grupo intravenoso (p<0,001).

Para Grasselli et al. (25) existe asociación en las diferencias de los valores del índice biespectral (p<0,001) y no relevancia clínica.

Por otro lado, los otros dos estudios (11,22) no encontraron asociación en su análisis de datos.

Requerimientos de opioides y bloqueantes neuromusculares.

Todos los artículos que evaluaron el requerimiento de opioides (1,23,25,28) observaron un descenso de las dosis utilizadas cuando se empleaba la sedación inhalatoria, salvo Hanidziar et al. (27) que no encontraron asociación. Gómez-Duque et al. (23) objetivaron que la sedación inhalatoria era un factor protector para necesitar dosis altas de fentanilo con RR=0,5 (IC 95%: 0,4-0,8; p=0,045) y para la necesidad de bloqueante neuromuscular con RR=0,3 (IC del 95%: 0,20 a 0,45; p<0,001). Kermad et al. (28) también observaron menor necesidad de relajación neuromuscular durante la sedación con isoflurano. Coupet et al. (26) no encontró diferencias en la duración total del bloqueo neuromuscular entre ambos grupos (p=0,19).

Delirium.

Gómez-Duque et al. (23) evaluaron el RR para la presencia de delirium mediante la escala CAM-UCI, obteniendo un valor de 0,80 (IC del 95%: 0,61 a 1,15; p=0,800).

Estancia hospitalaria y en UCI.

Jabaudon et al. (11), Martínez-Castro et al. (24) y Gómez-Duque et al. (23) no encontraron asociación en la duración total de estancia en UCI. Por otro lado, Meisner et al. (1) tampoco encontró diferencias en la duración de la estancia hospitalaria.

En el estudio de Coupet et al. (26), la sedación inhalatoria fue un factor de riesgo para tener cero días libres de UCI con OR no ajustada 2,41 (IC 95%, 1,35–4,57; p=0,010) y cero días libres de estancia hospitalaria con OR no ajustada 3,10 (IC 95%, 1,36–7,10; p=0,010).

Mortalidad.

Martínez-Castro et al. (24) encontraron que, en promedio, los pacientes tratados con sevoflurano sobrevivieron 1,66 días más que los tratados con propofol de forma no significativa al día 30. Además, observaron un efecto dependiente del tiempo, ya que al inicio del estudio el riesgo de mortalidad era mayor en el grupo tratado con sevoflurano, pero este riesgo disminuye hasta convertirse en factor protector en el periodo siguiente. Este efecto del tratamiento sobre la mortalidad no dependía de los cambios en la PaFi. Consales et al. (22) demostró asociación (p=0,020) en la tasa de mortalidad en la UCI a favor del sevoflurano.

Por otro lado, Meiser et al. (1), Jabaudon et al. (11) y Coupet et al. (26) no hallaron asociación durante el periodo de seguimiento entre los dos grupos y la mortalidad.

Incidencia de efectos adversos.

Coupet et al. (26), Jabaudon et al. (11) y Consales

et al. (22) no encontraron efectos adversos importantes ni complicaciones atribuibles a la sedación inhalatoria. Martínez-Castro et al. (24) describen un valor de pH menor ($p=0,010$) y PaCO₂ mayor ($p=0,210$) en el grupo tratado con sevoflurano el día 2.

4. Discusión

Hasta donde conocen los autores esta es la primera revisión sistemática que estudia la sedación inhalatoria en pacientes con SDRA. Según los resultados encontrados el uso de sedación inhalatoria podría conseguir una mejoría más rápida de la PaFi en comparación con los fármacos intravenosos.

Todos los artículos incluidos en la revisión que la miden (1,14,22,24,26) refieren valores de PaFi mayores, aunque estas diferencias no en todos son significativas, de modo que no existe evidencia suficientemente sólida para demostrar esta afirmación. Con los datos disponibles no es posible conocer las implicaciones de esta mejoría más temprana o si ésta se relaciona con otras variables como menores secuelas a largo plazo (algo que no se estudia en los artículos incluidos en esta revisión) o incluso la mortalidad. Otros autores (29,30) sugieren también esta mejoría de la PaFi con sedación inhalatoria. Estos hallazgos van en sintonía con la disminución de la lesión pulmonar demostrada en estudios preclínicos (3,4,10,16), lo que explicaría también el aumento de distensibilidad pulmonar encontrado en Consales et al. (22) y Meiser et al. (1). Jabaudon et al. (11) comprobó un descenso significativo en los niveles de citoquinas proinflamatorias tanto plasmáticas como alveolares al segundo día de tratamiento con sevoflurano, lo que apoya esta hipótesis.

Según Jabaudon et al. (11) y Kermad et al. (28) el uso de sedación inhalatoria se asoció de forma no significativa con mayor necesidad de drogas vasoactivas. Grasselli et al. (25), en cambio, describen un descenso de sus requerimientos, y el resto de los estudios no encuentran diferencias. Esto podría significar que no altera la hemodinámica del paciente y es una opción segura en el paciente crítico.

Los seis estudios que evalúan la duración de la VMI no encuentran asociación (1,11,22–24,26). Sin embargo, Landoni et al. (17) realizaron un metaanálisis donde se concluye que los anestésicos volátiles disminuyen el tiempo hasta la extubación y Meiser et al. (8) objetivaron en su ensayo clínico que el isoflurano consigue un tiempo de despertar más corto que el propofol. Esto se puede explicar con su farmacocinética, dado que no se acumulan y se eliminan rápidamente por vía respiratoria (7). Se ha demostrado que la fracción espirada, algo fácilmente monitorizable, es un buen indicador de su concentración

en el órgano diana (17). Los fármacos intravenosos suelen eliminarse por metabolismo hepático (13), algo que puede estar alterado en los pacientes críticos (8) y, por tanto, puede aumentar los tiempos de despertar. Esto implica que el tiempo hasta la extubación se alargue, lo que podría aumentar el tiempo de VMI.

Los hallazgos obtenidos en esta revisión coinciden en que se consiguen niveles de sedación más profundos (1,25,28) a la vez que ahorran dosis de opioides y bloqueantes neuromusculares (1,23,25,27,28). Esto es especialmente relevante en el SDRA para asegurar la sincronía con el ventilador y la tolerancia a la posición en decúbito prono y a la ECMO. Esta afirmación también la apoya una revisión sistemática en pacientes COVID-19 tratados con isoflurano (14). Además, Meiser et al. (1) describe que, a pesar de esta sedación profunda, se mantienen reflejos protectores como el tusígeno y la respiración espontánea (8).

Otros efectos beneficiosos descritos en la bibliografía son una posible recuperación cognitiva y de las puntuaciones de memoria tras la sedación (17), además de la prevención del delirium (7,14). En esta línea, los resultados de esta revisión no permiten extraer conclusiones ya que sólo un estudio (23) evalúa su efecto en el delirium.

La principal limitación de este estudio es la poca cantidad de artículos hallados que, además, no evalúan los mismos resultados. Además, sólo dos son ensayos clínicos (con pequeño tamaño muestral y abiertos), el resto son estudios observacionales con menor nivel de evidencia. Tal vez se podría mejorar la ecuación de búsqueda de forma que sea más sensible. Tampoco se incluyen artículos no publicados y no se evalúa el sesgo de publicación.

Por último, los autores de esta revisión cuentan con poca experiencia clínica, ya que uno es un estudiante de quinto curso de medicina y el resto residentes de primer año de medicina intensiva, y esta es la primera revisión sistemática que realizan. No obstante, esta es la primera revisión sobre el uso de sedación inhalatoria en UCI centrada en pacientes con SDRA. La evidencia todavía no es suficiente y se necesitan ensayos clínicos de mayor tamaño muestral y seguimiento, con mejores diseños, para poder realizar un futuro metaanálisis que permita demostrar los beneficios de la sedación inhalatoria en el SDRA, y desarrollar guías de práctica clínica para la sedación de estos pacientes en UCI.

5. Conclusiones

Existe un consenso mayoritario en la literatura revisada en que la sedación inhalatoria produce una mejoría más rápida de la PaFi en pacientes con SDRA. Además, la evidencia encontrada sugiere que la sedación inhalatoria consigue niveles más profundos de sedación y permite disminuir el uso de opioides y otros fármacos sedantes, disminuyendo la polifarmacia. Sin embargo, son necesarios más ensayos clínicos para confirmar estos potenciales beneficios en el SDRA.

Declaraciones

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Meiser A, Groesdonk HV, Bonnekesel S, Volk T, Bomberg H. Inhalation Sedation in Subjects With ARDS Undergoing Continuous Lateral Rotational Therapy. *Respir Care*. 2018;63(4):441-7.
2. SFerguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573-82.
3. Ngamsri KC, Fuhr A, Schindler K, Simelitidis M, Hagen M, Zhang Y, et al. Sevoflurane Dampens Acute Pulmonary Inflammation via the Adenosine Receptor A2B and Heme Oxygenase-1. *Cells*. 2022;11(7):1094.
4. Zhai R, Lenga Ma Bonda W, Leclair C, Saint-Béat C, Theilliere C, Belville C, et al. Effects of sevoflurane on lung epithelial permeability in experimental models of acute respiratory distress syndrome. *J Transl Med*. 2023;21(1):397.
5. Estensoro E, Gonzalez I, Plotnikow GA. Síndrome de distrés respiratorio agudo en la pos-pandemia: una nueva definición global con extensión a regiones de menos recursos. *Med Intensiva* [Internet]. [citado 2 de abril de 2024]; Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es-sindrome-distres-respiratorio-agud-opos-pandemia-avance-S0210569124000603?referer=buscador>
6. SGrasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023;49(7):727-59.
7. García-Montoto F, Paz-Martín D, Pestaña D, Soro M, Marcos-Vidal JM, Badenes R, et al. Guía de sedación inhalada

en la UCI. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2024;71(2):90-111.

8. Meiser A, Volk T, Wallenborn J, Guenther U, Becher T, Bracht H, et al. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1231-40.
9. Hurtado Oliver B, Giménez-Esparza Vich C, Alcántara Carmona S, Rodríguez Ruiz S. Algoritmos de actuación en analgesedación y delirium. *Semicyuc*; 2022.
10. Ferrando C, Aguilar G, Piqueras L, Soro M, Moreno J, Belda FJ. Sevoflurane, but not propofol, reduces the lung inflammatory response and improves oxygenation in an acute respiratory distress syndrome model: a randomised laboratory study. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(8):455-63.
11. Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, Chabanne R, Faure JS, Roszyk L, et al. Sevoflurane for Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Randomized Controlled Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):792-800.
12. O'Gara B, Talmor D. Lung protective properties of the volatile anesthetics. *Intensive Care Med*. 2016;42(9):1487-9.
13. Cárdenas-Cruz A, Roca-Guiseris J. Tratado de medicina intensiva. 2a edición. España: Elsevier; 2022.
14. Landoni G, Belloni O, Russo G, Bonaccorso A, Carà G, Jabaudon M. Inhaled Sedation for Invasively Ventilated COVID-19 Patients: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(9):2500.
15. Kim HY, Lee JE, Kim HY, Kim J. Volatile sedation in the intensive care unit. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49):e8976.
16. Englert JA, Macias AA, Amador-Munoz D, Vera MP, Isabelle C, Guan J, et al. Isoflurane ameliorates acute lung injury by preserving epithelial tight junction integrity. *Anesthesiology*. 2015;123(2):377-88.
17. Landoni G, Pasin L, Cabrini L, Scandroglio AM, Redaelli MB, Votta CD, et al. Volatile Agents in Medical and Surgical Intensive Care Units: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(4):1005-14.
18. Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS clinical practice guideline 2021. *Respir Investig*. 2022;60(4):446-95.
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2021;74(9):790-9.
20. ProQuest RefWorks [Internet]. [citado 5 de abril de 2024]. Disponible en: <https://refworks.proquest.com>

21. Rayyan – Intelligent Systematic Review - Rayyan [Internet]. 2021 [citado 8 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.rayyan.ai/>
22. Consales G, Cappellini I, Freschi B, Campiglia L, Parise M, Zamidei L. Sevoflurane sedation in COVID-19 acute respiratory distress syndrome: an observational study with a propensity score matching model. *Front Med.* 2023;10:1267691.
23. Gómez Duque M, Medina R, Enciso C, Beltran E, Hernandez K, Molano Franco D, et al. Usefulness of Inhaled Sedation in Patients With Severe ARDS Due to COVID-19. *Respir Care.* 2023;68(3):293-9.
24. Martínez-Castro S, Monleón B, Puig J, Ferrer Gomez C, Quesada M, Pestaña D, et al. Sedation with Sevoflurane versus Propofol in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: Results from a Randomized Clinical Trial. *J Pers Med.* 2023;13(6):925.
25. Grasselli G, Giani M, Scaravilli V, Fumagalli B, Mariani C, Redaelli S, et al. Volatile Sedation for Acute Respiratory Distress Syndrome Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation and Ultrprotective Ventilation. *Crit Care Explor.* 2021;3(1):e0310.
26. Coupet R, Schläpfer M, Neff TA, Boucher P, Bailly P, Bellgardt M, et al. Inhaled Sedation in Patients with COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: An International Retrospective Study. *J Clin Med.* 2022;12(1):12.
27. Hanidziar D, Baldyga K, Ji CS, Lu J, Zheng H, Wiener-Kronish J, et al. Standard Sedation and Sedation With Isoflurane in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor.* 2021;3(3):e0370.
28. Kermad A, Speltz J, Danziger G, Mertke T, Bals R, Volk T, et al. Comparison of isoflurane and propofol sedation in critically ill COVID-19 patients—a retrospective chart review. *J Anesth.* 2021;35(5):625-32.
29. Flinspach AN, Zacharowski K, Ioanna D, Adam EH. Volatile Isoflurane in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients—A Case Series and Systematic Review. *Crit Care Explor.* 2020;2(10):e0256.
30. Becher T, Meiser A, Guenther U, Bellgardt M, Wallenborn J, Kogelmann K, et al. Isoflurane vs. propofol for sedation in invasively ventilated patients with acute hypoxemic respiratory failure: an a priori hypothesis substudy of a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care.* 2022;12:116.
31. Meiser A, Bellgardt M, Belda J, Röhm K, Laubenthal H, Sirtl C. Technical Performance and Reflection Capacity of the Anaesthetic Conserving Device—A Bench Study with Isoflurane and Sevoflurane. *J Clin Monit Comput.* 2009;23(1):11-9.
32. Martínez-Girón, Luis. Manual ilustrado de Histología Humana. 1ª edición. Autoedición: Almería; 2023.

Artículo	País	Diseño	Participantes	Causa SDRA	Grupo IV	Grupo inhalado	TS	Resultados	Calidad
Grasselli et al. (25)	Italia	Cohorte retrospectiva monocéntrica	Pacientes con SDRA con apoyo ECMO y ventilación ultraprotectora (n=74)	Neumonía viral o bacteriana, enfermedad autoinmune, trauma, desconocida	1° IV (PPF, MDZ) 2° Isoflurano 3° IV (PPF, MDZ)		-	2, 3, 4	8/9
Coupet et al. (26)	Francia, Alemania, España, Suiza y EEUU	Cohorte retrospectiva multicéntrica	SDRA (n=196)	COVID-19	PPF, MDZ, otro (n=85)	SEV, ISO (n=111)	28 días	1, 5, 6, 8, 9, 13, 14	7/9
Gómez Duque et al. (23)	Colombia	Cohorte retrospectiva monocéntrica	SDRA (n=283)	COVID-19	PPF, MDZ (n=230)	SEV, ISO (n=53)	-	3, 4, 5, 7, 9, 10	8/9
Hanidziar et al. (27)	EEUU	Cohorte retrospectiva monocéntrica	SDRA (n=35)	COVID-19	PPF, MDZ, ketamina, dexdor (n=17)	ISO (n=18)	-	3, 4, 5, 8	8/9
Jabaudon et al. (11)	Francia	EC aleatorizado, paralelo, abierto, monocéntrico	SDRA (n=50)	Neumonía, causas extra-pulmonares	MDZ (n=25)	SEV (n=25)	30 días	1, 2, 5, 7, 8, 12, 14	3/5
Kermad et al. (28)	Alemania	Cohorte retrospectiva monocéntrica	SDRA (n=20)	COVID-19	PPF (n=18)	ISO (n=8)	-	2, 3, 4, 5, 9, 12, 13	8/9
Consaes et al. (22)	Italia	Cohorte retrospectiva monocéntrica	SDRA (n=112)	COVID-19	PPF, MDZ (n=56)	SEV (n=56)	7 días	1, 3, 5, 7, 8, 14	9/9
Martínez-Castro et al. (24)	España	EC aleatorizado, paralelo, abierto, multicéntrico	SDRA (n=17)	COVID-19	PPF (n=10)	SEV (n=7)	30 días	1, 3, 5, 7, 8, 14	3/5
Meiser et al. (1)	Alemania	Cohorte retrospectiva monocéntrica	SDRA + CI maniobra de prono (tratados con TRLC) en UCI posquirúrgica (n=38)	Neumonía y sepsis	PPF, MDZ (n=19)	ISO (n=19)	24h	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	8/9

Tabla 5: Resumen de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

Resultados: 1 parámetros respiratorios (PaFi, pH, paCO₂), 2 parámetros hemodinámicos, 3 profundidad de sedación, 4 necesidad de opioides, 5 duración de la ventilación mecánica, 6 días sin ventilador, 7 duración de la estancia en UCI, 8 mortalidad, 9 duración del bloqueo neuromuscular, 10 delirio, 11 mantenimiento de la respiración espontánea, 12 necesidad de ECMO, 13 configuración del ventilador, 14 reacciones adversas o complicaciones de la sedación inhalada. Calidad evaluada mediante la escala Jadad para los ensayos clínicos y la escala Newcastle-Ottawa para los observacionales. CI: contraindicada, dexdor: dexmedetomidina, EC: ensayo clínico, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, EEUU: Estados Unidos, ISO: isoflurano, IV: intravenoso, MDZ: midazolam, PPF: propofol, SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto, SEV: sevoflurano, TRLC: terapia de rotación lateral continua, TS: tiempo de seguimiento, UCI: unidad de cuidados intensivos.