

Uso de halogenados en el paciente (neuro) crítico... un “viejo nuevo conocido”
Use of halogenated compounds in the (neuro) critical patient... a “old new acquaintance”
Uso de halogenados no paciente (neuro) crítico... um “velho novo conhecido”

Danilo Fischer^a

Autor para correspondencia: Danilo Fischer, Médico Jefe de la Unidad de Pacientes Críticos, Clínica Universidad de los Andes, Avenida Plaza 2501, Las Condes, Santiago de Chile. CP 7620157, e-mail: danilofischer@hotmail.com, Teléfono: +56(9)79683237

^aMedico Jefe de la Unidad de Pacientes Criticos Santiago de Chile. Coordinador de la Comisin de Neurointensivismo de la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva.

Resumen

La sedación inhalatoria con Isoflurano y Sevoflurano, a través de dispositivos adaptados a los ventiladores mecánicos convencionales (AnaConDa® y Mirus®) es una alternativa segura a los fármacos endovenosos. Estos agentes tienen características farmacocinéticas y farmacodinámicas únicas, que los diferencian claramente de los clásicamente utilizados, ya que actúan por varios mecanismos y a diferentes niveles, con múltiples efectos, no producen metabolitos activos y su inicio y fin de acción es prácticamente inmediato. Si bien la experiencia en cuidados intensivos es relativamente nueva, en los últimos años y, en parte, producto de la pandemia, se ha desarrollado y difundido su uso en este ámbito. Se analizarán sus cualidades, indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y potenciales usos, así como la forma de monitorizar su efecto a través del electroencefalograma procesado (EEGp). Palabras clave: Sedantes inhalatorios, AnaConDa®, Mirus®, Espectrograma, Electroencefalograma procesado.

Keywords: Inhalation sedatives, AnaConDa®, Mirus®, Spectrogram, Processed electroencephalogram.

Abstract

Inhalation sedation with Isoflurane and Sevoflurane, through devices adapted to conventional mechanical ventilators (AnaConDa® and Mirus®) is a safe alternative to intravenous drugs. These agents have unique pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, which clearly differentiate them from those classically used, since they act by several mechanisms and at different levels, with multiple effects, they do not produce active metabolites and their onset and end of action is practically immediate. Although the experience in intensive care is relatively new, in recent years and, in part, as a result of the pandemic, its use in this area has been developed and spread. Its qualities, indications, contraindications, adverse effects and potential uses will be analyzed, as well as how to monitor its effect through the processed electroencephalogram (pEEG).

Resumo

A sedação inalatória com Isoflurano e Sevoflurano, por meio de dispositivos adaptados aos ventiladores mecânicos convencionais (AnaConDa® e Mirus®), é uma alternativa segura aos medicamentos endovenosos. Esses agentes possuem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas únicas, que os diferenciam claramente dos tradicionalmente utilizados, pois atuam por vários mecanismos e em diferentes níveis, com múltiplos efeitos, não produzem metabólitos ativos e seu início e término de ação são praticamente imediatos. Embora a experiência em unidades de terapia intensiva seja relativamente recente, nos últimos anos e, em parte, devido à pandemia, seu uso nesse contexto foi desenvolvido e difundido. Serão analisadas

suas qualidades, indicações, contraindicações, efeitos adversos e potenciais usos, assim como a forma de monitorar seu efeito por meio do eletroencefalograma processado (EEGp). Palavras-chave: Sedativos inalatórios, AnaConDa®, Mirus®, Espectrograma, Eletroencefalograma processado.

1. Introducción

Estimados lectores, Producto de la pandemia, en muchas unidades de cuidados intensivos tuvimos una interacción más fluida con los colegas anestesiistas, siendo su colaboración fundamental para afrontar la emergencia sanitaria y la presión asistencial a la que todos nos vimos sometidos; a ello se suma la falta de stock de sedantes o las reacciones adversas a los utilizados, lo que nos obligó a buscar nuevas alternativas.

En este contexto, muchos de nosotros tuvimos otro enfoque de la sedación y su monitorización en el paciente crítico, totalmente nueva y novedosa para quienes no venimos de dicha especialidad; destaco “nueva y novedosa” para los intensivistas, ya que los agentes halogenados se usan desde hace más de 100 años y los sistemas adaptados a los ventiladores mecánicos de UCI desde principios de la década del 2000.

Así, haremos una breve reseña, en primer lugar, del uso de agentes inhalatorios y luego, a la forma de evaluar de manera “objetiva” y fisiológica su efecto sobre la corteza cerebral producto de la experiencia obtenida en nuestra unidad en los últimos años. Dado que la literatura respecto al uso de estos sedantes en los pacientes neurológicos es escasa, contradictoria,

con muy pocos estudios realizados en pacientes con patología neurocrítica (la mayoría en cirugías no neurológicas) y citando “referencias de referencias de referencias” es que al final de este artículo mencionaremos las conclusiones de lo poco que se ha estudiado el tema.

2. Agentes halogenados en la UCI y particularmente en el paciente neurocrítico

Haciendo un poco de historia, el primer registro de uso de sedantes inhalatorios data del año 1846 en el Hospital General de Massachussets por el Dr. William Morton y desde entonces han formado parte del arsenal terapéutico básico de los servicios de anestesia. Sin embargo, no fue hasta inicio de la década del 2000 [Enlund et al. (2002); Sackey et al. (2004); Meiser and Laubenthal (2005)] en que se difundió su aplicación en el paciente crítico utilizando respiradores mecánicos convencionales y no de máquinas de anestesia.

2.0.1. ¿Qué son los agentes halogenados?

Son vapores volátiles, ya que, si bien están en estado líquido, a temperatura y presión estándar tienden a evaporarse y, desde el punto de vista de su estructura, contienen Flúor y/o Cloro.

En el presente artículo nos referiremos a los que más experiencia tenemos: Isoflurano y Sevoflurano.

2.1. ¿Cómo y dónde actúan?

2.1.1. Farmacodinamia:

Son altamente liposolubles, por lo cual penetran fácilmente al sistema nervioso central, con un rápido inicio y fin de su acción (1 a 2 minutos y 4 a 7, respectivamente). Su efecto se ejerce a diferentes niveles [Penna and Gutiérrez (2017); Hernández-Tejedor et al.; Doyno and White (2021); Hudson et al. (2019)] (Figura 1):

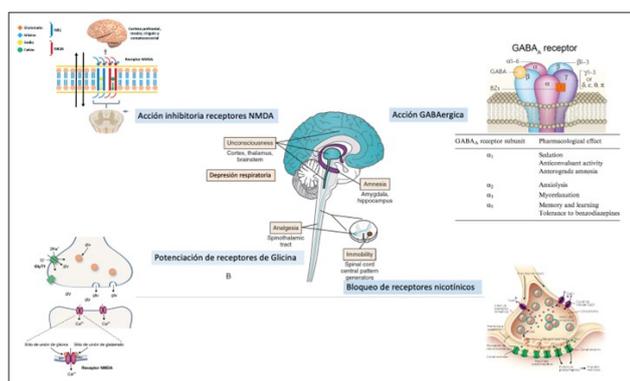


Figura 1: Sitio de acción de los sedantes halogenados.

- Agonistas GABA_A (en diferentes subunidades que las benzodiazepinas); efecto dosis dependiente:

- Hipnosis
- Sedación
- Amnesia

- Depresión respiratoria
- Relajación muscular
- Efectos anticonvulsivantes

- Antagonistas de los receptores de Glutamato (NMDA):

- Sedación
- Analgesia
- Efectos anticonvulsivantes

- Agonistas de los receptores de Glicina a nivel medular:

- Analgesia

- Antagonistas de los receptores nicotínicos a nivel de la placa motora:

- Inmovilidad

2.2. Efectos no deseados

En menor o mayor grado y dependiendo de su dosis, todos pueden producir depresión miocárdica, descenso de la resistencia vascular sistémica y de la precarga, efectos que pueden tener graves consecuencias en los pacientes críticos e inestables.

Es por ello que, para evitar estas complicaciones, debemos monitorizar de manera sistemática con Electroencefalograma procesado (EEGp) la acción de los halogenados sobre su principal efector: el cerebro. Finalmente, otro efecto adverso de su uso es la relajación del músculo liso, lo cual puede ser beneficioso en caso de broncoespasmo severo o nocivo en caso de provocar íleo, vómitos o retención urinaria.

- En resumen, ¿cuáles son sus efectos?:

- Sedantes
- Analgésicos (permite “ahorro” de opioides y, por lo tanto, disminuir sus efectos adversos)
- Provocan inmovilidad (permite “ahorro” de bloqueantes neuromusculares)
- Dependiendo de la dosis, llevan a la depresión respiratoria (y con ello mejor adaptación a la ventilación mecánica)
- Pueden generar compromiso hemodinámico (dosis y fármaco dependiente)
- Tienen rápido inicio y fin de acción
- No generan taquifilaxis ni dependencia

El hecho que actúen en diferentes subunidades de los receptores GABA_A que las benzodiazepinas es de suma importancia, ya que, en caso de producirse tolerancia a estos fármacos, pueden ser una alternativa válida y útil para resolver esta situación.

En cuanto a sus efectos sobre la hemodinamia cerebral, tienen acción vasodilatadora, lo que puede generar aumento de la presión intracraneana (PIC), dependiendo de la dosis y no tendrían impacto en la autorregulación.

Finalmente, como más adelante se verá, de manera más teórica que demostrada, se plantea que pueden tener efectos neuroprotectores por su efecto anti NMDA (al disminuir la “Despolarización cortical propagada”) y aumentar la disponibilidad cerebral de oxígeno, por su efecto vasodilatador (hecho que, según algunos autores, puede ser nocivo), sumado a la disminución del consumo de oxígeno cerebral.

2.3. Farmacocinética

Tienen mínima metabolización hepática (Isoflurano 5 %, Sevoflurano 0.2 %), no generan metabolitos activos y no se acumulan, por lo que no son afectados por la función hepática y/o renal.

Se absorben y eliminan en el pulmón, de manera directamente proporcional a la ventilación alveolar y su efecto dependerá del volumen minuto, del estado del parénquima pulmonar y del gasto cardíaco (en este último caso, de manera variable) [Jerath et al. (2016)].

2.4. ¿Cómo se administran?

Como se mencionó al inicio de este texto, desde hace casi 20 años se cuenta con dispositivos que permiten administrarlos, al incorporarse al circuito del respirador convencional, pudiendo prescindir de una máquina de anestesia.

En el mercado hay disponibles dos sistemas, el Anesthesia Conserving Device (AnaConDa®), actualmente Sedaconda®; Sedana Medical, Uppsala, Suecia) y el MIRUS system® (Pall Medical, Dreieich, Alemania), aunque debemos aclarar que en EEUU no está aprobado el uso de ninguno de los dos, siendo la mayoría de la literatura de origen europea y canadiense; en base a nuestra experiencia y a la cantidad de publicaciones existentes, nos referiremos al AnaConDa®

Este dispositivo consiste en un filtro de habitualmente 50 cc que se conecta intercalado en la pieza en “Y” del respirador, el cual recibe el agente a través de un infusor continuo, siendo reinhalado en más del 80 %, lo cual permite ahorrar el vapor; a su vez el producto exhalado es mínimo y es recolectado en un filtro de carbón conectado a la salida exhalatoria del respirador (Figura 2, 3 y 4).

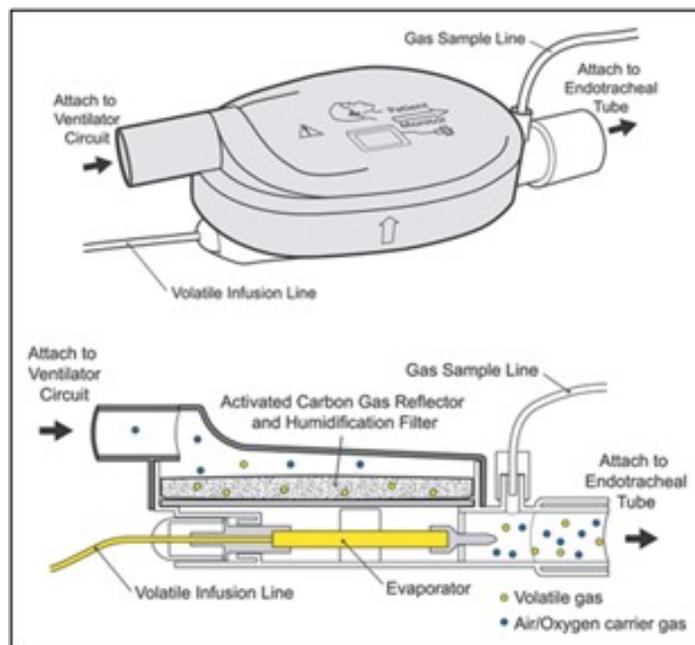


Figura 2: Sistema AnaConDa®
Laferriere-Langlois P, d'ARAGON F, Manzanares W. Halogenated volatile anesthetics in the intensive care unit: current knowledge on an upcoming practice. *Minerva Anesthesiol.* 2017 Jul;83(7):737-748. doi: 10.23736/S0375-9393.17.11735-9. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28275227.

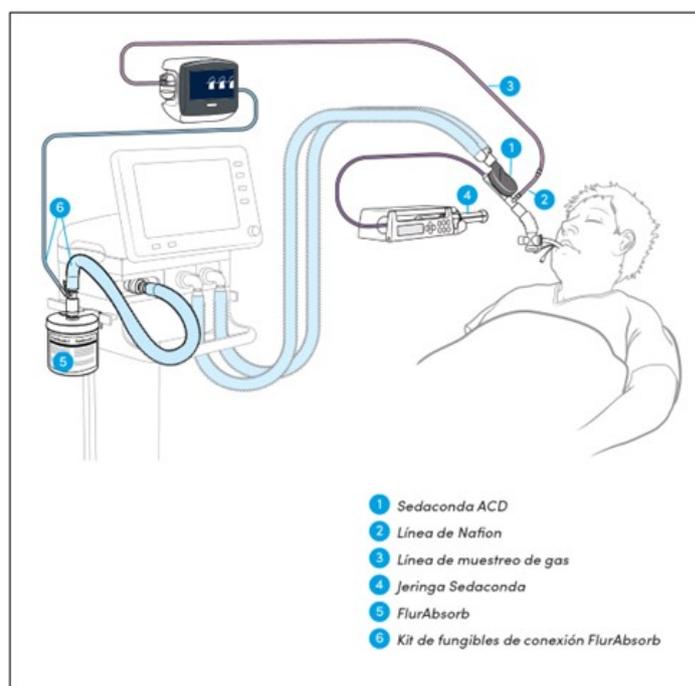


Figura 3: Circuito completo del Sistema AnaConDa®
Sedaconda®ACD, Anaesthetic conserving device. Guía de usuario. Sedana Medical. https://sedanamedical.com/media/x2gi3wtm/sed0012_userguide_a5_es_2108-final.pdf



Figura 4: Componentes de circuito del Sistema AnaConDa®

Debemos aclarar que este dispositivo puede aumentar el espacio muerto, por lo que el fabricante recomienda utilizarlo siempre con un volumen corriente mayor de 200 cc; este aspecto es fundamental a tener en cuenta en los casos que el paciente presente una acidosis respiratoria grave y sea difícil el manejo de la pCO_2 .

Además, no pueden utilizarse con sistemas de humidificación activa, por lo cual una gran carga secretoria podría ser considerada una contraindicación para su uso [Hernández-Tejedor et al.].

En cuanto a la duración de la terapia, se recomienda 5 días para el Sevoflurano y no hay un límite establecido para el Isoflurano.

2.5. Seguridad ambiental

El sistema contiene, conectado a la salida exhalatoria del respirador, un receptáculo con carbón como “scavenger” de las trazas del agente eliminado, para disminuir la cantidad eliminada al ambiente.

Se ha estudiado la polución ambiental con su uso y se ha encontrado una concentración de partículas < 1.5 ppm, lo cual es menor al margen de seguridad recomendado en varios países (2 a 50 ppm) y, para minimizar la exposición, se recomienda que las habitaciones deben estar equipadas con equipos de aire que permitan, al menos, 6 recambios/hora [Jabaudon et al. (2022); Herzog-Niescery et al. (2017); Sackey et al. (2005)].

De acuerdo a lo anterior, dichos dispositivos deberían utilizarse, preferentemente, en unidades con cubículos individuales, aislados y no en “salas comunes”.

2.6. ¿Cómo se dosifican?

2.6.1. Concepto de Concentración Alveolar Mínima (CAM)

Es el valor de concentración alveolar mínima necesaria de un agente para abolir la respuesta motora al estímulo quirúrgico en el 50 % de los sujetos. Por lo tanto, evalúa una respuesta y efecto a nivel medular, no a nivel de la corteza cerebral, siendo en muchos casos la dosis sedante menor que la necesaria para lograr inmovilidad.

Compara la potencia entre los vapores, siendo su valor inversamente proporcional a la misma, teniendo cada uno de ellos un valor particular y pudiendo ser afectado por varias condiciones

del paciente (edad, consumo previo de alcohol, hipertiroidismo, gestación, etc) Bertram-Ralph and Amare (2022).

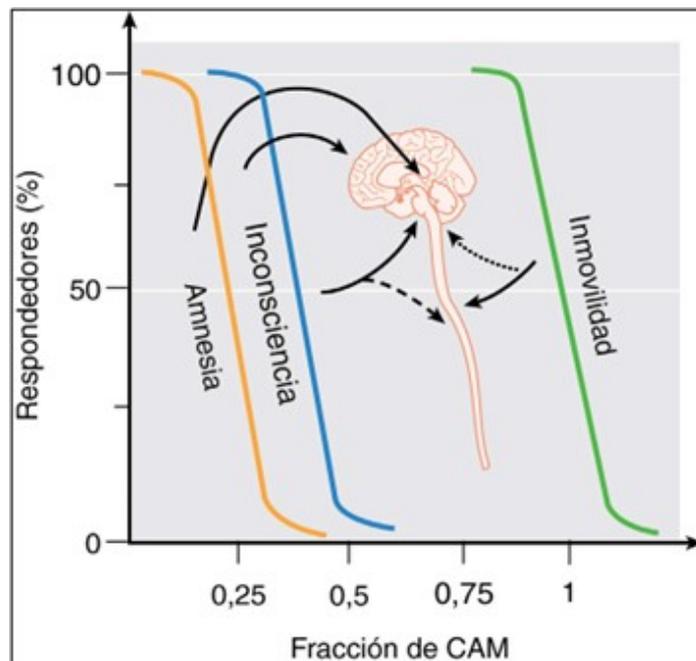


Figura 5: Acción del sedante según la CAM administrada. Pardo, JM. Miller's Basics of Anesthesia. 8th Edition. 2023, Elsevier. ISBN: 978-0-323796774

2.6.2. Concentración espirada del agente (Fet %) [Bertram-Ralph and Amare (2022)]

Es el porcentaje del sedante medido con el analizador de gases al final de la espiración.

Cuando se alcanza el equilibrio de la concentración del agente en sangre, cerebro y pulmón, esta es una medida de su concentración cerebral en tiempo real; también su valor diferente para cada vapor.

Evalúa hipnosis, pero además inmovilidad, analgesia y nocicepción.

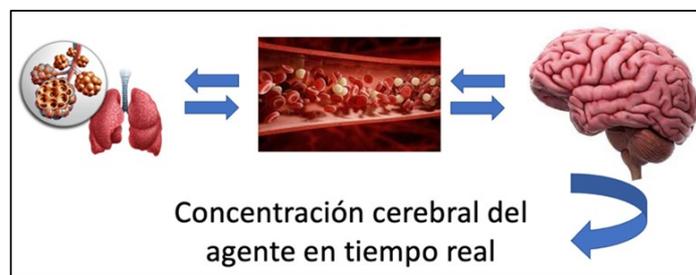


Figura 6: Base fisiológica de la fracción espirada del vapor (Fet %)

Entonces, si bien hay tablas para programar la infusión en base a los valores de la MAC y el Fet %, nosotros consideramos que estos valores son poco precisos y recomendamos ajustarla de acuerdo al monitoreo continuo con EEGp.

Agente	Velocidad de infusión	Valores de Fet
Isoflurano	2-7 ml/hr	0.2-0.7%
Sevoflurano	4-10 ml/hr	0.5-1.4%

Tabla 1

3. Fundamentos del monitoreo EEG de la sedación

El objetivo de la sedación es alterar el normal funcionamiento del cerebro.

¿Entonces, por qué no monitorizar su acción sobre su órgano blanco?, ¿no es un “doble estándar” regular los vasoactivos con la presión arterial, los diuréticos con el volumen urinario o controlar la frecuencia y ritmo cardíaco con electrocardiograma, pero no evaluar el efecto de los fármacos a nivel del cerebro? [Li et al. (2020); Rasulo et al. (2023)].

¿Por qué administrar, por ejemplo, Propofol, a “tasa fija” o agentes inhalados a determinada CAM o Fet % y no ajustarlos de acuerdo con su efecto sobre la actividad eléctrica cerebral?

Se podrá decir “hasta ahora nos ha ido bien con la forma que tenemos de hacer las cosas”, pero el cambio de esta conducta mecanicista está planteado y consensado por varios autores, tiene impacto tangible sobre la mortalidad, incidencia de alteraciones cognitivas, días de ventilación mecánica, de UCI y los costos asistenciales (tema de especial relevancia en estos difíciles tiempos).

3.0.1. Principios del monitoreo con electroencefalograma procesado y espectrograma (EEGp)

La técnica que utilizamos consiste en un sensor bifrontal con cuatro canales de EEG convencional (FP1, FP2, F7 y F8) con una amplitud del registro entre 5-30 $\mu\text{V}/\text{mm}$ (Figura 7 y 8).

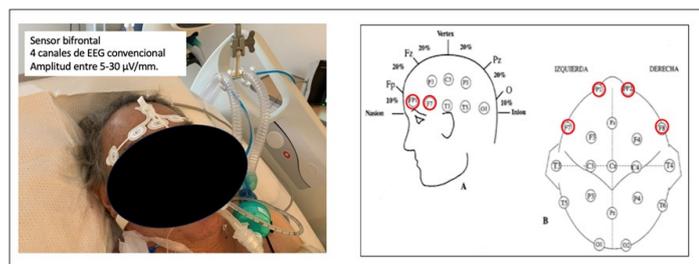


Figura 7: Sistema de monitorización mediante EEGp. Foto propiedad el autor con autorización escrita del paciente

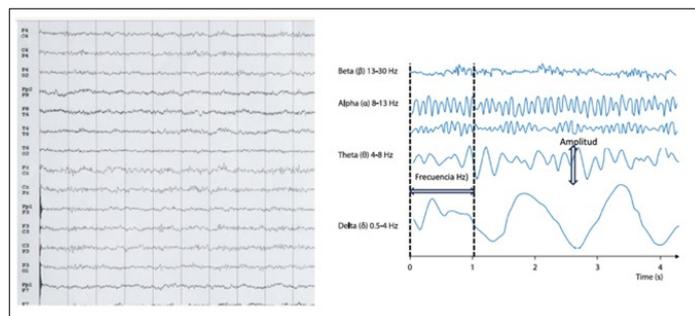


Figura 8: EEG “crudo” a la derecha y su “descomposición” en diferentes ondas.

Debemos aclarar que NO sustituye el EEG de 32 canales para evaluar actividad irritativa, ya que solo evalúa el lóbulo frontal.

Tras la obtención de las ondas de EEG con electrodos de superficie, se descompone y procesa en un espectro que lo grafica en una escala de colores (espectrograma): frecuencia (Hertz), amplitud (microvoltios) y potencia de las ondas en el tiempo (Decibeles) [Rasulo et al. (2023); López-Castruita et al. (2017)].

Así, las frecuencias con mayor potencia se verán con colores más “cálidos” (amarillo o rojo) y las de menor potencia en colores más “fríos” (azul, verde o celeste). (Figura 9).

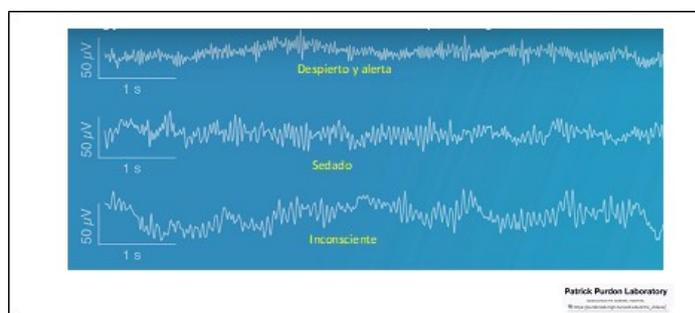


Figura 9: Patrones EEG del efecto de los GABAérgicos. Pourdon, Patrick: https://purdonlab.mgh.harvard.edu/intro_videos/

Otro parámetro que nos aporta el registro es la “Densidad del borde espectral” de cada hemisferio (SEF) e indica que el 95 % de la actividad eléctrica cerebral estará por debajo de determinado valor; por ejemplo, como se ve en la figura 9, un SEFL de 12 Hz y SEFR de 11 Hz significa que el 95 % de la actividad cerebral del hemisferio derecho e izquierdo está por debajo de esa frecuencia respectivamente (en este caso, el 95 % de la actividad estará, al menos, en actividad alfa, pero pudiendo haber también delta y theta) [Rasulo et al. (2023); ?] (Figura 10).

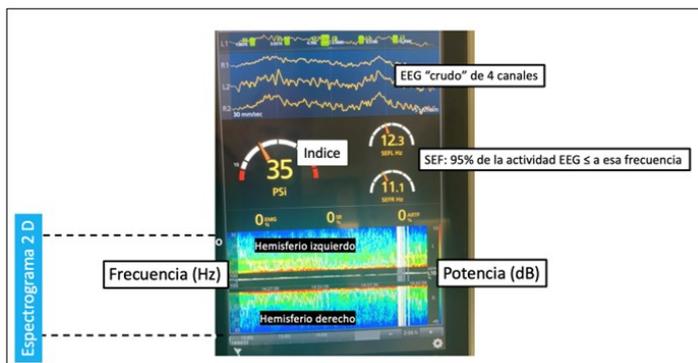


Figura 10: Espectrograma y sus diferentes parámetros analizados.

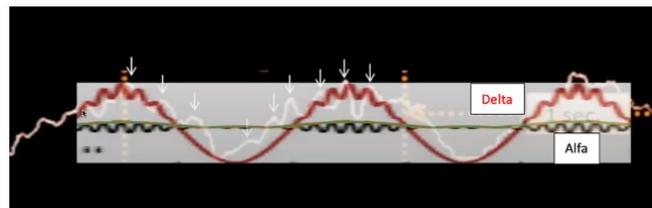


Figura 12: Patrón “Alfa/Delta”: objetivo de sedación con halogenados Pourdon, Patrick: https://purdonlab.mgh.harvard.edu/intro_videos/

También, el espectro nos indica el porcentaje que el EEG ha estado en “estallido supresión” (SR) o isoelectrico en determinado período de tiempo. Este patrón debe evitarse, ya que se asocia con mayor tasa de delirio, alteraciones cognitivas y elevada morbi-mortalidad (Figura 10).

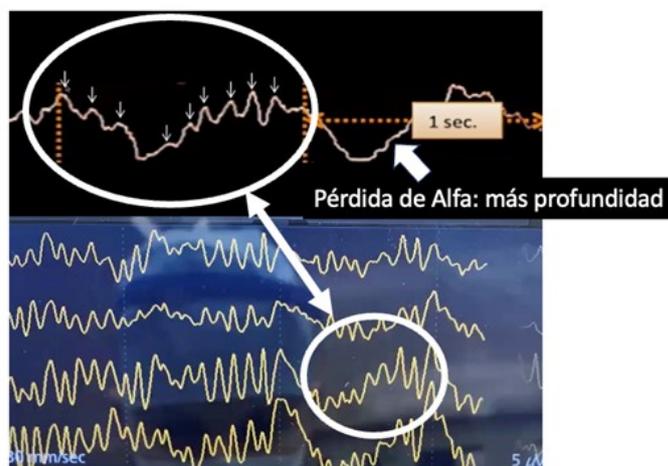


Figura 13: Patrón “Alfa/Delta”: objetivo de sedación con halogenados Pourdon, Patrick: https://purdonlab.mgh.harvard.edu/intro_videos/

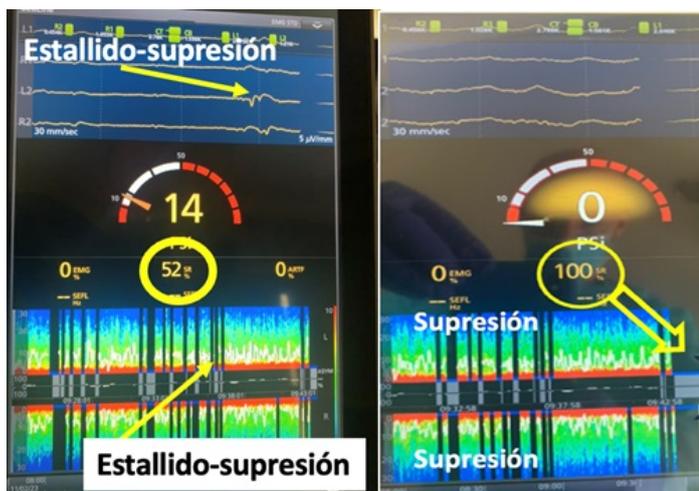


Figura 11: A la derecha, EEG con 52 % de SR y a la izquierda, EEG que lentamente comienza con “estallido supresión” hasta volverse isoelectrico (100 % de SR y negro en el espectrograma)
Foto propiedad el autor

De manera somera diremos que, en un paciente “correctamente” sedado, coexisten varias ondas EEG de diferente frecuencia y la potencia relativa de unas sobre otras, darán un patrón “característico e ideal” de cada sedante (de acuerdo con su mecanismo de acción).

En el caso de los halogenados, nuestro objetivo será mantener una oscilación “Alfa (8-12 hz) / Delta (0.5-4 Hz)” (Figura 12 y 13).

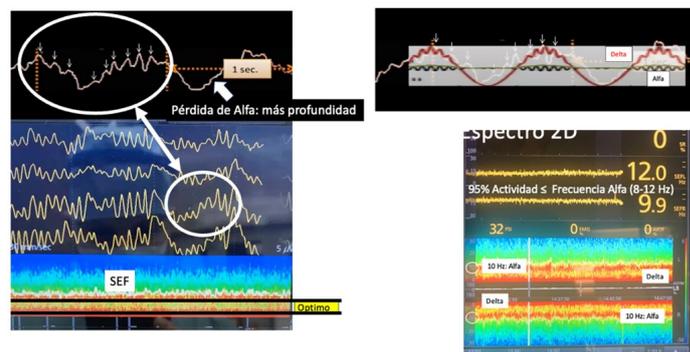


Figura 14: Patrón “Alfa/Delta”: objetivo de sedación con halogenados Pourdon, Patrick: https://purdonlab.mgh.harvard.edu/intro_videos/

En la figura 15, vemos como, a medida que se aumenta la dosis de Sevoflurano (%Et Sevo) el espectrograma pasa de tener un claro “refuerzo” en alfa (1.1 FEt % Sevo) en el minuto 0a episodios de estallido-supresión (2.8 FEt % Sevo) al minuto 40.

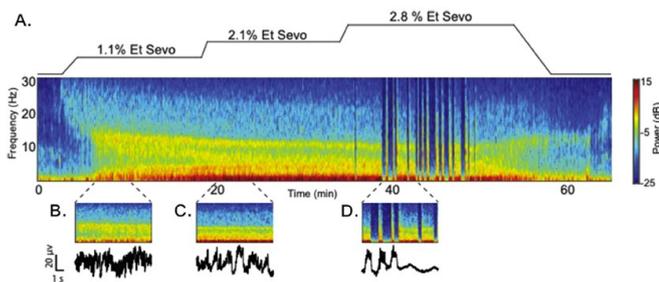


Figura 15: Variación del espectrograma con diferentes dosis de Sevoflurano

Tradicionalmente se han considerado números (índices) para guiar la sedación (BIS, PSI, etc), sin embargo, ellos derivan de algoritmos matemáticos que integran miles de EEG similares de pacientes sanos sometidos a anestesia general, y los transforman en números.

La interpretación del dispositivo de la actividad EEG puede estar sometida a error por varios factores como la edad del paciente (añosos con valores falsamente bajos por atrofia de la corteza) y el tipo de droga utilizada (la Ketamina genera índices falsamente elevados), además de la cantidad de artefactos producidos por el entorno de la unidad (motor colchón antiestrescas, marcapasos, monitores, etc).

Por lo tanto, no podemos limitar la complejidad del funcionamiento eléctrico del cerebro ni las acciones de los sedantes, a números aislados; sería como considerar solo el valor de la frecuencia cardíaca sin tener en cuenta el ritmo.

En suma, NO se debe considerar estos índices para tomar decisiones clínicas, ya que pueden sub o sobrestimar el efecto de los fármacos sobre la actividad cerebral [Rasulo et al. (2023); Purdon et al. (2015)].

Para finalizar esta sección, solo diremos que la aplicación de escalas clínicas no tiene indicación ni utilidad en los pacientes profundamente sedados ($RAS \leq 3$), ya que habrá pobre correlación entre la actividad cerebral y la respuesta clínica; por ejemplo, con una escala RAS de -1 o -2, no podemos saber si el cerebro está en ritmo Alfa/Delta, estallido supresión o en “silencio eléctrico” Rasulo et al. (2023).

En definitiva:

- Se DEBE guiar la sedación por objetivos EEG claros y adecuarla al paciente y su situación clínica.
- NO utilizar los índices.
- Es relativo el concepto de “dosis altas” o “bajas” y dependerá de cada paciente y el efecto sobre la corteza.

Por lo tanto, no todos los pacientes reaccionan a los sedantes de la misma forma; ¿son iguales estos tres?



Figura 16: Diferentes órganos blanco de los sedantes



Figura 17: Sedación guiada por EEGp: como se ve en el analizador de gases, la dosis utilizada de halogenado es mucho menor de la Fet % y CAM de cada agente.

Luego de esta “breve” introducción al tema, veamos qué dice la escasa literatura al respecto de la aplicación de este tipo de fármacos en los pacientes neurológicos graves; para ello haremos algunas consideraciones:

- Los halogenados bajan el consumo cerebral de oxígeno y tienen un efecto vasodilatador cerebral, lo que puede generar hiperemia y, en consecuencia, HIC [Martínez Visbal et al. (2020)].
- Los datos son contradictorios respecto a cuál de los agentes (Sevo o Isoflurano) tiene más efecto sobre la hemodinamia cerebral y generar mayor aumento de la PIC Pardo (2022); Blondonnet et al. (2021a).
- De la misma manera que los pacientes neurológicos son excluidos de los estudios de “distrés respiratorio”, también lo son de los que analizan la sedación inhalatoria.
- Los escasos trabajos sobre este tema tienen muy pocos pacientes analizados.
- Se realizaron durante el intraoperatorio de cirugías no neurológicas (por ejemplo, traumatológicas) o de tumores [Bedforth et al. (2000); Gupta et al. (1997)].
- Se incluyeron pacientes con cerebros sanos, o con entidades con sustrato fisiopatológico muy diferente (HSA, Stroke, tumores) en los que no se midió directamente la PIC, sino que se estimó indirectamente el flujo sanguíneo

cerebral con Doppler [Kim et al. (2020); Bedforth et al. (2000)].

- En los casos en que se constató hipertensión intracraneana (HIC), muchas veces no se describen las medidas terapéuticas realizadas, o si fueron de primer nivel de tratamiento, sin otras complementarias [Ferrando et al. (2013)].
- La definición de HIC “refractaria” fue variable y, a veces, un tanto “laxa”.
- En ninguno de ellos se tituló con EEG el efecto de los sedantes y solo en un par de trabajos se guio con BIS (método que, como ya vimos, no es recomendable para evaluar estado de conciencia) [Bösel et al. (2012); Laferriere-Langlois et al. (2017)].

Por lo tanto, ¿qué nos dice la bibliografía?:

- No utilizar Sevoflurano a una dosis de más de 1 o 1.5 CAM [Juhász et al. (2019)]:
Todas las revisiones consideran MAC de Sevoflurano < 1 o 1.5, pero las referencias son de estudios de principio de este siglo y en ninguno se realizó monitoreo EEG.
¿Puede recomendarse una dosis máxima de un fármaco si no evaluamos su efecto en el órgano blanco?; cada situación y paciente es diferente y no podemos establecer de manera dogmática una dosis como objetivo de tratamiento.
- Se utilizarán halogenados siempre que se disponga de un sistema de medición de PIC [Peyró et al. (2010)].
A nuestro criterio y en nuestro centro, todo paciente neurocrítico en el que se sospeche HIC debe tener un sistema de monitorización continua de la PIC.
- Contraindicaciones para el uso de inhalatorios: “PIC no monitorizada en traumatismo craneoencefálico y/o hipertensión intracraneal no controlada” [López et al. (2020)].
Reiteramos el concepto mencionado en el punto 2: todo paciente que en que se sospeche hipertensión intracraneal debe tener un dispositivo de medición continua de la PIC. Respecto a la hipertensión intracraneal “no controlada”, ¿a qué se hace referencia?, ¿“no controlada” con qué medida fisiopatológica? y ¿cual es el umbral que se considera y qué impacto tiene esa HIC sobre las variables oxi-metabólicas cerebrales?
- Deben evitarse en pacientes con “riesgo de hipertensión intracraneana” [Jabaudon et al. (2022)]. Uno de los objetivos de la UCI es medir la PIC, tratarla de acuerdo a un análisis fisiopatológico de las causas que llevaron a dicha situación y enfocarse a su control. Por lo tanto, no podemos prescindir de estos agentes sin haber antes intentado un manejo racional y por objetivos.
Pongamos un ejemplo:
Paciente de 30 años con un TEC grave, en el cual se está monitorizando PIC y presión tisular de oxígeno cerebral (PtiO₂), (Figura 18)

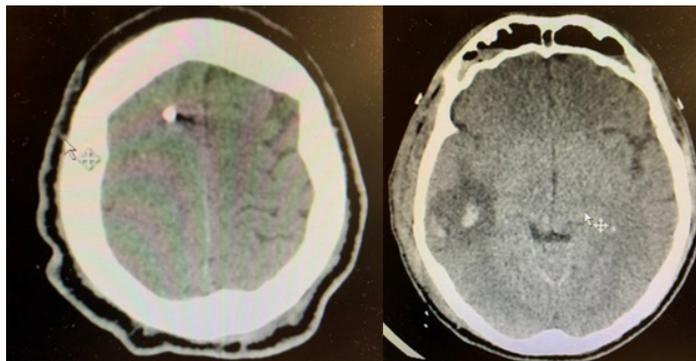


Figura 18: Paciente joven con TEC grave con monitoreo de PIC y PtiO₂.

El neuromonitoreo mostró los siguientes valores (Figura 19):

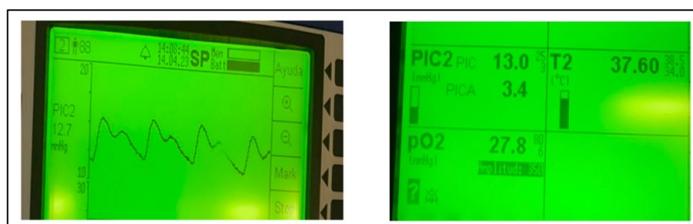


Figura 19: PIC con curva y valores normales, PtiO₂ dentro de rango

Entonces, con estos datos del neuromonitoreo, si no evaluamos la sedación con EEGp, ¿sería necesario esto?

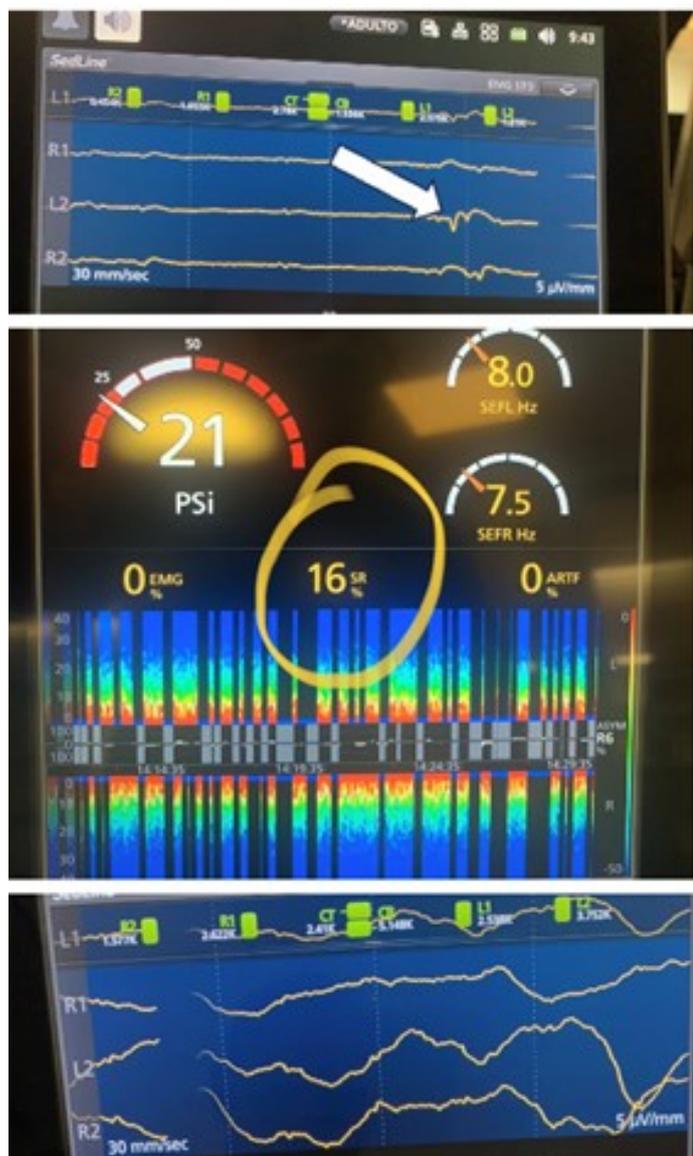


Figura 20: EEGp que muestra en estallido supresión (foto superior), con 16 % de SR y un trazado isoelectrico en la foto inferior.



Figura 21: Patrón Alfa/Delta (recomendado) con dosis bajas de Sevoflurano

Por lo tanto, en un cerebro traumatizado y, por lo tanto, más sensible a los sedantes, si monitorizamos el efecto de los halogenados, podremos tener un patrón más “fisiológico” de sedación con dosis mucho menores y evitar así sus efectos no deseados. (Figura 21)

3.1. Halogenados en hemorragia subaracnoidea espontánea (HSA)

Al menos desde el punto de vista teórico, en base a su efecto anti NMDA, vasodilatador cerebral y al descender el consumo cerebral de oxígeno, se plantea que podrían mejorar los resultados neurológicos en estos pacientes; sin embargo, la literatura es escasa, con pocos pacientes, sin control EEG y arribando a conclusiones contradictorias [Müller et al. (2023); Athiraman et al. (2022); Oddo et al. (2016)].

3.2. Estatus epiléptico

Se trata de una emergencia neurológica, por lo que la actividad irritativa debe controlarse lo antes posible.

Si bien el manejo del estatus está estandarizado, no así ocurre con el refractario y el “super refractario” [Migdady et al. (2022)].

La indicación de halogenados en estos casos se basa en su efecto GABAA agonista y fundamentalmente en su acción antagonista NMDA, atravesando fácilmente la barrera hematoencefálica y logrando un rápido efecto a nivel del EEG.

Sin embargo, a pesar de ello, son fármacos de tercera o cuarta línea, con indicación “of label”, con pocos pacientes estudiados [Stetefeld et al. (2021)]. El Isoflurano sería de elección

(también datos contradictorios respecto al Sevoflurano en estos casos), logrando rápidamente la estabilidad eléctrica, con alrededor de 90 % de éxito y sin efectos adversos tras varios días de uso [Zeiler et al. (2015)].

3.3. Seguridad en el uso de halogenados

Varios estudios y revisiones, incluyendo pacientes en los que se usó Sevo e Isoflurano por hasta 10 días, no evidenciaron mayor tasa de complicaciones ni eventos adversos comparados con sedación “convencional” (Propofol o Midazolam) [Jabaudon et al. (2022); Likhvantsev et al. (2023)].

Efectos adversos:

- Como fue mencionado previamente, los halogenados pueden generar compromiso hemodinámico dependiendo de su dosis.
- El metabolismo del Sevoflurano produce Flúor inorgánico, el cual podría acumularse con el uso prolongado; sin embargo, esto no aumentaría el riesgo de daño renal, como previamente se pensaba 36 .
- En relación al punto anterior, hay reportes de diabetes insípida nefrogénica asociada al uso de Sevoflurano con CAM > 1 % por un período de hasta 8 días y monitorizados con BIS. Sin embargo estos datos no han podido ser corroborados en revisiones meta análisis 36.
- La complicación más grave y temida es la Hipertermia Maligna: entidad poco frecuente (incidencia de 1/50.000 a 1/100.000), pero de elevada mortalidad (60-80 % en caso de no tratarse) que se presenta en pacientes genéticamente susceptibles [Beitler and Talmor (2022); L'Heudé et al. (2019)].

Contraindicaciones para su uso [Yassen et al. (2023)]:

- Pacientes hemodinámicamente muy inestables, con dosis elevadas de halogenados para lograr objetivo EEG.
- Pacientes neurológicos graves sin monitorización de PIC
- Situaciones en que el aumento del espacio muerto puede ser un problema para el manejo de la CO₂.
- Antecedentes familiares o personales o sospecha de hipertermia maligna.

3.4. Costos

Si bien, a priori, el costo puede considerarse mayor que la sedación endovenosa, habría una reducción indirecta del mismo, ya que algunos estudios demuestran menos días de ventilación mecánica, de estadía en UCI, así como menor uso de opioides [Blondonnet et al. (2021b); Soukup et al. (2023)].

Por ejemplo, comparando diferentes combinaciones de sedantes durante 72 horas (período en el que se consumen más insumos del sistema AnaConDa®), obtenemos los siguientes costos aproximados en dólares americanos (siempre evaluando con EEGp) (**Figura 22**).

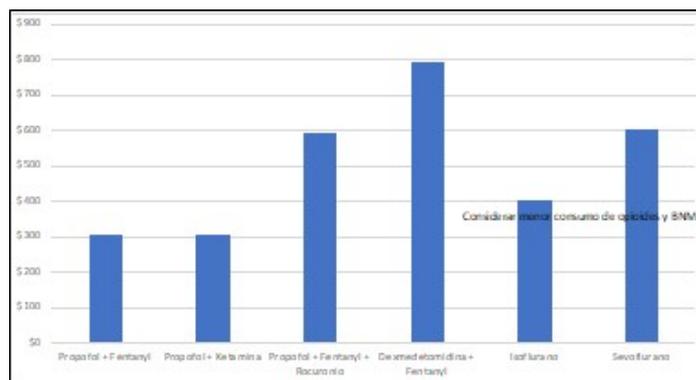


Figura 22: Comparación de los costos de sedación inhalatoria y sedación “convencional” durante 72 horas de terapia

Indicaciones de acuerdo a la experiencia en la UCI de la Clínica Universidad de los Andes:

- Contraindicación para uso de Propofol (hipertrigliceridemia o síndrome de infusión de Propofol)
- Sedo-analgésia difícil o que requiera múltiples fármacos
- Evitar uso de Benzodiazepinas o taquifilaxis a las mismas
- Status epiléptico refractario
- Evitar en casos de ventilación mecánica breve (menos de 72 horas), ya que las primeras 48-72 horas son las de mayor costo en insumos.

Conclusiones respecto al uso de halogenados en los pacientes neurocríticos:

- La literatura es escasa y muchas veces contradictoria
- La mayoría de los estudios son en pacientes quirúrgicos sin patología neurológica
- Los pacientes neurocríticos sedados con halogenados deben tener monitoreo de PIC
- Siempre monitorizar con EEGp efecto de los sedantes
- **NO HAY QUE SER TAXATIVO Y NEGAR SU USO EN EL NEUROCRITICO: PODEMOS MEDIR SU EFECTO, LA PIC Y TRATAR LA HIC**

4. Conclusion

US measurements are dependent on the operator’s experience and skills. ONSD is a basic plus skill and training to perform the right measurement applying the correct technique is a necessity attending neurocritical patients. It is a practical method, being performed almost immediately bedside, not moving the patient, without exposure to radiation, allowing a prompt comparison as soon as the management is applied. Moreover, the ultrasound method is reliable, easy to find in the hospitals.

Importantly, we recognize the value of this non-invasive bedside screening method, particularly when the invasive measurement of intracranial pressure is not readily accessible.

Referencias

- Athiraman, U., Lele, A.V., Karanikolas, M., Dhulipala, V.B., Jayaraman, K., Fong, C., Kentner, R., Sheolal, R., Vellimana, A., Gidday, J.M., et al., 2022. Inhalational versus intravenous anesthetic conditioning for subarachnoid hemorrhage-induced delayed cerebral ischemia. *Stroke* 53, 904–912.
- Bedforth, N.M., Hardman, J.G., Nathanson, M.H., 2000. Cerebral hemodynamic response to the introduction of desflurane: a comparison with sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia* 91, 152–155.
- Beitler, J.R., Talmor, D., 2022. Volatile anesthetics for icu sedation: the future of critical care or niche therapy? *Intensive Care Medicine* 48, 1413–1417.
- Bertram-Ralph, E., Amare, M., 2022. Inhalational anaesthesia. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 23, 60–68.
- Blondonnet, R., Quinson, A., Lambert, C., Audard, J., Godet, T., Zhai, R., Pereira, B., Futier, E., Bazin, J.E., Constantin, J.M., et al., 2021a. Use of volatile agents for sedation in the intensive care unit: A national survey in france. *PLoS One* 16, e0249889.
- Blondonnet, R., Quinson, A., Lambert, C., Audard, J., Godet, T., Zhai, R., Pereira, B., Futier, E., Bazin, J.E., Constantin, J.M., et al., 2021b. Use of volatile agents for sedation in the intensive care unit: A national survey in france. *PLoS One* 16, e0249889.
- Bösel, J., Purrucker, J.C., Nowak, F., Renzland, J., Schiller, P., Pérez, E.B., Poli, S., Brunn, B., Hacke, W., Steiner, T., 2012. Volatile isoflurane sedation in cerebrovascular intensive care patients using anaconda®: effects on cerebral oxygenation, circulation, and pressure. *Intensive care medicine* 38, 1955–1964.
- Doyno, C.R., White, C.M., 2021. Sedative-hypnotic agents that impact gamma-aminobutyric acid receptors: Focus on flunitrazepam, gamma-hydroxybutyric acid, phenibut, and selank. *The Journal of Clinical Pharmacology* 61, S114–S128.
- Enlund, M., Lambert, H., Wiklund, L., 2002. The sevoflurane saving capacity of a new anaesthetic agent conserving device compared with a low flow circle system. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 46, 506–511.
- Ferrando, C., Carbonell, J., Aguilar, G., Badenes, R., Belda, F., 2013. Hipertensión endocraneal asociada a la sedación con sevoflurano mediante el dispositivo anaconda® en un paciente con traumatismo craneoencefálico severo. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 60, 472–475.
- Gupta, S., Heath, K., Matta, B., 1997. Effect of incremental doses of sevoflurane on cerebral pressure autoregulation in humans. *British journal of anaesthesia* 79, 469–472.
- Hernández-Tejedor, A., García, A.E., Rivera, J.J.J., de Molina Ortiz, F.J.G., Camps, A.S., Cortés, P.V., Aguilar, E., de Haro López, C., Laguna, L.B., Sáez, I.G., et al., . Recomendaciones de “hacer” y “no hacer” en el tratamiento de los pacientes críticos ante la pandemia por coronavirus causante de covid-19 de los grupos de trabajo de la sociedad española de medicina intensiva, crítica y unidades coronarias (semicyuc) .
- Herzog-Niescery, J., Vogelsang, H., Gude, P., Seipp, H.M., Bartz, H., Uhl, W., Weber, T.P., Bellgardt, M., 2017. The impact of the anesthetic conserving device on occupational exposure to isoflurane among intensive care health-care professionals. *Minerva Anestesiologica* 84, 25–32.
- Hudson, A.E., Herold, K.F., Hemmings Jr, H.C., 2019. Pharmacology of inhaled anesthetics, in: *Pharmacology and physiology for anesthesia*. Elsevier, pp. 217–240.
- Jabaudon, M., Zhai, R., Blondonnet, R., Bonda, W.L.M., 2022. Inhaled sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 41, 101133.
- Jerath, A., Parotto, M., Wasowicz, M., Ferguson, N.D., 2016. Volatile anesthetics. is a new player emerging in critical care sedation? *American journal of respiratory and critical care medicine* 193, 1202–1212.
- Juhász, M., Molnár, L., Fülesdi, B., Végh, T., Páll, D., Molnár, C., 2019. Effect of sevoflurane on systemic and cerebral circulation, cerebral autoregulation and co 2 reactivity. *BMC anesthesiology* 19, 1–8.
- Kim, M.C., Fricchione, G., Brown, E., Akeju, O., 2020. Role of electroencephalogram oscillations and the spectrogram in monitoring anaesthesia. *BJA education* 20, 166–172.
- Laferrriere-Langlois, P., d' Aragon, F., Manzanares, W., 2017. Halogenated volatile anesthetics in the intensive care unit: current knowledge on an upcoming practice. *Minerva Anestesiologica* 83, 737–748.
- L'Heudé, M., Poignant, S., Elaroussi, D., Espitalier, F., Ferrandière, M., Laffon, M., 2019. Nephrogenic diabetes insipidus associated with prolonged sedation with sevoflurane in the intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia* 122, e73–e75.
- Li, Y., Bohringer, C., Liu, H., 2020. Double standard: why electrocardiogram is standard care while electroencephalogram is not? *Current Opinion in Anesthesiology* 33, 626–632.
- Likhvantsev, V., Landoni, G., Ermokhina, N., Yadgarov, M., Berikashvili, L., Kadantseva, K., Grebenchikov, O., Okhinko, L., Kuzovlev, A., 2023. Halogenated anesthetics vs intravenous hypnotics for short and long term sedation in the intensive care unit: A meta-analysis. *Medicina Intensiva* 47, 267–279.
- López-Castruita, V.M., Muñoz-García, A., de la Serna-Soto, H.J., 2017. Efecto de los anestésicos en la electroencefalografía. *Revista Mexicana de Anestesiología* 40, 216–219.
- López, J.C., Sánchez, M.G., Vich, C.G.E., 2020. Protocolo de sedación inhalatoria en uci. recomendaciones del grupo de trabajo de sedación, analgesia y delirium de la sociedad española de medicina intensiva, crítica y unidades coronarias (semicyuc). URL: <https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2020/05/PROTOCOLO-DE-SEDACION-INHALATORIA-SEMICYUC-v.2.pdf>. accedido: 2024-12-09.
- Martínez Visbal, A., Fernández Delgado, A., Zarza Zúñiga, M., 2020. Receptores nmda: fundamentos e implicaciones terapéuticas en el manejo del dolor. *Rev. chil. anest* , 632–639.
- Meiser, A., Laubenthal, H., 2005. Inhalational anaesthetics in the icu: theory and practice of inhalational sedation in the icu, economics, risk-benefit. *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 19, 523–538.
- Migdady, I., Rosenthal, E., Cock, H., 2022. Management of status epilepticus: a narrative review. *Anaesthesia* 77, 78–91.
- Müller, M.B., Terpolilli, N.A., Schwarzmaier, S.M., Briegel, J., Hüge, V., 2023. Balanced volatile sedation with isoflurane in critically ill patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage—a retrospective observational study. *Frontiers in Neurology* 14, 1164860.
- Oddo, M., Crippa, I.A., Mehta, S., Menon, D., Payen, J.F., Taccone, F.S., Citerio, G., 2016. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Critical care* 20, 1–11.
- Pardo, M., 2022. *Miller's Basics of anesthesia*. Elsevier Health Sciences.
- Penna, A., Gutiérrez, R., 2017. Neurociencia y anestesia. *Revista Médica Clínica Las Condes* 28, 650–660.
- Peyró, R., Soro, M., Aldecoa, C., Valía, J.C., Ramos, F., Acosta, F., Álvarez Refojo, F., Martínez, J.N., Soria, C., Belda, F.J., 2010. Protocolo terapéutico asistencial para la sedación inhalatoria con sevoflurano a través del dispositivo anaconda® en pacientes ingresados en la unidad de cuidados críticos. URL: <https://anestesiari.org/WP/uploads/2011/01/Protocolo-SCC-versin-final.pdf>. sección de Cuidados Críticos de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR).
- Purdon, P.L., Sampson, A., Pavone, K.J., Brown, E.N., 2015. Clinical electroencephalography for anesthesiologists: part i: background and basic signatures. *Anesthesiology* 123, 937–960.
- Rasulo, F.A., Hopkins, P., Lobo, F.A., Pandin, P., Matta, B., Carozzi, C., Romagnoli, S., Absalom, A., Badenes, R., Bleck, T., et al., 2023. Processed electroencephalogram-based monitoring to guide sedation in critically ill adult patients: recommendations from an international expert panel-based consensus. *Neurocritical care* 38, 296–311.
- Sackey, P.V., Martling, C.R., Granath, F., Radell, P.J., 2004. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the anesthetic conserving device. *Critical care medicine* 32, 2241–2246.
- Sackey, P.V., Martling, C.R., Nise, G., Radell, P.J., 2005. Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care unit sedation with the anesthetic conserving device. *Critical care medicine* 33, 585–590.
- Soukup, J., Michel, P., Christel, A., Schitteck, G.A., Wagner, N.M., Kellner, P., 2023. Prolonged sedation with sevoflurane in comparison to intravenous sedation in critically ill patients—a randomized controlled trial. *Journal of Critical Care* 74, 154251.
- Stetefeld, H.R., Schaal, A., Scheibe, F., Nichtweiß, J., Lehmann, F., Müller, M., Gerner, S.T., Huttner, H.B., Luger, S., Fuhrer, H., et al., 2021. Isoflurane in (super-) refractory status epilepticus: a multicenter evaluation. *Neurocritical care* 35, 631–639.
- Yassen, K.A., Jabaudon, M., Alsultan, H.A., Almousa, H., Shahwar, D.I., Alhejji, F.Y., Aljaziri, Z.Y., 2023. Inhaled sedation with volatile anesthetics for mechanically ventilated patients in intensive care units: a narrative review. *Journal of Clinical Medicine* 12, 1069.
- Zeiler, F.A., Zeiler, K.J., Teitelbaum, J., Gillman, L.M., West, M., 2015. Modern inhalational anesthetics for refractory status epilepticus. *Canadian Jour-*

nal of Neurological Sciences 42, 106–115.