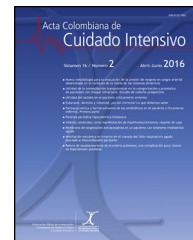




Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

www.elsevier.es/acci



ORIGINAL

Sedación inhalatoria y su impacto en el uso de opioides en pacientes adultos críticamente enfermos sometidos a ventilación mecánica invasiva

Daniel Molano Franco^{a,b,*}, Mario Gómez^a, Edgar Beltran^a, Víctor Nieto^b, David Andrade Fonseca^c, Carmen Quiñonez^d, Isabella Ruiz^d, Ana Rocio Morales^d, Fernando Soler^d y Carola Gimenez-Esparza^e

^a Servicio de Cuidados Intensivos, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José, Bogotá, Colombia

^b Departamento de Cuidado Intensivo, Centro de Tratamiento e Investigación en Cáncer (CTIC), Bogotá, Colombia

^c Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José, Bogotá, Colombia

^d Programa de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

^e Hospital Vega Baja Orihuela de Alicante, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

Recibido el 11 de agosto de 2025; aceptado el 26 de septiembre de 2025

PALABRAS CLAVE

Adultos;
Fentanilo;
Propofol;
Sedación profunda;
Sedación inhalatoria

Resumen

Introducción: La ventilación mecánica invasiva (VMI) requiere habitualmente sedación endovenosa (EV), aunque la sedación inhalatoria (SI) con isoflurano tiene propiedades farmacológicas que podrían ofrecer beneficios adicionales en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Objetivo: Establecer la diferencia en el consumo de opioides entre pacientes adultos bajo VMI con sedación EV vs. SI con isoflurano en el Hospital San José, Bogotá, entre enero y abril de 2023.

Métodos: Estudio analítico de cohortes observacional en pacientes adultos sometidos a VMI, comparando EV vs. SI más analgesia EV. Se aplicaron criterios de exclusión (enfermedad pulmonar severa, cirugía cardíaca, infarto, embarazo). Se recogieron datos clínicos y dosis de midazolam, propofol y fentanilo; análisis estadístico usando STATA 17. Pruebas no paramétricas (*U* de Mann-Whitney, χ^2), $p < 0,05$.

Resultados: La muestra final incluyó 156 pacientes (edad mediana 66,0 años, 57,7% mujeres; 19,3% bajo SI). La mediana de VMI fue de 3,0 días (rango intercuartílico [IRQ] 1,0–6,0). Las dosis de midazolam, propofol y fentanilo (dosis total y diaria) fueron menores en el grupo SI cuando la VMI superó las 48 horas; diferencia significativa para midazolam ($p < 0,001$). En pacientes con VMI > 48 h, la dosis diaria de fentanilo también fue menor en SI, aunque no alcanzó significación estadística ($p = 0,385$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dalemofra@gmail.com (D. Molano Franco).

<https://doi.org/10.1016/j.acci.2025.09.003>

0122-7262/© 2025 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Cómo citar este artículo: D. Molano Franco, M. Gómez, E. Beltran et al., Sedación inhalatoria y su impacto en el uso de opioides en pacientes adultos críticamente enfermos sometidos a ventilación mecánica invasiva, Acta Colombiana de Cuidado Intensivo, <https://doi.org/10.1016/j.acci.2025.09.003>

Conclusiones: La SI con isoflurano en pacientes adultos con VMI prolongada (> 48 h) se asocia con reducción en el uso total de opioides, particularmente fentanilo. Esto implica posibles ahorros en costos de atención, menor riesgo de complicaciones y eventos asociados a uso prolongado. Se requiere más investigación con muestras mayores para confirmar estos hallazgos.

© 2025 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS

Adults;
Fentanyl;
Propofol;
Deep sedation;
Inhalational
anesthesia

Inhalation sedation and its impact on opioid use in critically ill adult patients undergoing invasive mechanical ventilation

Abstract

Introduction: Invasive mechanical ventilation (IMV) often requires intravenous (IV) sedation, although inhaled sedation (IS) with isoflurane has pharmacological properties that may provide additional benefits in the ICU.

Objective: To determine the difference in opioid consumption between adult patients under IMV with IV sedation vs. IS with isoflurane at Hospital San José, Bogotá, between January and April 2023.

Methods: Analytical observational cohort study in adult patients undergoing IMV, comparing IV sedation vs. IS plus IV analgesia. Exclusion criteria included severe pulmonary disease, cardiac surgery, myocardial infarction, and pregnancy. Clinical data and midazolam, propofol, and fentanyl doses were collected; statistical analysis performed using STATA 17. Non-parametric tests (Mann-Whitney U, χ^2); $p < 0.05$.

Results: Final sample included 156 patients (median age 66.0 years, 57.7% women; 19.3% under IS). Median IMV duration was 3.0 days (IQR 1.0–6.0). Midazolam, propofol, and fentanyl (total and daily doses) were lower in the IS group when IMV exceeded 48 hours; significant difference for midazolam ($p < 0.001$). In patients with IMV >48 h, daily fentanyl dose was also lower in IS group, though not statistically significant ($p = 0.385$).

Conclusions: Inhaled sedation with isoflurane in adult patients undergoing prolonged IMV (>48 h) is associated with reduced use of opioids, especially fentanyl. This may result in cost savings, lower risk of complications, and reduced events associated to drug dependence. Further studies with larger samples are needed to confirm these findings.

© 2025 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El uso prolongado de opioides en pacientes hospitalizados, especialmente en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), se ha asociado con complicaciones clínicas relevantes como depresión respiratoria, íleo paralítico, delirium, dependencia, y síndromes de abstinencia, lo cual impacta negativamente en la recuperación y prolonga la estancia hospitalaria¹. Frente a este escenario, es prioritario promover estrategias terapéuticas que permitan reducir la exposición acumulada a opioides sin comprometer el control del dolor ni la adecuada sedación de los pacientes críticos. En este contexto, los agentes anestésicos inhalados han emergido como una alternativa farmacológica prometedora que podría contribuir a disminuir el consumo de opioides en la UCI^{3,4}.

Los sedantes endovenosos (EV) como propofol, midazolam y dexmedetomidina, si bien ampliamente utilizados, han mostrado limitaciones importantes. El uso prolongado

de propofol se ha asociado con hipertrigliceridemia e inestabilidad hemodinámica, y en casos raros con el síndrome de infusión de propofol⁵⁻⁷. Por su parte, las benzodiacepinas han demostrado aumentar la duración de la ventilación mecánica, el riesgo de delirium y la estancia en UCI, especialmente en regiones como América Latina, donde su uso aún es prevalente^{2,11-19}. Esta evidencia ha motivado a las principales guías internacionales a recomendar, desde 2013, el uso de sedantes distintos a las benzodiacepinas, promoviendo una sedación más ligera y de menor impacto funcional⁸⁻¹⁰.

La sedación inhalatoria (SI) con agentes como isoflurano ha demostrado ventajas farmacocinéticas clave como inicio y recuperación rápidos, metabolismo pulmonar y menor dependencia de la función hepática o renal. En revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes, se ha reportado que esta modalidad acorta el tiempo de extubación y de despertar en pacientes postquirúrgicos, con posibles efectos protectores a nivel miocárdico y reducción de

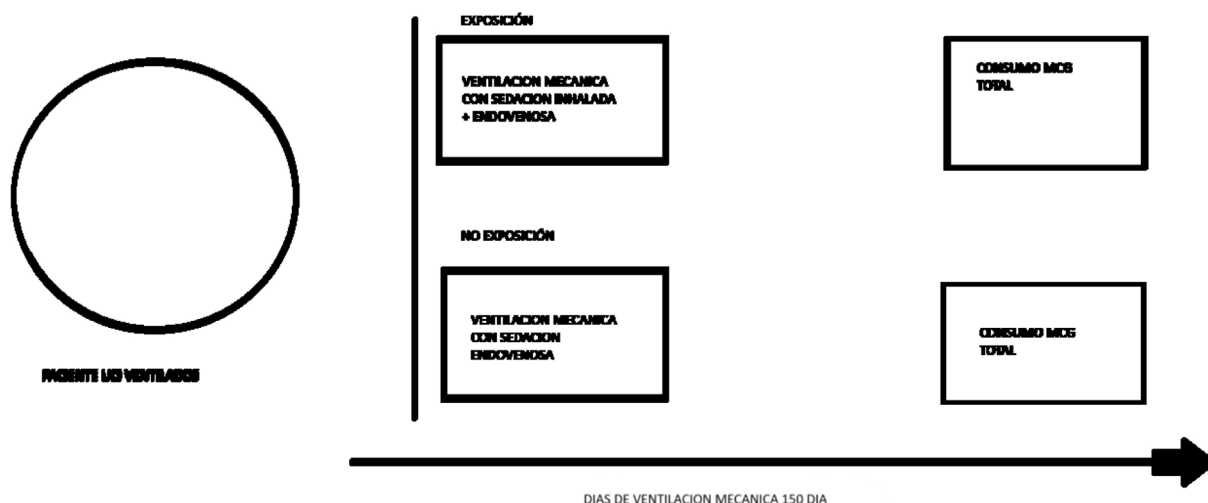


Figura 1 Tabla comparativa de dosis de midazolam, propofol, dosis total de fentanilo y dosis diaria de fentanilo en los grupos de pacientes con VMI > 48 horas con EV (0), SI (1).

biomarcadores como la troponina^{20,21}. Además, algunos estudios sugieren beneficios en parámetros ventilatorios, inflamación pulmonar, y protección orgánica multisistémica^{5,6,22-24}.

Dado que se estima que hasta el 80% de los pacientes en ventilación mecánica invasiva (VMI) reciben opioides, y que esta cifra asciende al 90% en estancias prolongadas²⁹, la implementación de estrategias que reduzcan esta exposición es crítica. La SI no solo representa una herramienta clínicamente eficaz, sino también una posible intervención costo-efectiva que puede ayudar a mitigar la crisis global de opioides, cuyas consecuencias incluyen farmacodependencia, aumento de la mortalidad y sobrecarga para los sistemas de salud^{1,25-28}. Por ello, el presente estudio tiene como objetivo evaluar si el uso de SI en pacientes con VMI en el Hospital San José de Bogotá se asocia con una menor dosis acumulada de opioides, en comparación con la sedación EV estándar, y explorar su impacto en términos de costo-efectividad.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva con el objetivo de comparar el uso de sedación EV vs. SI combinada con analgesia EV, en pacientes mayores de 18 años que requirieron VMI y fueron admitidos en la UCI del Hospital San José (Bogotá, Colombia), entre enero y abril de 2023 (fig. 1).

Se excluyeron del análisis los pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar severa, postoperatorio de cirugía cardiovascular, infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST, así como mujeres embarazadas.

La identificación de los pacientes se realizó mediante el registro institucional de hospitalización en la UCI. Una vez aprobado el protocolo por el comité de ética, se procedió a la revisión sistemática de las historias clínicas electrónicas. La extracción de datos fue realizada de forma independiente por tres investigadores, en distintos momentos, para garantizar la validez interna y la concordancia entre los registros clínicos y la base de datos. La información recolectada fue

ingresada en una matriz electrónica diseñada en Microsoft Excel® y posteriormente analizada utilizando el software STATA versión 17 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Las variables incluidas en el análisis fueron: sexo, edad, puntaje de gravedad APACHE II, puntaje SOFA al ingreso, diagnóstico clínico inicial, estado séptico al ingreso, y antecedentes médicos relevantes (enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo, hipertensión arterial, alcoholismo, farmacodependencia, inmunosupresión, insuficiencia cardíaca congestiva). Las variables de desenlace primarias incluyeron el tiempo total en VMI y las dosis acumuladas de los opioides y sedantes utilizados: fentanilo, midazolam y propofol.

El análisis univariado de las variables cuantitativas se realizó mediante medidas de tendencia central (mediana) y dispersión (rango intercuartílico [IRQ]), dado que la mayoría de las variables no siguieron una distribución normal, determinada por la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas se describieron como frecuencias absolutas y proporciones relativas. Para el análisis bivariado, se utilizaron pruebas no paramétricas, específicamente el test de U de Mann-Whitney para comparar las dosis de opioides entre los grupos de sedación (EV vs. SI). En el caso del análisis de frecuencias de uso de opioides por rangos de dosis definidos según literatura previa, se aplicó la prueba de χ^2 .

Se realizó una exploración multivariada preliminar mediante regresión lineal múltiple y modelos lineales no generalizados, con el objetivo de ajustar por variables confusoras, aunque no se obtuvieron modelos estadísticamente significativos ni clínicamente robustos. Todos los análisis estadísticos se realizaron considerando un nivel de significancia alfa de 0,05 y un intervalo de confianza del 95%.

Resultados

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron 156 pacientes. La mediana de edad fue de 66,0 años (RIC 53,0-74,0), con predominio del sexo femenino (57,7%; n=90). El 19,3% de los casos recibió SI (n=30) (tabla 1).

Tabla 1 Sexo, edad, características clínicas y dosis en la muestra

Variable	Valor
Edad, Mediana (rango intercuartílico)	66,0 (53,0-74,0)
Mujeres, n (%)	90 (57,7)
Sedación inhalatoria, n (%)	85 (54,5)
Ingreso no quirúrgico, n (%)	105 (67,3)
Hipertensión arterial, n (%)	82 (52,6)
Diabetes, n (%)	50 (32,1)
Estado séptico, n (%)	49 (32,0)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	45 (28,9)
Hipotiroidismo, n (%)	41 (26,3)
Inmunosupresión, n (%)	33 (21,2)
Insuficiencia cardíaca congestiva, n (%)	22 (14,2)
Enfermedad renal crónica, n (%)	22 (14,2)
Alcoholismo, n (%)	8 (5,2)
Farmacodependencia, n (%)	5 (3,2)
Tiempo de VMI en días, Mediana (rango intercuartílico)	3,0 (1,0-6,0)
Score APACHE II, Mediana (rango intercuartílico)	13,0 (9,6-20,0)
Dosis de propofol en mg, n (%)	0,0 (0,0-0,0)
Dosis de midazolam en mg, Mediana (rango intercuartílico)	5,0 (5,0-39,8)
Dosis de fentanilo en mcg, Mediana (rango intercuartílico)	885,0 (100-2587,5)
Dosis diaria de fentanilo en mcg, Mediana (rango intercuartílico)	156,7 (50,0-685,1)

En cuanto a las características clínicas, el 67,3% de los ingresos fueron de causa no quirúrgica ($n = 105$) y el 32,0% se encontraba en estado séptico ($n = 49$). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (52,6%; $n = 82$), diabetes mellitus (32,1%; $n = 50$), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (28,9%; $n = 45$), hipotiroidismo (26,3%; $n = 41$), enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca congestiva (14,2% cada una; $n = 22$), inmunosupresión (21,2%; $n = 33$), alcoholismo (5,2%; $n = 8$) y farmacodependencia (3,2%; $n = 5$).

La mediana de duración de la VMI fue de 3,0 días (RIC 1,0–9,0). El puntaje APACHE II mostró una mediana de 13,0 puntos (RIC 9,6–20,0). En relación con los sedantes, se registró una mediana de dosis de propofol de 0,0 mg (RIC 0,0–0,0), ya que fue utilizado solo en 4 casos con dosis entre 21 y 495 mg. Para midazolam, la mediana fue de 5,0 mg (RIC 5,0–39,8); para fentanilo, 885,0 mcg (RIC 100,0–2.587,5), y la dosis diaria de fentanilo fue de 156,7 mcg (RIC 50,0–685,1). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la dosis de midazolam entre los grupos SI y EV ($p < 0,005$), evaluada mediante la prueba de U de Mann-Whitney (tabla 2).

En el subgrupo de pacientes con VMI ≥ 48 horas ($n = 85$), se observó una mediana de edad de 68,0 años (RIC 55,0–74,0), siendo mujeres el 58,8% ($n = 50$). El 28,2% recibió

Tabla 2 Comparación dosis de sedantes en pacientes SI vs. EV en la muestra

Variable	Valor de p*
Dosis de midazolam	0,100
Dosis de propofol	0,574
Dosis de fentanilo	< 0,001
Dosis de dosis diaria de fentanilo	0,905

* U de Mann-Whitney.

Tabla 3 Sexo, edad, características clínicas y dosis en pacientes con VMI > 48 horas

Variable	Valor de p
Edad, Mediana (rango intercuartílico)	68,0 (55,0-74,0)
Mujeres, n (%)	50 (58,8)
Sedación inhalatoria, n (%)	24 (28,2)
Ingreso no quirúrgico, n (%)	23 (27,1)
Hipertensión arterial, n (%)	44 (51,8)
Diabetes, n (%)	30 (36,1)
Estado séptico, n (%)	27 (31,8)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	24 (28,2)
Hipotiroidismo, n (%)	23 (27,1)
Inmunosupresión, n (%)	22 (25,9)
Insuficiencia cardíaca congestiva, n (%)	14 (16,5)
Enfermedad renal crónica, n (%)	14 (16,5)
Alcoholismo, n (%)	4 (4,7)
Farmacodependencia, n (%)	1 (1,2)
Tiempo de VMI en días, Mediana (rango intercuartílico)	6,0 (4,0-9,0)
Score APACHE II, Mediana (rango intercuartílico)	13,0 (10,0-20,0)
Dosis de propofol en mg, n (%)	0,0 (0,0-0,0)
Dosis de midazolam en mg, Mediana (rango intercuartílico)	5,0 (0,0-48,0)
Dosis de fentanilo en mcg, Mediana (rango intercuartílico)	1.900,0 (100,0-3650,0)
Dosis diaria de fentanilo en mcg, Mediana (rango intercuartílico)	288,0 (33,3-678,0)

SI ($n = 24$). Las principales comorbilidades se mantuvieron con frecuencias similares: hipertensión (51,8%), diabetes (31,8%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (28,2%), hipotiroidismo (25,9%), inmunosupresión (27,1%), ERC e ICC (16,5%), alcoholismo (4,7%) y farmacodependencia (1,2%) (tabla 3). En este grupo, la mediana de duración de la VMI fue de 6,0 días (RIC 4,0–9,0), y la mediana del APACHE II fue de 13,0 puntos (RIC 10,0–20,0).

Las dosis de sedantes en este subgrupo mostraron una mediana de 0,0 mg para propofol (RIC 0,0–0,0), 5,0 mg para midazolam (RIC 0,0–48,0), 1.900 mcg para fentanilo (RIC 100–3.650), y una dosis diaria de fentanilo de 288,0 mcg (RIC 33,3–678,0). En los pacientes con SI, la edad fue de 62,5 años (RIC 41,3–73,0), APACHE II de 13,5 puntos (RIC 10,3–21,0), midazolam y propofol con medianas de 0,0 mg

Tabla 4 Comparación edad, APACHE II, SOFA, tiempo de VMI y dosis

Variables	Inhalatoria	Endovenosa	Valor de p*
Muestra, n (%)	24 (28,6)	61 (72,6)	-
Edad, Mediana (rango intercuartílico)	62,5 (41,3-73,0)	68,0 (59,5-75,0)	0,100
Score APACHE II, Mediana (rango intercuartílico)	13,5 (10,3-21,0)	13,0 (9,0-20,0)	0,574
Dosis de midazolam en mg, Mediana (rango intercuartílico)	0,0 (0,0-0,0)	24,0 (5,0-57,5)	<0,001
Dosis de propofol en mg, Mediana (rango intercuartílico)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,905
Dosis de fentanilo en mcg, Mediana (rango intercuartílico)	2.930,0 (0,0-5.495,0)	1.800,0 (100,0-3.175,0)	0,613
Dosis diaria de fentanilo en mcg, Mediana (rango intercuartílico)	201,1 (0,0-684,5)	333,3 (33,3-682,7)	0,385

* U de Mann-Whitney.

(RIC 0,0–0,0), fentanilo de 2.930 mcg (RIC 0,0–5.495), y dosis diaria de fentanilo de 201,1 mcg (RIC 0,0–684,5) (tabla 4).

Comparado con el grupo EV, los pacientes con SI requirieron menores dosis de midazolam, propofol y fentanilo, siendo significativa la diferencia para midazolam ($p < 0,001$), determinada mediante la prueba de U de Mann-Whitney. No se reportaron complicaciones relacionadas con los sedantes en el grupo SI. Finalmente, se intentó ajustar un modelo de regresión logística múltiple, el cual no mostró asociaciones significativas entre las variables clínicas y el tipo de sedación, manteniéndose el mismo patrón observado en los análisis bivariados.

Discusión

El hallazgo principal de este estudio retrospectivo fue que los pacientes con VMI ≥ 48 horas que recibieron SI requirieron menores dosis adicionales de midazolam, propofol y una menor dosis total de fentanilo, en comparación con aquellos bajo sedación EV. Este resultado refuerza la hipótesis de que la SI podría representar una estrategia efectiva para reducir el consumo de opioides en la UCI, en línea con estudios previos que reportan un menor uso de morfina y remifentanilo en pacientes sedados con agentes inhalados^{25,26,39}.

Las propiedades farmacológicas de la SI —inicio y recuperación rápidos, escaso metabolismo sistémico y eliminación pulmonar— permiten una sedación predecible, con menor riesgo de acumulación y abstinencia, lo cual favorece una reducción en la necesidad de opioides y otros sedantes^{31–33}. Además, su perfil antiinflamatorio, cardioprotector y broncodilatador aporta beneficios adicionales en pacientes críticos, particularmente aquellos con SDRA, broncoespasmo, status epiléptico o sedación prolongada^{30–32,36}.

Kermad et al. encontraron que los pacientes bajo SI requerían dosis significativamente menores de opioides (mediana 720 mg equivalentes de morfina) frente al grupo con EV (1.080 mg; $p < 0,001$)²⁶. De forma similar, se ha demostrado una menor necesidad de remifentanilo cuando se utiliza sevoflurano vs. propofol²⁵. Si bien nuestra cohorte no incluyó sevoflurano ni comparó indicadores como PaO₂/FiO₂ o tiempo de extubación, se observó una reducción clínica significativa en la dosis de midazolam, y una tendencia hacia menor uso de fentanilo en el grupo

SI, especialmente tras excluir a los pacientes con VMI > 48 horas.

El potencial ahorro en el uso de opioides no solo implica un beneficio clínico, sino también económico. Estudios comparativos han reportado menores costos totales en pacientes sedados con SI vs. midazolam, debido a menor requerimiento de infusión continua y reducción del tiempo de recuperación^{33–37}. Incluso en escenarios como el SDRA por COVID-19, la SI con sevoflurano se ha asociado a mejor oxigenación y menor mortalidad, ampliando su aplicabilidad en cuidados críticos³⁸.

Aunque el presente estudio no logró significación estadística para todas las variables en el modelo ajustado, probablemente por el tamaño limitado del grupo SI, se observó una diferencia clínica relevante en el requerimiento de sedantes y opioides. Este hallazgo respalda la necesidad de considerar la SI como una herramienta potencialmente útil para mitigar la exposición prolongada a opioides en la UCI, reducir riesgos de dependencia y mejorar la eficiencia en la atención.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que la SI puede contribuir significativamente a la reducción del uso de opioides en pacientes con VMI prolongada. Dado su perfil farmacológico favorable y el creciente cuerpo de evidencia que respalda sus beneficios, la SI debería ser considerada como una alternativa viable en protocolos de sedación en cuidados intensivos, especialmente en contextos donde se busca optimizar el balance entre eficacia analgésica y minimización del riesgo de dependencia.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.acci.2025.09.003](https://doi.org/10.1016/j.acci.2025.09.003).

Financiación

Este artículo no ha recibido financiación para su elaboración ni su publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Stevens JP, Wall MJ, Novack L, Marshall J, Hsu DJ, Howell MD. The Critical Care Crisis of Opioid Overdoses in the United States. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:1803–9.
2. Temesgen N, Chekol B, Tamir T, Eshetie D, Simen N, Feleke A. Adult sedation and analgesia in a resource limited intensive care unit – A Systematic Review and evidence based guideline. *Ann Med Surg (Londres)*. 2021;66.
3. Wang H, Wang C, Wang Y, Tong H, Feng Y, Li M, et al. Sedative drugs used for mechanically ventilated patients in intensive care units: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2019;35:435–46.
4. Jabaudon M, Zhai R, Blondonnet R, Bonda WLM. Inhaled sedation in the intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022;41:101133.
5. Blondonnet R, Quinson A, Lambert C, Audard J, Godet T, Zhai R, et al. Use of volatile agents for sedation in the intensive care unit: A national survey in France. *PLoS One*. 2021;16:e0249889.
6. Krishna B. Inhaled Anesthetics for Sedation in ICU: Widening Horizons! *Indian J Crit Care Med*. 2022;26:889–91.
7. Witenko CJ, Littlefield AJ, Abedian S, An A, Barie PS, Berger K. The Safety of Continuous Infusion Propofol in Mechanically Ventilated Adults With Coronavirus Disease 2019. *Ann Pharmacother*. 2022;56:5–15.
8. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med*. 2013;41:263–306.
9. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. 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*. 2018;46:e825–73.
10. Seo Y, Lee HJ, Ha EJ, Ha TS. 2021 KSCCM clinical practice guidelines for pain, agitation, delirium, immobility, and sleep disturbance in the intensive care unit. *Acute Crit Care*. 2022;37:1–25.
11. Owen GD, Stollings JL, Rakhit S, Wang L, Yu C, Hosay MA, et al. International Analgesia Sedation, and Delirium Practices: a prospective cohort study. *J Intensive Care*. 2019;7:25.
12. Celis-Rodríguez E, Díaz Cortés JC, Cárdenas Bolívar YR, Carriosa González JA, Pinilla DI, Ferrer Zaccaro LE, et al. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia y delirium en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva*. 2020;44:171–84.
13. Casault C, Soo A, Lee CH, Couillard P, Niven D, Stelfox T, et al. Sedation strategy and ICU delirium: a multicentre, population-based propensity score-matched cohort study. *BMJ Open*. 2021;11:e045087.
14. Kok L, Slooter AJ, Hillegers MH, van Dijk D, Veldhuijzen DS. Benzodiazepine Use and Neuropsychiatric Outcomes in the ICU: A Systematic Review*. *Crit Care Med*. 2018;46:1673–80.
15. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, et al. Benzodiazepine Vs. Nonbenzodiazepine-Based Sedation for Mechanically Ventilated Critically Ill Adults. *Crit Care Med*. 2013;41:S30–8.
16. Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of Commonly Used Analgesics and Sedatives in the ICU: Benzodiazepines Propofol, and Opioids. *Anesthesiol Clin*. 2011;29:567–85.
17. Neupane B, Pandya H, Pandya T, Austin R, Spooner N, Rudge J, et al. Inflammation and cardiovascular status impact midazolam pharmacokinetics in critically ill children: An observational, prospective, controlled study. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10.
18. Le Carpentier EC, Canet E, Masson D, Martin M, Deslandes G, Gaultier A, et al. Impact of Inflammation on Midazolam Metabolism in Severe COVID-19 Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112:1033–9.
19. Leite TT, Macedo E, Martins I, da S, Neves FM, de O, Libório AB. Renal Outcomes in Critically Ill Patients Receiving Propofol or Midazolam. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1937–45.
20. Kim HY, Lee JE, Kim HY, Kim J. Volatile sedation in the intensive care unit. *Medicine*. 2017;96:e8976.
21. Roberts DJ, Haroon B, Hall RI. Sedation for Critically Ill or Injured Adults in the Intensive Care Unit. *Drugs*. 2012;72:1881–916.
22. Carrillo-Esper R, Velarde AA, Zepeda AD, Arellano Ramírez A, Pérez Calatayud A, Mendoza Popoca CÚ, et al. Documento de posicionamiento: uso de sedación inhalada en el paciente críticamente enfermo. *Med Crit*. 2022;36:43–64.
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;68:293–9.
24. Krannich A, Leithner C, Engels M, Nee J, Petzinka V, Schröder T, et al. Isoflurane Sedation on the ICU in Cardiac Arrest Patients Treated With Targeted Temperature Management: An Observational Propensity-Matched Study. *Crit Care Med*. 2017;45:e384–90.
25. Jung S, Na S, Kim HB, Joo HJ, Kim J. Inhalation sedation for postoperative patients in the intensive care unit: initial sevoflurane concentration and comparison of opioid use with propofol sedation. *Acute Crit Care*. 2020;35:197–204.
26. 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;35:625–32.
27. Jerath A, Parotto M, Wasowicz M, Ferguson ND. Volatile Anesthetics. Is a New Player Emerging in Critical Care Sedation? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:1202–12.
28. Das A, Sharma A, Kothari N, Goyal S. Are we ready to manage an opioid epidemic in the intensive care unit? *Anesthesiol Intensive Ther*. 2022;54:271–8.
29. Burry LD, Williamson DR, Perreault MM, Rose L, Cook DJ, Ferguson ND, et al. Analgesic, sedative, antipsychotic, and neuromuscular blocker use in Canadian intensive care units: a prospective, multicentre, observational study. *Can J Anaesth*. 2014;61:619–30.
30. Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med*. 2004;32:2241–6.
31. Gil-Castillejos D, Palomanes-Espadale ML, Rosich-Andreu S, Vallés-Fructuoso O, Plans-Galvan O. Safe use of inhaled sedation in critically ill patients with invasive mechanical ventilation. *Enferm Intensiva (English Ed)*. 2025;36:100490.
32. Meiser A, Volk T, Wallenborn J, Guenther U, Becher T, Bracht H, et al. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device vs. 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;9:1231–40.
33. Jerath A, Panckhurst J, Parotto M, Lightfoot N, Wasowicz M, Ferguson ND, et al. Safety and Efficacy of Volatile Anesthetic Agents Compared With Standard Intravenous Midazolam/Propofol Sedation in Ventilated Critical Care Patients: A Meta-analysis and Systematic Review of Prospective Trials. *Anesth Analg*. 2017;124:1190–9.
34. L'her E, Dy L, Pili R, Prat G, Tonnelier JM, Lefevre M, et al. Feasibility and potential cost/benefit of routine isoflurane sedation using an anesthetic-conserving device: a prospective observational study. *Respir Care*. 2008;53:1295–303.
35. Blondonnet R, Simand LA, Vidal P, Borao L, Bourguignon N, Morand D, et al. Design and Rationale of the Sevoflurane for

- Sedation in Acute Respiratory Distress Syndrome (SESAR) Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2022;11:2796.
36. Fukazawa K, Lee HT. Volatile Anesthetics and AKI: risks, mechanisms, and a potential therapeutic window. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:884–92.
37. Röhm KD, Wolf MW, Schöllhorn T, Schellhaass A, Boldt J, Piper SN. Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med.* 2008;34:1683.
38. Martínez-Castro S, Monleón B, Puig J, Ferrer Gomez C, Quesada M, Pestaña D, et al. Sedation with Sevoflurane vs. Propofol in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: Results from a Randomized Clinical Trial. *J Pers Med.* 2023;13:925.
39. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med.* 2011;37:933–41.