

Resumen ejecutivo: Guías de práctica clínica para el manejo del dolor, la agitación/sedación, el delirium, la inmovilidad y las alteraciones del sueño en pacientes adultos en la UCI

John W. Devlin, PharmD, FCCM (Chair)^{1,2}; Yoanna Skrobik, MD, FRCP(c), MSc, FCCM (Vice-Chair)^{3,4}; Céline Gélinas, RN, PhD⁵; Dale M. Needham, MD, PhD⁶; Arjen J. C. Slooter, MD, PhD⁷; Pratik P. Pandharipande, MD, MSCI, FCCM⁸; Paula L. Watson, MD⁹; Gerald L. Weinhouse, MD¹⁰; Mark E. Nunnally, MD, FCCM^{11,12,13,14}; Bram Rochweg, MD, MSc^{15,16}; Michele C. Balas, RN, PhD, FCCM, FAAN^{17,18}; Mark van den Boogaard, RN, PhD¹⁹; Karen J. Bosma, MD^{20,21}; Nathaniel E. Brummel, MD, MSCI^{22,23}; Gerald Chanques, MD, PhD^{24,25}; Linda Denehy, PT, PhD²⁶; Xavier Drouot, MD, PhD^{27,28}; Gilles L. Fraser, PharmD, MCCM²⁹; Jocelyn E. Harris, OT, PhD³⁰; Aaron M. Joffe, DO, FCCM³¹; Michelle E. Kho, PT, PhD³⁰; John P. Kress, MD³²; Julie A. Lanphere, DO³³; Sharon McKinley, RN, PhD³⁴; Karin J. Neufeld, MD, MPH³⁵; Margaret A. Pisani, MD, MPH³⁶; Jean-Francois Payen, MD, PhD³⁷; Brenda T. Pun, RN, DNP²³; Kathleen A. Puntillo, RN, PhD, FCCM³⁸; Richard R. Riker, MD, FCCM²⁹; Bryce R. H. Robinson, MD, MS, FACS, FCCM³⁹; Yahya Shehabi, MD, PhD, FCICM⁴⁰; Paul M. Szumita, PharmD, FCCM⁴¹; Chris Winkelman, RN, PhD, FCCM⁴²; John E. Centofanti, MD, MSc⁴³; Carrie Price, MLS⁴⁴; Sina Nikayin, MD⁴⁵; Cheryl J. Misak, PhD⁴⁶; Pamela D. Flood, MD⁴⁷; Ken Kiedrowski, MA⁴⁸; Waleed Alhazzani, MD, MSc (Methodology Chair)^{16,49}

¹School of Pharmacy, Northeastern University, Boston, MA.

²Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Tufts Medical Center, Boston, MA.

³Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, QC, Canada.

⁴Regroupement de Soins Critiques Respiratoires, Réseau de Santé Respiratoire, Montreal, QC, Canada.

⁵Ingram School of Nursing, McGill University, Montreal, QC, Canada.

⁶Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.

⁷Department of Intensive Care Medicine, Brain Center Rudolf Magnus, University Medical Center, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

⁸Department of Anesthesiology, Division of Anesthesiology Critical Care Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

⁹Division of Sleep Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

¹⁰Division of Pulmonary and Critical Care, Brigham and Women's Hospital and School of Medicine, Harvard University, Boston, MA.

¹¹Division of Anesthesiology, Perioperative Care and Pain Medicine, New York University Langone Health, New York, NY.

¹²Division of Medicine, New York University Langone Health, New York, NY.

¹³Division of Neurology, New York University Langone Health, New York, NY.

¹⁴Division of Surgery, New York University Langone Health, New York, NY.

¹⁵Department of Medicine (Critical Care), McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

¹⁶Department of Health Research Methods, Impact and Evidence, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

¹⁷The Ohio State University, College of Nursing, Center of Excellence in Critical and Complex Care, Columbus, OH.

¹⁸The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, OH.

¹⁹Department of Intensive Care Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands.

²⁰Division of Critical Care, London Health Sciences Centre, London, ON, Canada.

²¹Schulich School of Medicine & Dentistry, University of Western Ontario, London, ON, Canada.

²²Center for Quality Aging, Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

²³Center for Health Services Research, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

²⁴Department of Anesthesia and Intensive Care, Montpellier University Saint Eloi Hospital, Montpellier, France.

²⁵PhyMedExp, INSERM, CNRS, University of Montpellier, Montpellier, France.

²⁶Melbourne School of Health Sciences, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia.

- ²⁷Faculte de Medecine Pharmacie, University of Poitiers, Poitiers, France.
- ²⁸Service de Neurophysiologie, CHU de Poitiers, Poitiers, France.
- ²⁹Department of Critical Care, Maine Medical Center and School of Medicine, Tufts University, Portland, ME.
- ³⁰School of Rehabilitation Science, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.
- ³¹Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Harborview Medical Center, University of Washington, Seattle, WA.
- ³²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, IL.
- ³³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Intermountain Healthcare, Salt Lake City, UT.
- ³⁴School of Nursing and Midwifery, Deakin University, Geelong, VIC, Australia.
- ³⁵Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD.
- ³⁶Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, School of Medicine, Yale University, New Haven, CT.
- ³⁷Department of Anesthesiology and Critical Care, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France.
- ³⁸School of Nursing, University of California San Francisco, San Francisco, CA.
- ³⁹Department of Surgery, University of Washington, Seattle, WA.
- ⁴⁰Department of Critical Care and Perioperative Medicine, School of Clinical Sciences, Monash University, Melbourne, VIC, Australia.
- ⁴¹Department of Pharmacy, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.
- ⁴²Frances Payne Bolton School of Nursing, Case Western Reserve University, Cleveland, OH.
- ⁴³Department of Anesthesia and Critical Care, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.
- ⁴⁴Welch Medical Library, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.
- ⁴⁵Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, New York Medical College, Valhalla, NY.
- ⁴⁶Department of Philosophy, University of Toronto, Toronto, CA.
- ⁴⁷Division of Anesthesiology, Stanford University Hospital, Palo Alto, CA.
- ⁴⁸Patient and Family Advisory Committee, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD.
- ⁴⁹Department of Medicine (Critical Care and Gastroenterology), McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

Las siguientes sociedades científicas auspician estas guías: American Association of Critical Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Clinical Pharmacy, American Delirium Society, Australian College of Critical Care Nurses, Canadian Critical Care Society, Eastern Association for the Surgery of Trauma, European Delirium Association, European Federation of Critical Care Nursing Associations, Neurocritical Care Society, and Society of Critical Care Anesthesiologists.

Este artículo cuenta con material digital suplementario, accesible en: http://bit.ly/padis_spanish_suppl_2019.

Para más información sobre este artículo, se puede contactar al autor: j.devlin@neu.edu

(*Crit Care Med* 2018; 46:1532–1548)

Palabras clave: delirium; guidelines; intensive care; mobilization; pain; sedation; sleep

Traducción y adaptación: Carini, FC^{1,2}; Bezzi, M³; Busico, M²; Casabella, C¹; Foster, C²; Goldberg, A^{1,3}; Olmos, D¹; Plotnikow, G^{2,3}; Setten, M²; Urrutia, JG²; Villalba, D².

Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI)

¹Comité de Sedación, Analgesia y Delirium

²Comité de Seguimiento y Rehabilitación

³Capítulo de Kinesiólogía Intensivista

Mail de contacto: federico.carini@hiba.org.ar

Las guías de práctica clínica, en general producidas por sociedades científicas, están pensadas para aportar una revisión actualizada y transparente de la investigación relevante sobre un área de interés y con el objetivo de guiar la práctica clínica. En línea con ello, las Guías 2018 para el manejo del dolor, la agitación/sedación, el delirium, la inmovilidad (rehabilitación/movilización) y el sueño (su alteración) o Guías PADIS 2018 (1) [del inglés *Pain, Agitation/sedation, Delirium, Immobility (rehabilitation/mobilization), and Sleep (disruption)*] se suman a este objetivo de varias maneras: 1) actualizando las guías PAD 2013 (2) (referidas a Dolor, Agitación y Delirium; del inglés *Pain, Agitation and Delirium*), 2) agregando dos temas inseparables en la práctica diaria (inmovilidad y sueño); 3) incluyendo a los pacientes como colaboradores y co-autores; y 4) invitando a panelistas de distintos países de altos ingresos como un primer paso para la incorporación de prácticas más diversas y experiencia de la comunidad internacional de cuidados críticos.

Los lectores encontrarán 37 recomendaciones con su respectiva justificación (derivada de una pregunta del tipo Paciente, Intervención, Comparación y Resultado o outcome; pregunta PICO), dos declaraciones de buena práctica y 32 recomendaciones (derivadas de preguntas descriptivas no ligadas a una acción particular para los que no se utilizó la metodología de evaluación GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, o Clasificación de la evaluación, desarrollo y evaluación de las recomendaciones), distribuidas en las 5 secciones que componen la guía. Sólo 2 de las 37 recomendaciones son fuertes; la mayoría son condicionales. En comparación con una recomendación fuerte (la más valorada por los profesionales de la salud), las recomendaciones condicionales son aplicables a la mayoría de los pacientes adultos críticamente enfermos, pero no a todos, y derivan de evidencia conflictiva, de baja calidad, insuficiente, aplicable sólo a un sub-grupo de pacientes o cuando el beneficio potencial es muy similar a los riesgos inherentes a esa práctica o tratamiento. Las tablas y figuras suplementarias a las guías aportan el contexto en el que se pensaron las preguntas, los perfiles de evidencia obtenidos, las tablas de “evidencia a la decisión” que se utilizaron para hacer las recomendaciones y los resultados de la votación. También describimos las faltas de evidencia (“evidence gaps”) que nos impiden responder completamente todas las preguntas que creemos son prioritarias para el equipo de salud.

Las cinco secciones de esta guía están relacionadas y, por ende, la guía debe considerarse como una unidad y no como recomendaciones individuales o distintas entre sí. En línea con ello, para ayudar con la interpretación de esta guía y la comprensión del proceso de producción de esta, se han publicado por separado un artículo referido a la implementación e integración de estas recomendaciones (3) y una descripción detallada de las innovaciones metodológicas que se aplicaron en la confección de esta guía (4). Este resumen ejecutivo resalta las 18 recomendaciones que los líderes de cada sección junto con el presidente y vicepresidente consideraron serían de interés prioritario para el equipo de salud en medicina crítica. Todas

las recomendaciones PADIS (incluyendo las que se resaltan en este resumen) se encuentran en la **Tabla 1**. Todas las preguntas descriptivas y las recomendaciones sin clasificar se encuentran en la **Tabla 2**.

RECOMENDACIONES

Dolor

El dolor es un fenómeno complejo y con muchos factores a considerar. Es fundamental entonces mantener un abordaje organizado para su evaluación y manejo, en particular en los pacientes críticos. En esta población, en los que el patrón de referencia para medir la intensidad del dolor es el auto-reporte del paciente, la incapacidad de comunicarse con claridad no previene que el paciente tenga dolor o la necesidad de evaluar adecuadamente ese signo en los pacientes (5). El dolor intenso afecta negativamente la evolución de los pacientes críticos (6) más allá incluso de la mera incomodidad que puede generar. La implementación de protocolos guiados en la evaluación sistemática del dolor y con enfoques protocolizados para su tratamiento precoz mejoran los resultados en la UCI y en la práctica médica en general (5, 6). La titulación cuidadosa de la dosis de analgésicos es importante para balancear los riesgos y beneficios asociados con la exposición a los opioides (7-10).

Protocolos para la evaluación y tratamiento del dolor

Pregunta: ¿Debería utilizarse un protocolo para la evaluación y tratamiento del dolor (analgésia / analgosedación) como práctica habitual en el cuidado de pacientes críticos en comparación con el cuidado standard?

Declaración de Buena Práctica: El manejo del dolor en pacientes de UCI debería estar guiado por una evaluación rutinaria del dolor y el mismo debería ser tratado previo a la consideración de un agente sedante.

Recomendación: Sugerimos utilizar un protocolo para el manejo del dolor y la sedación basado en la evaluación escalonada en adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, calidad de evidencia moderada).

Comentarios: Para esta recomendación la analgosedación se define tanto como analgesia antes de sedación (ej., un analgésico [generalmente un opioide] es utilizado antes del sedante para alcanzar un objetivo de sedación) o sedación basada en analgesia (ej., un analgésico [generalmente un opioide] es utilizado en lugar de un sedante como para alcanzar un objetivo de sedación). La implementación de esta recomendación infiere que las instituciones deberían tener un protocolo guiado de evaluación que considere la evaluación regular del dolor y la sedación utilizando herramientas validadas, que provea una clara guía en la selección de la medicación y dosis y que haga del tratamiento del dolor una prioridad sobre la sedación.

Nuestro análisis agrupado sugiere que los programas para el manejo protocolizado del dolor y la sedación (analgésia / analgosedación) en comparación con los tratamientos habituales reducen el requerimiento de sedantes, la duración de ventilación mecánica, la estadía total en UCI (UCI-LOS) y la intensidad del dolor (5, 11-31). Los miembros del panel consi-

deraron que era una recomendación condicional teniendo en cuenta que los beneficios del manejo protocolizado no se objetivaron en todos los resultados (*outcomes*) críticos.

Tratamientos farmacológicos coadyuvantes a los opioides

Los opioides continúan siendo la primera línea de tratamiento para el dolor en la mayoría de las UCI. Sin embargo, hay una creciente preocupación por sus efectos adversos, como sedación excesiva, delirium, depresión respiratoria, íleo e inmunosupresión, y la posibilidad de que ello aumente la UCI-LOS y además empeore los resultados funcionales al alta de la UCI. El panel apoya la utilización de tratamientos multimodales del dolor como un componente fundamental del abordaje de analgesia primero para minimizar la dosis de opioides y sedantes que se utilizan y optimizar la analgesia y la rehabilitación, como se describe más abajo.

Paracetamol

Pregunta: ¿Debería utilizarse paracetamol como adyuvante para reducir la dosis de opioides (vs opioide aislado) para el manejo del dolor en pacientes adultos críticos?

Recomendación: Sugerimos utilizar paracetamol como adyuvante a los opioides para reducir la intensidad de dolor y el consumo de opioides para el manejo del dolor en pacientes críticos adultos (recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia).

En pacientes cursando el postoperatorio (POP) de diversas cirugías, la utilización de paracetamol 1 gr cada 6 hs, en comparación con placebo, logró una reducción de la intensidad del dolor y del consumo total de opioides en las primeras 24 hs del POP (33,34). El riesgo de hipotensión asociada al paracetamol EV podría impedir su uso en algunos pacientes (35). Teniendo en cuenta estos hallazgos, el panel sugiere utilizar paracetamol (EV, oral o rectal) para reducir la intensidad del dolor y el consumo de opioides en pacientes críticos con dolor, en particular en pacientes con mucho riesgo de efectos adversos por el uso de opioides.

Nefopam

Pregunta: ¿Debería utilizarse nefopam como adyuvante o como reemplazo de los opioides (vs un opioide en forma aislada) para el tratamiento del dolor en pacientes críticos adultos?

Recomendación: Sugerimos utilizar nefopam (si es posible) ya sea como adyuvante o como reemplazo de los opioides para reducir la dosis total de opioides y sus efectos adversos asociados en el tratamiento del dolor en paciente críticos adultos (recomendación condicional, calidad muy baja de evidencia).

El nefopam es un analgésico no opioide; una dosis de 20 mg tiene un efecto analgésico comparable a 6 mg de morfina EV (36). El nefopam tiene ventajas por su perfil de seguridad sobre los opioides y otros analgésicos no opioides (por ej., AINEs selectivas de la COX 1) ya que no altera la hemostasia, la integridad de la mucosa gástrica, la función renal y tampoco compromete la conciencia, la función ventilatoria ni la motilidad intestinal. Sin embargo, puede generar taquicardia, glaucoma, convulsiones y delirium. Aunque no está disponible en los Estados Unidos o en

TABLA 1. Resumen de las recomendaciones y preguntas PICO (población, intervención, comparación y resultados) de actuación

Pregunta	Recomendación	Fortaleza	Calidad de evidencia
Dolor			
En los pacientes adultos críticamente enfermos, ¿debería aplicarse la evaluación y manejo protocolizado del dolor (analgesia/analgesedación) en lugar del cuidado habitual?	El manejo del dolor en los pacientes críticos adultos debería ser guiado por la evaluación rutinaria del dolor y debería tratarse el dolor antes de considerar una droga sedante (declaración de buena práctica) Sugerimos utilizar un enfoque protocolizado basado en la evaluación para el manejo de la analgesia y la sedación en los pacientes críticos adultos. Comentarios: en esta recomendación, se define la analgesedación como la estrategia de analgesia antes que sedación (usando primero un analgésico, generalmente un opioide, antes que un sedante, para alcanzar el objetivo de sedación) o la sedación basada en la analgesia (usando un analgésico, generalmente opioide, en lugar de un sedante para alcanzar el objetivo de sedación). La implementación de esta recomendación infiere que las instituciones deberían tener un protocolo guiado por la evaluación que implica evaluaciones frecuentes de dolor y sedación utilizando escalas validadas, que brinda una guía clara sobre la selección y dosis de la medicación y que prioriza el tratamiento del dolor sobre el uso de sedación.	N/A Condiciona	N/A Moderada
En pacientes adultos críticamente enfermos, ¿Debería utilizarse paracetamol como coadyuvante de un opioide (en comparación con solo un opioide) para el manejo del dolor?	Sugerimos el uso de paracetamol como coadyuvante al tratamiento con opioides para disminuir la intensidad del dolor y el consumo de opioides en pacientes adultos críticamente enfermos	Condiciona	Muy baja
En pacientes adultos críticamente enfermos, ¿Debería usarse nefopam como tratamiento coadyuvante o en reemplazo de un opioide (en comparación con sólo un opioide) para el manejo del dolor?	De ser posible, sugerimos el uso de nefopam para el manejo del dolor en los pacientes críticos, ya sea como tratamiento adjunto o como reemplazo del tratamiento con opioides para disminuir el consumo de opioides y sus posibles efectos adversos.	Condiciona	Muy baja
En pacientes adultos críticamente enfermos, ¿debería ser utilizada la ketamina como tratamiento coadyuvante de los opioides (en comparación con sólo un opioide) para el manejo del dolor?	Sugerimos utilizar ketamina en bajas dosis (1-2 µg/kg/hr) como coadyuvante de la terapia con opioides, cuando el objetivo es reducir el consumo de opioides en pacientes adultos que ingresan a la UCI en el período postoperatorio.	Condiciona	Baja
En pacientes adultos críticamente enfermos, ¿Deberían usarse drogas para el tratamiento del dolor neuropático (gabapentín, carbamazepina, pregabalina) como coadyuvante de los opioides (en comparación con el uso sólo de opioides) para el manejo del dolor?	Recomendamos el uso de drogas para el tratamiento del dolor neuropático (gabapentín, carbamazepina y pregabalina) junto con opioides para el manejo del dolor neuropático en el paciente crítico	Fuerte	Moderada
	Sugerimos utilizar uno de estos fármacos en conjunto con opioides para el manejo de dolor en adultos en la UCI en POP de cirugía cardiovascular	Condiciona	Baja

(Continúa)

TABLA 1. Resumen de las recomendaciones y preguntas PICO (población, intervención, comparación y resultados) de actuación (Continuación)

Pregunta	Recomendación	Fortaleza	Calidad de evidencia
En pacientes adultos críticamente enfermos, ¿debería utilizarse lidocaína endovenosa como tratamiento adyuvante a los opioides (en comparación con sólo opioides) para el manejo del dolor?	Sugerimos no utilizar lidocaína endovenosa en forma rutinaria como coadyuvante del tratamiento opioide para el manejo del dolor en el paciente crítico	Condicional	Baja
En pacientes adultos críticamente enfermos, ¿debería usarse como coadyuvante del tratamiento con opioides a AINEs COX-1 selectivos (en comparación con sólo opioides) para el manejo del dolor?	Sugerimos no utilizar en forma rutinaria un AINE COX-1 selectivo como adjunto al tratamiento con opioides para el manejo del dolor en los pacientes críticos	Condicional	Baja
¿Debería utilizarse un opioide (en comparación con no opioides) para los pacientes adultos críticamente enfermos que son sometidos a procedimientos?	Sugerimos usar opioides, en la menor dosis efectiva, para el manejo del dolor relacionado con los procedimientos en los pacientes críticos. Comentarios: cuando se considere que el tratamiento con opioides es la intervención farmacológica más apropiada para manejar el dolor relacionado con procedimientos, se debería recurrir a los mismos opioides (fentanilo, hidromorfona, morfina y remifentanilo) que se recomiendan para el manejo del dolor en las guías del 2013 (2).	Condicional	Moderada
En pacientes críticos adultos que son sometidos a procedimientos, ¿Deberían usarse altas dosis de opioides (en comparación con dosis bajas de opioides)?			
En pacientes críticos adultos que son sometidos a procedimientos, ¿debería utilizarse analgesia local (en comparación con un opioide)?	Sugerimos no utilizar analgesia local ni óxido nitroso para el manejo del dolor durante la remoción de los tubos pleurales en pacientes críticos adultos.	Condicional	Baja
En pacientes críticos adultos que son sometidos a procedimientos, ¿debería usarse óxido nítrico (en comparación con un opioide)?			
En pacientes críticos adultos que son sometidos a procedimientos, ¿deberían usarse anestésicos inhalatorios (en comparación de no utilizar estas drogas)?	Recomendamos no utilizar anestésicos inhalatorios para el manejo del dolor asociado a procedimientos en pacientes adultos	Fuerte	Muy baja
En pacientes críticos adultos que son sometidos a procedimientos, ¿debería usarse un AINE (en comparación con opioides) ya sea por vía endovenosa, oral o rectal?	Sugerimos utilizar un AINE administrado por vía endovenosa, oral o rectal como una alternativa a los opioides para el manejo del dolor durante procedimientos aislados y poco frecuentes en los pacientes críticos	Condicional	Baja
En pacientes críticos adultos que son sometidos a procedimientos, ¿debería usarse un gel tópico de AINE (en comparación de no utilizarlo)?	Sugerimos no utilizar AINEs en forma tópica para el manejo del dolor asociado a procedimientos	Condicional	Baja

(Continúa)

TABLA 1. Resumen de las recomendaciones y preguntas PICO (población, intervención, comparación y resultados) de actuación (Continuación)

Pregunta	Recomendación	Fortaleza	Calidad de evidencia
¿Debería utilizarse ciberterapia (por ej. realidad virtual) para el manejo del dolor en pacientes adultos críticamente enfermos? (en comparación de no utilizar ciberterapia).	Sugerimos no ofrecer ciberterapia (realidad virtual) ni hipnosis para el manejo del dolor en los pacientes críticos	Condiciona	Muy baja
¿Debería utilizarse hipnosis para el manejo del dolor en pacientes adultos críticamente enfermos? (en comparación con no utilizar hipnosis).			
¿Debería utilizarse masoterapia para el manejo del dolor en pacientes adultos críticamente enfermos? (en comparación con no utilizar masoterapia).	Sugerimos ofrecer masoterapia para el manejo del dolor en los pacientes críticos. Comentarios: las intervenciones de masoterapia fueron variables en términos de duración de la sesión (10 a 30 minutos), frecuencia (una vez o a demanda), duración (1 a 7 días) y área corporal (espalda, pies y manos o sólo manos).	Condiciona	Baja
¿Debería utilizarse musicoterapia para el manejo del dolor, tanto en reposo como durante los procedimientos, en pacientes adultos críticamente enfermos? (en comparación con no utilizar musicoterapia).	Sugerimos ofrecer musicoterapia para aliviar el dolor de reposo y asociado a procedimientos en pacientes críticos	Condiciona	Baja
¿Debería utilizarse crioterapia para el manejo del dolor asociado a procedimientos en pacientes adultos críticamente enfermos? (en comparación con no utilizar crioterapia).	Sugerimos ofrecer crioterapia para el manejo del dolor asociado a procedimientos en los pacientes críticos. Comentarios: se aplicaron compresas frías envueltas en gasa durante 10 minutos en el área alrededor del tubo pleural previo a su remoción	Condiciona	Baja
¿Deberían utilizarse técnicas de relajación para el manejo del dolor asociado a procedimientos en pacientes adultos críticamente enfermos? (en comparación con no utilizar técnicas de relajación).	Sugerimos ofrecer técnicas de relajación para el manejo del dolor asociado a procedimientos en los pacientes críticos. Comentarios: en cada estudio utilizaron distintas técnicas de relajación	Condiciona	Muy baja
Agitación/sedación			
En los pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica, la sedación superficial (en comparación con la sedación profunda, ¿afecta en forma significativa los resultados?	Sugerimos el uso de sedación superficial (en comparación con sedación profunda) en los pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica	Condiciona	Baja
En los pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica tras una cirugía cardíaca programada, ¿debería usarse propofol (en comparación con benzodiazepinas) como esquema de sedación?	Sugerimos el uso de propofol por sobre las benzodiazepinas para la sedación de pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica en el postoperatorio de cirugía cardíaca	Condiciona	Baja

(Continúa)

TABLA 1. Resumen de las recomendaciones y preguntas PICO (población, intervención, comparación y resultados) de actuación (Continuación)

Pregunta	Recomendación	Fortaleza	Calidad de evidencia
<p>En los pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica, ¿debería usarse propofol (en comparación con benzodiazepinas) para el manejo de la sedación?</p> <p>En los pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica, ¿debería usarse dexmedetomidina (en comparación con benzodiazepinas) para el manejo de la sedación?</p> <p>En los pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica, ¿debería usarse dexmedetomidina (en comparación con propofol) para el manejo de la sedación?</p>	Sugerimos el uso de propofol o dexmedetomidina por sobre benzodiazepinas para la sedación de pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica	Condicional	Baja
Delirium			
En los pacientes adultos críticamente enfermos, ¿debería evaluarse el delirium utilizando herramientas validadas (en comparación con no realizar esta evaluación con herramientas válidas)?	<p>Los pacientes críticos deberían ser evaluados en forma rutinaria utilizando una herramienta validada para la detección del delirium (declaración de buena práctica)</p> <p>Comentario: las guías del 2013 brindaron un análisis de las propiedades psicométricas de las herramientas para la evaluación del dolor, la sedación y el delirium. En estas guías no se realizó una reevaluación de las propiedades psicométricas de las escalas de evaluación del delirium. El objetivo de esta pregunta es el efecto de utilizar cualquier herramienta para la evaluación del delirium (en comparación con no utilizar herramientas) en la práctica diaria.</p>	N/A	N/A
¿Debería utilizarse alguna droga (en comparación con no usarla) para la prevención del delirium en los adultos críticos?	Sugerimos no utilizar haloperidol, antipsicóticos atípicos, dexmedetomidina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) o ketamina para prevenir delirium en los pacientes críticos	Condicional	Muy baja a baja
¿Debería utilizarse alguna droga (en comparación con no usarla) el tratamiento del delirium subclínico en los adultos críticos?	Sugerimos no utilizar haloperidol o antipsicóticos atípicos para tratar el delirium subclínico en pacientes críticos	Condicional	Muy baja a baja
¿Debería utilizarse alguna droga (en comparación con no usarla) para el tratamiento del delirium en todos los adultos críticos?	Sugerimos no usar en forma rutinaria haloperidol, antipsicóticos atípicos o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) para el tratamiento del delirium.	Condicional	Baja
	Sugerimos utilizar dexmedetomidina como tratamiento del delirium en pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica cuando la agitación impide el weaning o la extubación	Condicional	Baja

(Continúa)

TABLA 1. Resumen de las recomendaciones y preguntas PICO (población, intervención, comparación y resultados) de actuación (Continuación)

Pregunta	Recomendación	Fortaleza	Calidad de evidencia
En pacientes adultos críticamente enfermos, ¿debería aplicarse una estrategia no farmacológica de un componente único no enfocada en la higiene del sueño o la movilización temprana (en comparación con no utilizar dicha estrategia) para reducir la incidencia de delirium?	Sugerimos no usar terapia de luz brillante para disminuir el delirium en pacientes críticos adultos	Condicional	Moderada
En pacientes adultos críticamente enfermos, ¿debería aplicarse una estrategia no farmacológica de múltiples intervenciones (en comparación con no utilizar dicha estrategia) para reducir la incidencia de delirium?	Sugerimos utilizar una estrategia no farmacológica de múltiples intervenciones que se enfoque (pero no esté limitada) en la reducción de factores de riesgo modificables para el delirium, mejorando la función cognitiva, optimizando el sueño, la movilidad, la visión y la audición. Comentarios: estas intervenciones múltiple incluyen (pero no están limitadas a) estrategias para reducir o acortar la duración del delirium (por ejemplo, reorientación, estimulación cognitiva, uso de relojes), mejorar el sueño (minimizar la luz y el sonido), mejorar el alerta (reducir la sedación), reducir la inmovilización (rehabilitación o movilización temprana) y disminuir las disfunciones visuales o auditivas (permitir el uso de dispositivos como audífonos y anteojos)	Condicional	Baja
Inmovilidad (movilización/rehabilitación)			
En los pacientes adultos críticamente enfermos, en términos de mejoría de resultados a nivel del paciente, la familia o el sistema de salud, ¿es beneficioso el uso de rehabilitación o movilización (ya sea en la cama o fuera de la cama) en comparación con el cuidado habitual, una intervención distinta de rehabilitación/movilización, o placebo?	Sugerimos realizar movilización o rehabilitación en los pacientes críticos (recomendación condicional, evidencia de baja calidad). Comentarios: rehabilitación es "un conjunto de intervenciones diseñadas para optimizar la funcionalidad y disminuir la discapacidad de aquellos individuos con trastornos de salud". Movilización es una técnica dentro de la rehabilitación que facilita la motilidad de los pacientes y genera un gasto de energía con el objetivo de mejorar los resultados de los pacientes. Esta recomendación apoya la realización de rehabilitación o movilización en lugar del tratamiento habitual o de intervenciones similares con menor duración, menor frecuencia o un comienzo más tardío. La implementación de esta recomendación va a verse influenciada por factores relacionados con la aplicabilidad, particularmente con la disponibilidad variable de personal y recursos apropiados para realizar rehabilitación o movilización de las UCI.	Condicional	Baja
Sueño			
En los pacientes adultos críticos, ¿debería utilizarse en forma rutinaria el monitoreo fisiológico para evaluar clínicamente el sueño?	Sugerimos no utilizar monitoreo fisiológico del sueño en forma rutinaria Comentarios: monitoreo fisiológico se refiere al uso de actigrafía, análisis biespectral, electroencefalografía y polisomnografía para determinar si un paciente está despierto o dormido. Específicamente "NO" incluye la evaluación del sueño percibido por el paciente con cualquier herramienta validada (por ejemplo, el cuestionario de sueño de Richards Campbell) o métodos informales subjetivos.	Condicional	Muy baja

(Continúa)

TABLA 1. Resumen de las recomendaciones y preguntas PICO (población, intervención, comparación y resultados) de actuación (Continuación)

Pregunta	Recomendación	Fortaleza	Calidad de evidencia
¿Debería usarse ventilación asisto-controlada (en comparación con ventilación por presión de soporte) para mejorar el sueño en los pacientes adultos?	Sugerimos utilizar ventilación asisto-controlada durante la noche (en lugar de presión de soporte) para mejorar el sueño en los pacientes adultos	Condiciona	Baja
Durante la noche, ¿debería utilizarse un modo proporcional (en comparación con ventilación por presión de soporte) en los pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica?	No realizamos ninguna recomendación con respecto al uso de modos proporcionales durante la noche (en lugar de presión de soporte) para mejorar el sueño en los pacientes adultos	Ninguna	Muy baja
En los pacientes adultos con requerimiento de VNI ¿debería utilizarse un equipo apto para VNI (en comparación con un ventilador microprocesado con módulo de VNI) para mejorar el sueño?	Sugerimos usar equipos aptos para VNI o ventiladores microprocesados con módulo de VNI para los pacientes con requerimiento de VNI para mejorar el sueño	Condiciona	Muy baja
En los pacientes críticos adultos, ¿debería utilizarse aromaterapia, acupuntura o música durante la noche (en comparación con no usarlas) para mejorar el sueño?	Sugerimos no usar aromaterapia, acupuntura o música durante la noche para mejorar el sueño de los pacientes críticos	Condiciona	Baja- muy baja
En los pacientes adultos críticamente enfermos, ¿deberían aplicarse durante la noche estrategias de reducción lumínica y sonora (en comparación con no usarlas) para mejorar el sueño?	Sugerimos aplicar estrategias para la disminución nocturna lumínica y sonora para mejorar el sueño en los pacientes críticos	Condiciona	Baja
¿Deberían administrarse drogas inductoras de sueño (melatonina, dexmedetomidina o propofol) (en comparación con no administrar dichas drogas) para mejorar el sueño de los pacientes críticos adultos?	No emitimos ninguna recomendación con respecto al uso de melatonina para mejorar el sueño en los pacientes críticos.	Ninguna	Muy baja
	No emitimos ninguna recomendación con respecto al uso de dexmedetomidina para mejorar el sueño en los pacientes críticos.	Ninguna	Baja
	Sugerimos no usar propofol para mejorar el sueño de los pacientes críticos.	Condiciona	Baja
¿Debería utilizarse un protocolo para la promoción del sueño en los pacientes adultos críticamente enfermos?	Sugerimos utilizar un protocolo de múltiples componentes para la promoción del sueño en los pacientes críticos	Condiciona	Muy baja

Notas: COX-1: ciclooxigenasa 1, HMG-CoA: 3- hidroxil 3- metilglutaril coenzima A reductasa, N/A: no aplica, VNI: ventilación no invasiva, AINE: antiinflamatorio no esteroide.

TABLA 2. Resumen de las preguntas descriptivas y declaraciones sin calificar

Pregunta descriptiva	Declaración sin calificar
Dolor	
<p>¿Qué factores influyen sobre el dolor, tanto en reposo como asociado a procedimientos, en los pacientes adultos críticamente enfermos?</p>	<p>El dolor en reposo se ve influenciado por factores psicológicos (por ejemplo, ansiedad o depresión) y demográficos (por ejemplo, menor edad, presencia de una o más comorbilidades, antecedentes quirúrgicos).</p> <p>El dolor asociado a procedimientos se ve influenciado por la intensidad del dolor previa al procedimiento, el tipo de procedimiento, diagnósticos quirúrgicos o trauma y factores demográficos (menor edad, sexo femenino y etnia no caucásica).</p>
<p>¿Cuáles son los métodos más confiables y válidos para evaluar en dolor en pacientes críticos adultos?</p>	<p>Escalas de dolor referido por el paciente: el dolor referido por el paciente es el estándar de evaluación del dolor en pacientes que pueden comunicarse en forma confiable. En los pacientes críticos adultos que pueden referir dolor, la escala numérica de 0 a 10, ya sea verbal o visual, es una escala de evaluación válida y factible.</p> <p>Herramientas de evaluación de dolor basadas en comportamiento: en los pacientes adultos críticos que no pueden referir su dolor y en quienes se pueden observar comportamientos, las escalas que demostraron la mayor validez y confiabilidad para el monitoreo del dolor son la escala conductual de dolor (BPS, por sus siglas en inglés, <i>Behavioral Pain Scale</i>), escala conductual de dolor en no intubados (BPS-NI, por sus siglas en inglés, <i>Behavioral Pain Scale-Non Intubated</i>) y la herramienta de observación del dolor del paciente crítico (CPOT, por sus siglas en inglés, <i>Critical-Care Pain Observation Tool</i>).</p> <p>Familiares o allegados: cuando sea apropiado en pacientes que no pueden comunicarse, puede involucrarse a la familia en el proceso de evaluación del dolor de su ser querido.</p> <p>Mediciones fisiológicas: los signos vitales (frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y end-tidal de CO₂) no son indicadores válidos de dolor en el paciente crítico adulto y solo deberían usarse como alarma para iniciar una evaluación con herramientas apropiadas y validadas, como la comunicación del paciente (cuando sea posible) o una escala de comportamiento (BPS, BPS-NI, CPOT).</p>
Agitación/ sedación	
<p>En pacientes críticos con requerimiento de ventilación mecánica, ¿hay diferencia entre un protocolo basado en la interrupción diaria de la sedación y un protocolo basado en objetivos de sedación manejado por enfermería en términos de capacidad de alcanzar y mantener un nivel superficial de sedación?</p>	<p>En pacientes críticos bajo ventilación mecánica, tanto los protocolos de interrupción diaria de la sedación como los protocolos guiados por objetivo de sedación y manejados por enfermería pueden lograr y mantener un nivel superficial de sedación.</p> <p>Comentarios: se define interrupción diaria de la sedación o prueba de despertar espontáneo como un período de tiempo, cada día, en el que se suspende la infusión de sedantes y los pacientes pueden despertarse y alcanzar un estado vigil o alerta, definido por acciones objetivas, como la apertura ocular al llamado, obedecer órdenes simples y/o un nivel en la escala sedación-agitación (SAS, por sus siglas en inglés, <i>Sedation-Agitation Scale</i>) de 4 a 7 o un nivel en la escala de agitación y sedación de Richmond (RASS, por sus siglas en inglés, <i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i>) de -1 a +1. La sedación guiada por objetivos se define como la implementación de un protocolo manejado por enfermería que determina la selección de drogas y su titulación para lograr un nivel de sedación prescripto como objetivo.</p>
<p>Las herramientas de evaluación objetiva de la sedación (monitores basados en electroencefalograma, variabilidad de la frecuencia cardíaca, actigrafía y potenciales evocados), ¿son útiles en el manejo de la sedación en los pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica?</p>	<p>El monitoreo con índice biespectral (BIS, por sus siglas en inglés, <i>Bispectral Index</i>) parece más apropiado para la titulación de las drogas durante la sedación profunda o bloqueo neuromuscular, a pesar de que existen datos observacionales que sugieren un beneficio potencial también en la sedación superficial.</p> <p>En comparación con el uso de las escalas de evaluación subjetiva, el monitoreo con BIS puede mejorar la titulación de la sedación cuando no puede utilizarse una escala subjetiva.</p>

(Continúa)

TABLA 2. Resumen de las preguntas descriptivas y declaraciones sin calificar (Continuación)

Pregunta descriptiva	Declaración sin calificar
¿Cuáles son las tasas de prevalencia, justificación y resultados (daños y beneficios) asociados con el uso de contención física en pacientes adultos críticamente enfermos con o sin intubación endotraqueal?	La contención física es utilizada en forma frecuente en los pacientes críticos adultos, a pesar de que la prevalencia varía ampliamente entre países. El personal de áreas críticas admite el uso de contención física para evitar auto-extubaciones y remoción de dispositivos médicos, evitar caídas y proteger al personal de pacientes combativos, a pesar de la falta de estudios que demuestran su eficacia y de los interrogantes con respecto a la seguridad de su uso (extubaciones no planificadas, mayor agitación).
Delirium	
¿Cuáles son los factores de riesgos predisponentes y precipitantes que se asocian con la aparición de delirium (incidencia, prevalencia o transición diaria), su duración y severidad en los pacientes críticos adultos?	Existe evidencia fuerte que indica que los siguientes factores de riesgo se asocian con la aparición de delirium en adultos críticamente enfermos: Modificables; uso de benzodiacepinas y transfusiones de sangre. No modificables: mayor edad, demencia, coma previo, motivo de ingreso a la UCI cirugía de emergencia o trauma y mayor puntaje en la escala de evaluación de la fisiología aguda y la salud crónica (APACHE, por sus siglas en inglés, <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>) y la escala de la sociedad americana de anestesiología (ASA, por sus siglas en inglés, <i>American Society of Anesthesiology</i>)
¿Se puede predecir el delirium en pacientes críticos adultos?	Se han validado modelos predictivos que incluyen los factores de riesgo para delirium tanto al ingreso a la UCI como durante las primeras 24 hs de internación, y demostraron ser capaces de predecir la aparición de delirium en pacientes críticos adultos.
¿El nivel de conciencia influencia la evaluación de delirium con herramientas validadas?	El nivel de conciencia puede influenciar la evaluación de delirium utilizando herramientas validadas para tal fin.
¿Cuáles son los resultados a corto y largo plazo del delirium en los pacientes adultos críticos? ¿Tienen una relación de causalidad?	Una evaluación positiva de delirium en los pacientes críticos se asocia fuertemente con deterioro cognitivo a 3 y 12 meses tras el alta de la UCI y puede asociarse con una mayor estadía hospitalaria. Se ha demostrado en forma consistente que el delirium en los pacientes críticos no tiene una asociación con el síndrome de estrés postraumático ni con el estrés post UCI. No hay evidencia consistente de la asociación entre el delirium con la estadía en la UCI, el alta a un lugar distinto al hogar del paciente, depresión, dependencia/funcionalidad o mortalidad.
¿Cuáles son los resultados a corto y largo plazo del delirium rápidamente reversible?	El delirium rápidamente reversible se asocia con resultados similares a los de los pacientes que nunca presentan delirium.
Inmovilización (rehabilitación y movilización)	
En los pacientes críticos adultos, ¿las sesiones de movilización o rehabilitación (ya sea en cama o fuera de la cama) se asocian frecuentemente con efectos adversos o daño al paciente?	No es común que se presenten efectos adversos o daño del paciente durante la movilización o rehabilitación.
¿Qué aspectos del estado clínico de los pacientes críticos adultos son indicadores de seguridad para el inicio de la movilización o rehabilitación (ya sea en cama o fuera de la cama)?	Los indicadores más importantes para el inicio seguro de la movilización o rehabilitación incluyen la estabilidad del aspecto cardiovascular, respiratorio y neurológico. La infusión de drogas vasoactivas y la ventilación mecánica no son barreras para el inicio de la movilización o rehabilitación, asumiendo que el uso de estos tratamientos estabiliza a los pacientes.
¿Qué aspectos del estado clínico de los pacientes críticos adultos son indicadores de la necesidad de suspender la sesión de movilización o rehabilitación (ya sea en cama o fuera de la cama)?	Los indicadores más importantes para detener la sesión de movilización o rehabilitación incluyen la aparición de una nueva inestabilidad cardiovascular, respiratoria o neurológica.

(Continúa)

TABLA 2. Resumen de las preguntas descriptivas y declaraciones sin calificar (Continuación)

Pregunta descriptiva	Declaración sin calificar
Alteración del sueño	
¿Cuál es la diferencia entre el sueño normal y el sueño de los pacientes críticos adultos?	El tiempo total de sueño y la eficiencia del sueño frecuentemente son normales. Aumenta la fragmentación del sueño, la proporción de tiempo en sueño ligero (etapas N1 y N2) y el tiempo de sueño diurno (vs nocturno). La proporción del tiempo en sueño profundo [etapas N3 y sueño con movimientos oculares rápidos (REM, por sus siglas en inglés, <i>Rapid Eye Movement</i>)] es menor. La calidad subjetiva del sueño está disminuida.
¿Es distinto el sueño en los pacientes críticos adultos ante la presencia de delirium (en comparación con quienes no desarrollan delirium)?	La presencia de delirium puede no afectar el tiempo total de sueño, la eficiencia o la fragmentación del sueño. Se desconoce la influencia del delirium sobre la proporción de tiempo transcurrido en sueño superficial (N1 + N2) y sueño profundo (N3). Ante la presencia de delirium disminuye el sueño REM. El delirium se asocia con una mayor disrupción del ciclo circadiano y con un aumento del sueño diurno. Se desconoce si el delirium afecta la calidad subjetiva del sueño referida por los pacientes.
¿Es distinto el sueño de los pacientes críticos con requerimiento de ventilación mecánica (en comparación con los que no están ventilados)?	El uso de ventilación mecánica en los pacientes críticos puede empeorar la fragmentación del sueño, su arquitectura y el ritmo circadiano (sueño diurno) en comparación con el sueño normal, pero estos efectos frecuentemente son variables y no han sido completamente investigados. El uso de ventilación mecánica (en comparación con los períodos sin ventilación mecánica) en los pacientes con insuficiencia respiratoria podría mejorar la eficiencia del sueño y disminuir su fragmentación, pero los datos al respecto son limitados.
¿Cuál es la prevalencia de patrones de sueño inusuales o disociados en los pacientes críticos adultos?	La prevalencia de patrones de sueño inusuales o disociados es altamente variable y depende de las características del paciente.
¿Qué factores de riesgo, previos a la enfermedad crítica, afectan la calidad del sueño en los pacientes adultos?	Es más probable que los pacientes que refieren una mala calidad de sueño habitual y/o el uso de fármacos inductores de sueño refieran mala calidad de sueño en la UCI.
¿Qué factores de riesgo relacionados a la UCI afectan la calidad de sueño de los pacientes críticos?	La calidad del sueño en la UCI se ve afectada por el dolor, estímulos ambientales, interrupciones relacionadas con los cuidados clínicos, factores psicológicos, respiratorios y farmacológicos.
Las alteraciones del sueño y del ritmo circadiano durante la estadía en la UCI, ¿afectan los resultados durante la estadía o tras el alta?	A pesar de que existe asociación entre la calidad del sueño y la aparición de delirium en los pacientes críticos adultos, aún no se ha establecido una relación causa-efecto. La asociación entre la calidad del sueño y la duración de la ventilación mecánica, duración de la estadía en la UCI y mortalidad en UCI permanece incierta. Se desconocen los efectos de la calidad del sueño y las alteraciones del ritmo circadiano sobre los resultados de los pacientes críticos adultos tras el alta de la UCI.

Notas: BIS = análisis, BPS = Behavioral Pain Scale en pacientes intubados (la escala conductual de dolor), BPS-NI = Behavioral Pain Scale en no intubados, CPOT = Critical Care Pain Observation Tool (herramienta de observación del dolor del paciente crítico)

Canadá, el nefopam es una droga poco costosa que se utiliza actualmente en más de 30 países. En pacientes en POP de cirugía cardiovascular, el efecto analgésico del nefopam es similar al del fentanilo EV cuando se administra por medio de una bomba controlada por el paciente, pero genera menos náuseas (37).

Ketamina

Pregunta: ¿Debería utilizarse ketamina como adyuvante de un opioide (vs un opioide en forma aislada) para el tratamiento del dolor en pacientes críticos adultos?

Recomendación: Sugerimos utilizar una dosis baja de ketamina (1-2 ug/kg/hr) como adyuvante al tratamiento con opioides para reducir el consumo de opioides en pacientes cursando POP en la UCI (recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia).

La ketamina EV, aunque ha demostrado reducir el requerimiento de opioides en pacientes cursando POP de cirugía abdominal en la UCI, no ha tenido efectos positivos en la intensidad de dolor reportada por el paciente (38). El menor

consumo de opioides es sólo un resultado que indica un mejor cuidado y mejor resultado centrado en el paciente. Es interesante que la frecuencia de efectos adversos (como náuseas, delirium, alucinaciones, hipoventilación, prurito y sedación) fue similar entre el grupo ketamina y el grupo control. La evidencia para la utilización de ketamina como adyuvante para el tratamiento del dolor del paciente en UCI continúa siendo escasa, a diferencia de los ensayos clínicos que han probado su utilidad en pacientes no internados en UCI.

Fármacos para el dolor neuropático

Pregunta: ¿Debería utilizarse un fármaco para el tratamiento del dolor neuropático (como gabapentina, carbamazepina o pregabalina) como adyuvante de un opioide (vs un opioide en forma aislada) para el tratamiento del dolor en pacientes críticos adultos?

Recomendación: Recomendamos utilizar un fármaco para el tratamiento del dolor neuropático (como gabapentina, carbamazepina o pregabalina) junto con opioides para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes críticos adultos (recomendación fuerte, calidad moderada de evidencia).

Sugerimos utilizar un fármaco para el tratamiento del dolor neuropático (como gabapentina, carbamazepina o pregabalina) asociado a opioides para el manejo del dolor en pacientes adultos internados en UCI en POP de cirugía cardiovascular (recomendación condicional, baja calidad de evidencia).

La medicación para el dolor neuropático como adyuvante a los opioides se ha evaluado en pacientes críticos afectados por el síndrome de Guillain-Barré o que han sido sometidos recientemente a una cirugía cardíaca (39-42). En esas poblaciones, su uso redujo significativamente el consumo de opioides en las primeras 24 hs de iniciado el fármaco. En pacientes en POP de cirugía cardiovascular, esta medicación no redujo el tiempo a la extubación o la UCI-LOS (41,42). Los miembros del panel entienden que estos fármacos están ampliamente disponibles y son de bajo costo, aunque advierten acerca de sus potenciales efectos sedantes y sobre el estado de conciencia, lo que podría limitar su uso en algunos pacientes. Estas drogas sólo están disponibles para administrarse por vía oral, por lo que el paciente debe poder tragar o tener un acceso enteral para recibirlas.

Agitación/Sedación

Es común la administración de sedantes a los pacientes críticos para aliviar la ansiedad y prevenir el daño relacionado con la agitación (2). Estas drogas pueden predisponer a los pacientes a un aumento de la morbilidad (43-46). Además de la indicación específica para el uso de sedantes por parte del equipo tratante, el nivel de sedación actual y subsiguiente de los pacientes debería ser evaluado en forma continua utilizando escalas válidas y confiables (47-49). Las guías del 2013 (2) sugieren tener como objetivo niveles superficiales de sedación o realizar pruebas diarias de interrupción (44, 50-52) y minimizar el uso de benzodiazepinas (53) para mejorar los resultados a corto plazo (por ejemplo, duración de la ventilación mecánica y estadía en la UCI). Adicionalmente, el paradigma de

sedación y las drogas utilizadas para la sedación pueden tener un efecto importante en los resultados post-UCI, incluyendo la mortalidad a los 90 días, la función física y resultados neurocognitivos y psicológicos.

Sedación superficial

Pregunta: En los pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica, independientemente de la droga utilizada ¿la sedación superficial (comparada con la sedación profunda) afecta significativamente los resultados?

Recomendación: En los pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica, sugerimos utilizar sedación superficial (en comparación con sedación profunda) (recomendación condicional, baja calidad de evidencia).

La recomendación sin clasificar de las guías del 2013 asocia el mantener un nivel superficial de sedación con un menor tiempo a la extubación y menor estadía en la UCI (2). A pesar de que las guías anteriores definieron la sedación superficial como un nivel de RASS mayor o igual a -2 y apertura ocular de al menos 10 segundos (50), este nivel de sedación probablemente sea más profundo que lo que se requiere para el manejo de los pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica. No existe una definición universal de sedación profunda. En los estudios evaluados por el panel que utilizaron herramientas, como el RASS (48), se definió sedación superficial como un nivel de RASS de -2 a +1 (o su equivalente utilizando otra escala).

Los resultados evaluados son distintos de aquellos a corto y largo plazo que se evaluaron en las guías de 2013 (2) en tanto contemplan las mediciones posteriores al alta de la UCI. La sedación superficial se asoció con un menor tiempo a la extubación (51, 54, 55) y una menor tasa de traqueostomía (50). La sedación superficial no se asoció con una disminución de la mortalidad a los 90 días (44, 50, 53), prevalencia de delirium (44, 54) incidencia de síndrome de estrés postraumático (31, 50) o auto-extubación (44, 50, 53, 55). No hay ECAs (ensayo clínico aleatorizado) que evalúen el impacto de la sedación superficial en comparación con la sedación profunda sobre la funcionalidad física o cognitiva.

Elección de fármacos

La indicación de sedación, objetivos, farmacología clínica y costos de compra son determinantes importantes de la selección de una droga. Las guías de 2013 sugieren (en forma condicional) utilizar las drogas no benzodiazepínicas (propofol o dexmedetomidina) en preferencia a las benzodiazepinas (midazolam o lorazepam) en los pacientes con requerimiento de ventilación mecánica por mejores resultados a corto plazo, como estadía en UCI, duración de la ventilación mecánica y delirium (2). Para las guías de 2018 (1) consideramos en nuestra evaluación los resultados tanto a corto como a largo plazo.

Preguntas: ¿Debería usarse propofol, en comparación con una benzodiazepina, para la sedación de pacientes adultos bajo ventilación mecánica?

¿Debería usarse dexmedetomidina, en comparación con una benzodiazepina, para la sedación de pacientes adultos con ventilación mecánica?

¿Debería usarse dexmedetomidina, en comparación con propofol, para la sedación de pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica?

Recomendación: Sugerimos el uso de propofol o dexmedetomidina en lugar de benzodiazepinas para la sedación de pacientes adultos con requerimiento de ventilación mecánica (recomendación condicional, evidencia de baja calidad).

Evaluamos el efecto del uso de propofol en comparación con benzodiazepinas, dexmedetomidina en comparación con benzodiazepinas y propofol comparado con dexmedetomidina en tres análisis individuales, con respecto a los resultados que se consideran críticos. En la mayoría de los trabajos, las benzodiazepinas se administraron en forma continua. Combinamos los trabajos que utilizaron midazolam y lorazepam. Se consideró clínicamente significativa una disminución en el tiempo a sedación superficial de, al menos, 4 horas y del tiempo a la extubación de, al menos, 8 a 12 horas (un turno de enfermería).

En comparación con las benzodiazepinas, el uso de propofol se asoció con menor tiempo a la sedación superficial en siete ECAs (56-62) y un menor tiempo a la extubación en nueve ECAs (56, 57, 61, 67). Solo un ECA evaluó delirium y no encontró diferencias (61). Sin datos para el resto de los resultados críticos. A pesar de que el propofol se asoció con un mayor riesgo de auto-extubación el intervalo de confianza para este resultado fue amplio y sigue siendo incierto si esto derivó en detrimento del paciente (requerimiento de reintubación).

La dexmedetomidina, en comparación con la infusión de benzodiazepinas (solo un trabajo utilizó bolos intermitentes), se asoció con una menor duración de la ventilación mecánica en cinco ECAs (53, 67-70) y de la estadía en la UCI en tres ECAs (53, 68, 71). Los estudios “Seguridad y eficacia de la dexmedetomidina en comparación con midazolam” (SEDCOM, por sus siglas en inglés, *Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam*) (53) y “Maximizando la eficacia de la sedación por objetivos y disminuyendo la disfunción neurológica” (MENDS, por sus siglas en inglés, *Maximizing Efficacy of Targeted Sedation and Reducing Neurological Dysfunction*) (68) demostraron una mayor incidencia de bradicardia en el grupo dexmedetomidina, pero en ninguno se requirió de alguna intervención para la misma.

Evaluamos tres ECAs que compararon dexmedetomidina con propofol y en ninguno de los tres encontraron diferencias en el tiempo a la extubación (67, 69, 72). No se encontraron datos para los otros resultados críticos. Un solo ECA, el estudio “Propofol Versus Dexmedetomidina” (PRODEX), mostró una disminución en la incidencia de delirium con dexmedetomidina, en una única evaluación a las 48 hs del cierre de la sedación (69). Los pacientes tenían una comunicación más efectiva con el uso de dexmedetomidina que con propofol (69). No se reportaron diferencias en los eventos de bradicardia o hipotensión entre los pacientes sedados con dexmedetomidina y propofol (69).

No se evaluaron los aspectos económicos de la selección de drogas, dado que los costos de compra tanto de propofol como de dexmedetomidina son menores que cuando fueron

estudiados inicialmente. Se consideró aceptable y posible la incorporación de propofol y dexmedetomidina a la práctica, aunque se reconoce que la dexmedetomidina no es la droga de preferencia como único agente cuando se requiere sedación profunda (con o sin bloqueo neuromuscular). Los miembros del panel consideraron que las consecuencias buscadas y no intencionales del propofol (en comparación con la dexmedetomidina) están equilibradas, por lo que emitieron una recomendación condicional sobre el uso de cualquiera de las dos drogas para la sedación de los pacientes adultos.

Delirium

El delirium es frecuente en los pacientes adultos críticamente enfermos. El delirium es un diagnóstico clínico. La mayoría de los trabajos detectan su presencia con herramientas de evaluación como el método para la evaluación de la confusión para la UCI (CAM-ICU, por sus siglas en inglés, *Confusion Assessment Method for the ICU*) o la lista de cotejo para la detección del delirium en cuidados intensivos (ICDSC, por sus siglas en inglés, *Intensive Care Delirium Screening Checklist*) (73, 74). El delirium puede ser perturbador para los pacientes afectados y sus familiares y se asocia con un peor resultado cognitivo, aumento de la estadía en UCI y hospitalaria y mayores costos (75).

Prevención y tratamiento no farmacológicos de intervenciones múltiples

Pregunta: ¿Debería usarse una estrategia no farmacológica de intervenciones múltiples (en comparación con no usar dicha estrategia) para disminuir el delirium en pacientes críticos adultos?

Recomendación: Sugerimos utilizar una estrategia no farmacológica de intervenciones múltiples enfocada en (pero no limitada a) disminuir los factores de riesgo modificables para el delirium, mejorar la cognición, optimizar el sueño, la movilización, la audición y la visión en los pacientes adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, baja calidad de evidencia).

Comentarios: Las intervenciones múltiples incluyen (pero no se limitan a) estrategias para disminuir o acortar el delirium (por ejemplo, reorientación, estimulación cognitiva, uso de relojes), mejorar el sueño (minimizando la luz y el sonido), mejorar la vigilia (disminuyendo la sedación), reducir la inmovilización (movilización o rehabilitación temprana) y disminuir los déficits auditivos y/o visuales (permitir el uso de dispositivos como audífonos y anteojos).

Los estudios acerca de las intervenciones múltiples, muchos de los cuales no son aleatorizados, evaluaron paquetes de intervenciones. En general, la implementación de tales estrategias redujo en forma significativa el delirium (76, 80). Además, también disminuyeron la duración del delirium en aquellos pacientes que lo desarrollaron (79), la estadía en la UCI (76) y la mortalidad hospitalaria (77). Otro enfoque de intervenciones múltiples, el paquete de medidas ABCDE (coordinación entre el despertar y la ventilación espontánea, la evaluación y manejo del delirium y la movilización temprana) se asoció en

forma significativa con menor delirium en un estudio de antes y después (81). Cuando se evaluó en un estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico, de tipo antes y después, una forma revisada y extendida del paquete de medidas ABCDEF (que cambia la “A” por evaluación y tratamiento del dolor e incluye la “F” de participación familiar) en el que el delirium también fue evaluado utilizando el CAM-ICU, un análisis ajustado mostró que la mejoría en la implementación del paquete de medidas se asocia significativamente con una disminución de la mortalidad y más días libres de coma y delirium en la UCI (82). En estos estudios de intervenciones no farmacológicas no se informaron efectos adversos.

Tratamiento del delirium

Pregunta: ¿Debería utilizarse algún fármaco (en comparación con no usarlo) para el “tratamiento” del delirium en todos los pacientes adultos críticamente enfermos con delirium?

Antipsicóticos/estatinas

Recomendación: Sugerimos no utilizar en forma rutinaria haloperidol, antipsicóticos atípicos o un inhibidor de la 3-hidroxi 3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) para el tratamiento del delirium (recomendación condicional, baja calidad de evidencia).

Un total de 6 ECAs fueron revisados para esta pregunta: haloperidol (n = 2) (83,84), antipsicóticos atípicos [quetiapina (n = 1) (83), ziprasidona (n = 1) (81), olanzapina (n = 1) (84), rosuvastatina (n = 1) (87)]. La evidencia sugiere que el uso del antipsicótico típico haloperidol, antipsicóticos atípicos o estatinas no se asoció con menor duración de delirium, de ventilación mecánica, estadía en la UCI o mortalidad.

A pesar de que esta recomendación desalienta el uso “rutinario” de drogas antipsicóticas en el tratamiento del delirium, puede requerirse el uso a corto plazo de haloperidol o antipsicóticos atípicos, a pesar de la falta de evidencia, en aquellos pacientes con estrés significativo secundario a los síntomas de delirium, como alucinaciones o ideas delirantes asociadas con miedo o que tienen delirium con agitación que puede resultar en un peligro para sí mismos o para otros (88). Sin embargo, inmediatamente tras la resolución de los síntomas estresantes deberían discontinuarse las drogas antipsicóticas.

Dexmedetomidina

Recomendación: Sugerimos usar dexmedetomidina para el tratamiento del delirium en pacientes adultos bajo ventilación mecánica en quienes la agitación retrasa la desvinculación o extubación (recomendación condicional, baja calidad de evidencia).

Un solo ECA evaluó el rol de la dexmedetomidina en el tratamiento de la agitación que retrasa la desvinculación de la ventilación mecánica (89). De 21500 pacientes elegibles de 15 UCIs se incluyeron 71 pacientes y se terminó en forma temprana porque se gastaron todos los fondos (aportados por el fabricante de dexmedetomidina) (89). A pesar de que la dexmedetomidina (en comparación con placebo) se asoció con un pequeño, pero estadísticamente significativo, aumento en las horas libres de ventilación mecánica dentro de los primeros 7

días de la randomización, su uso no afectó la estadía en UCI ni hospitalaria o el destino del paciente tras el alta hospitalaria.

Inmovilidad (rehabilitación y movilidad)

Con frecuencia los sobrevivientes de una enfermedad crítica experimentan secuelas a largo plazo, incluida la debilidad muscular adquirida en la UCI (DAUCI). Entre el 25 y el 50 % de los enfermos críticos suelen presentar DAUCI (90) y esta se asocia con deterioro en la sobrevida a largo plazo, en la función física y en la calidad de vida de los pacientes (91-93). Un factor de riesgo importante para la DAUCI es el reposo en cama (91, 94). La seguridad, la viabilidad y los beneficios de la rehabilitación y de la movilización, implementados en el entorno de la UCI se han evaluado como un medio potencial para mitigar la DAUCI y el deterioro de la función física. Como se destaca en las guías de 2013 (2), la rehabilitación/movilización puede ser beneficiosa como estrategia para el manejo del delirio. Además, existen asociaciones importantes entre la utilización de analgesia y de sedación, y el nivel de dolor y sedación tienen influencia sobre si los pacientes participan en la rehabilitación/movilización en la UCI (95).

Pregunta: En adultos críticamente enfermos, ¿la rehabilitación o movilización (realizada ya sea dentro o fuera de la cama) es beneficiosa para mejorar los resultados del paciente, de la familia o del sistema de salud en comparación con la atención habitual, una intervención de rehabilitación/movilización diferente, placebo o una intervención “simulada”?

Recomendación: Sugerimos realizar rehabilitación o movilización en adultos críticamente enfermos (recomendación condicional, evidencia de baja calidad).

Observaciones: La rehabilitación es un “conjunto de intervenciones diseñadas para optimizar el funcionamiento y reducir la discapacidad en personas con problemas de salud”. La movilización es un tipo de intervención dentro de la rehabilitación que facilita el movimiento de los pacientes y consume energía con el objetivo de mejorar los resultados de los pacientes. Esta recomendación apoya la realización de intervenciones de rehabilitación/movilización por sobre la atención habitual o intervenciones similares con una duración o frecuencia reducida, o de inicio tardío. La implementación de esta recomendación se verá influenciada por cuestiones relacionadas a la viabilidad, en particular en relación con la variabilidad en la disponibilidad de personal y recursos adecuados para llevar a cabo las intervenciones de rehabilitación/movilización en las UCI.

Identificamos un total de 16 ECAs (96-111) que cumplieron con los criterios de elegibilidad e informaron sobre cinco resultados principales.

La rehabilitación/movilización mejoró significativamente la fuerza muscular al alta de la UCI (99-101, 103, 105, 111) y redujo significativamente la duración de la ventilación mecánica (96-100, 102, 104, 107). En cuatro ECAs se observó una mejora moderada, pero no significativa, en la calidad de vida relacionada con la salud medida con el instrumento SF-36 dentro de los 2 meses del alta hospitalaria (103, 107-109).

La rehabilitación/movilización no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad hospitalaria (96, 98-109, 112) ni en las medidas de función física a corto plazo (96, 102, 105, 107, 110). Según cinco ensayos y ocho estudios observacionales la incidencia de eventos adversos para los pacientes fue muy baja. Tres resultados adicionales (función cognitiva, salud mental y tiempo de retorno al trabajo e impacto económico relacionado) no pudieron evaluarse debido a la falta de datos.

La rehabilitación/movilización fue juzgada como factible, aceptable para las partes interesadas y es probable que sea costo-efectiva según los datos preliminares. Además, la evidencia indirecta (112), junto con una discusión entre los miembros del panel (incluido un paciente de la UCI como representante), sugiere que los pacientes valoran los beneficios de rehabilitación/movilización (113). Dado el pequeño beneficio de las intervenciones de rehabilitación/movilización (realizadas dentro o fuera de la cama) y la baja calidad en general de la evidencia, los miembros del panel estuvieron de acuerdo en que los efectos deseados para los pacientes probablemente superen a los no deseados.

Trastornos del sueño

La mala calidad del sueño es una queja frecuente y una fuente de estrés para muchos pacientes críticos (114, 115). Los trastornos del sueño en la UCI pueden ser graves y se caracterizan por fragmentación, alteración de los ritmos circadianos, incremento del sueño ligero (estadío N1) y disminución de las etapas de ondas lentas (N3) y movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*) (116). La interrelación entre la medicación, la enfermedad crítica, el delirium, la perfusión cerebral y el sueño es compleja pero importante y es creciente el interés en su investigación. Además del estrés emocional, se ha hipotetizado que la privación de sueño contribuye al delirium en UCI (117), al incremento de la duración de la ventilación mecánica (116), a la alteración de la función inmunológica (118) y a la disfunción neurocognitiva.

Intervenciones farmacológicas

Pregunta: ¿Debería utilizarse medicación para favorecer el sueño (melatonina, dexmedetomidina o propofol) (vs. no emplear medicación) para mejorar el sueño de los adultos críticamente enfermos?

Melatonina

Recomendación: No realizamos ninguna recomendación en torno al uso de melatonina para mejorar el sueño de los adultos críticamente enfermos. (Sin recomendación, muy baja calidad de evidencia). Se revisaron tres ensayos clínicos (placebo-control), n=60 que evaluaban la administración nocturna de melatonina (119-121). Dos de los estudios (120, 121) reportaron una pequeña mejoría en la calidad del sueño, pero el panel determinó que los datos eran insuficientes para garantizar una recomendación. La fabricación de melatonina en los Estados Unidos no está regulada por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, *Food and Drugs Administration*, por sus siglas en inglés). Preocupaciones en torno a la calidad y consistencia del producto han evitado que muchos hospitales

la incluyeran en sus formularios. La melatonina, sin embargo, se asocia a relativamente pocos efectos adversos (sedación leve y cefalea) y tiene bajo costo.

Dexmedetomidina

Recomendación: No hacemos ninguna recomendación en torno al uso de dexmedetomidina durante la noche para mejorar la calidad del sueño (Sin recomendación, evidencia de baja calidad). Dos ensayos clínicos (n=74) compararon dexmedetomidina con placebo en pacientes críticos con ventilación mecánica (122) y sin ventilación mecánica que no requerían infusión continua de sedantes (123). La dexmedetomidina (vs. placebo) incrementó el estadío 2 del sueño y disminuyó el 1 en ambos estudios, sin embargo ninguno demostró una disminución de la fragmentación del sueño ni un incremento del sueño profundo o REM. Un tercer estudio observacional, no incluido en nuestro análisis, corroboró estos hallazgos en relación a la arquitectura del sueño y mostró preservación del ciclo día-noche cuando se administró dexmedetomidina nocturna en pacientes de la UCI ventilados mecánicamente (124). Si la administración de una infusión de sedación está indicada en un paciente crítico, hemodinámicamente estable, durante la noche, la dexmedetomidina parece una alternativa razonable dado su potencial para mejorar la arquitectura del sueño.

Propofol

Recomendación: Sugerimos no emplear propofol para mejorar el sueño de los adultos críticamente enfermos (Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)

Dos ensayos clínicos, compararon propofol con benzodiazepinas (125, 126), y uno lo comparó con placebo (127). No se demostró que mejorara el sueño cuando se empleó propofol en comparación con placebo. Es más, el propofol se asoció con supresión del REM, efectos adversos hemodinámicos y depresión respiratoria en algunos casos con requerimiento de ventilación mecánica. Aunque no recomendamos utilizar propofol para el sólo efecto de mejorar el sueño de los pacientes críticos, esta recomendación no está dirigida a su uso en sedación continua o para la realización de procedimientos.

Protocolos para promover el sueño

Pregunta: ¿Debería utilizarse un protocolo de promoción del sueño para mejorar su calidad en los adultos críticamente enfermos?

Recomendación: Sugerimos el empleo de protocolos multimodales para promover el sueño de los pacientes adultos críticamente enfermos (Recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia).

Los protocolos elegibles para promover el sueño variaron en su composición. Todos incluían ofrecer a los pacientes tapones para los oídos y antifaces (128-131), y dos incluyeron el uso de música relajante (128, 130). Entre los dos que involucraban una combinación más compleja de intervenciones (128, 131), uno especificaba una guía farmacológica que desalentaba el uso de medicación sedante, con efectos adversos sobre el sueño conocidos o que precipite la aparición de delirium; e introdujo intervenciones en etapas durante un

período de 5 meses (128). En todos los estudios, los protocolos se aplicaron a todos los pacientes de UCI y no estuvieron dirigidos al subgrupo de pacientes de los que se conoce que tienen peor calidad del sueño. Un pequeño ensayo clínico en pacientes con cirugía cardiovascular a cielo abierto demostró que los tapones para los oídos, los antifaces y la música relajante mejoraron la calidad de sueño autopercebida (129). De los tres estudios observacionales de tipo antes y después, uno, realizado en una población heterogénea de pacientes críticos, reportó mejorías (131), mientras que los otros dos no (128, 130). El análisis combinado de los tres estudios demostró una reducción general de la prevalencia de delirium con el uso de protocolos para promover el sueño. Cuáles de las intervenciones, o combinación de las mismas, son efectivas para mejorar el sueño y reducir el delirium, no pueden discernirse de los estudios arriba mencionados.

RESUMEN

Este resumen ejecutivo, auspiciado por la Sociedad Americana de Cuidados Críticos (SCCM), concentra los aspectos más significativos y novedosos, de cada sección de las guías PADIS que los médicos y otros profesionales de la salud, además de administradores, deben considerar a la hora de intentar mejorar el cuidado que se brinda a los pacientes críticos adultos. Cada recomendación tiene detrás un proceso muy riguroso de evaluación de la información, debate y discusión, que además remite a la experiencia con el paciente y del paciente; proceso que se realizó en conjunto entre los panelistas y pacientes involucrados. Creemos que las guías PADIS 2018 (1) fomentarán un mejor cuidado del paciente en las áreas de analgesia, agitación/sedación, delirium, inmovilidad y alteración del sueño, además de estimular la realización de trabajos de investigación pragmáticos y centrados en el paciente en cada una de las áreas de interés.

REFERENCIAS

- Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, 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–e873
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al; American College of Critical Care Medicine: 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
- Balas MC, Weinhouse GL, Denehy L, et al: Interpreting and Implementing the 2018 Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption Clinical Practice Guideline. *Crit Care Med* 2018; 46:1464–1470
- Devlin JW, Skrobik Y, Rochweg B, et al: Methodological Innovation in Creating Clinical Practice Guidelines: Insights From the 2018 Society of Critical Care Medicine Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption Guideline Effort. *Crit Care Med* 2018; 46:1457–1463
- Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, et al: Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg* 2010; 111:451–463
- Vervest AC, Schimmel GH: Taxonomy of pain of the IASP. *Pain* 1988; 34:318–321
- de Jong A, Molinari N, de Lattre S, et al: Decreasing severe pain and serious adverse events while moving intensive care unit patients: A prospective interventional study (the NURSE-DO project). *Crit Care* 2013; 17:R74
- Georgiou E, Hadjibalassi M, Lambrinou E, et al: The impact of pain assessment on critically ill patients' outcomes: A systematic review. *Biomed Res Int* 2015; 2015:503830
- Puntillo KA, Naidu R: Chronic pain disorders after critical illness and ICU-acquired opioid dependence: Two clinical conundra. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22:506–512
- Macintyre PE, Huxtable CA, Flint SL, et al: Costs and consequences: A review of discharge opioid prescribing for ongoing management of acute pain. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42:558–574
- Payen JF, Bosson JL, Chanques G, et al; DOLOREA Investigators: Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: A post hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology* 2009; 111:1308–1316
- Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–2615
- Quenet JP, Ladoire S, Devoucoux F, et al: Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:2031–2036
- Robinson BR, Mueller EW, Henson K, et al: An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma* 2008; 65:517–526
- Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al: Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34:1691–1699
- Berger MM, Davadant M, Marin C, et al: Impact of a pain protocol including hypnosis in major burns. *Burns* 2010; 36:639–646
- Aday AW, Dell'orfanio H, Hirning BA, et al: Evaluation of a clinical pathway for sedation and analgesia of mechanically ventilated patients in a cardiac intensive care unit (CICU): The Brigham and Women's Hospital Levine CICU sedation pathways. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013; 2:299–305
- Awissi DK, Bégin C, Moisan J, et al: I-SAVE study: Impact of sedation, analgesia, and delirium protocols evaluated in the intensive care unit: An economic evaluation. *Ann Pharmacother* 2012; 46:21–28
- Diby M, Romand JA, Frick S, et al: Reducing pain in patients undergoing cardiac surgery after implementation of a quality improvement postoperative pain treatment program. *J Crit Care* 2008; 23:359–371
- Egerod I, Jensen MB, Herling SF, et al: Effect of an analgo-sedation protocol for neurointensive patients: A two-phase interventional non-randomized pilot study. *Crit Care* 2010; 14:R71
- Erdek MA, Pronovost PJ: Improving assessment and treatment of pain in the critically ill. *Int J Qual Health Care* 2004; 16:59–64
- Faust AC, Rajan P, Sheperd LA, et al: Impact of an analgesia-based sedation protocol on mechanically ventilated patients in a medical intensive care unit. *Anesth Analg* 2016; 123:903–909
- MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, et al: A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000; 20:662–672
- Park G, Lane M, Rogers S, et al: A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. *Br J Anaesth* 2007; 98:76–82
- Tedders KM, McNorton KN, Edwin SB: Efficacy and safety of analgo-sedation with fentanyl compared with traditional sedation with propofol. *Pharmacotherapy* 2014; 34:643–647
- van Gulik L, Ahlers SJ, Brkić Z, et al: Improved analgesia after the realisation of a pain management programme in ICU patients after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:900–905
- van Valen R, van Vuuren H, van Domburg RT, et al: Pain management after cardiac surgery: Experience with a nurse-driven pain protocol. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2012; 11:62–69
- Breen D, Karabinis A, Malbrain M, et al: Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: A randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care* 2005; 9:R200–R210
- Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, et al: Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard

- hyp-notic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: A randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care* 2004; 8:R268–R280
30. Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, et al; UltiSAFE Investigators: Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: A centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive Care Med* 2009; 35:291–298
 31. Strøm T, Martinussen T, Toft P: A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: A randomised trial. *Lancet* 2010; 375:475–480
 32. White PF, Kehlet H, Neal JM, et al; Fast-Track Surgery Study Group: The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: From multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg* 2007; 104:1380–1396
 33. Cattabriga I, Pacini D, Lamazza G, et al: Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: A double blind randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:527–531
 34. Memis D, Inal MT, Kavalci G, et al: Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit. *J Crit Care* 2010; 25: 458–462
 35. Cantais A, Schnell D, Vincent F, et al: Acetaminophen-induced changes in systemic blood pressure in critically ill patients: Results of a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2016; 44:2192–2198
 36. Beloeil H, Delage N, Nègre I, et al: The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: A prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg* 2004; 98:395–400
 37. Kim K, Kim WJ, Choi DK, et al: The analgesic efficacy and safety of nefopam in patient-controlled analgesia after cardiac surgery: A randomized, double-blind, prospective study. *J Int Med Res* 2014; 42:684–692
 38. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, et al: The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003; 97:843–847
 39. Pandey CK, Bose N, Garg G, et al: Gabapentin for the treatment of pain in Guillain-Barré syndrome: A double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 2002; 95:1719–1723
 40. Pandey CK, Raza M, Tripathi M, et al: The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barré syndrome patients in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2005; 101:220–225
 41. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammarén E, et al: Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: A randomized placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2011; 106:873–881
 42. Joshi SS, Jagadeesh AM: Efficacy of perioperative pregabalin in acute and chronic post-operative pain after off-pump coronary artery bypass surgery: A randomized, double-blind placebo controlled trial. *Ann Card Anaesth* 2013; 16:180–185
 43. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al: Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33:66–73
 44. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group: Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724–731
 45. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al: Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104:21–26
 46. Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, et al: Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med* 2015; 41: 2130–2137
 47. Brattebø G, Hofoss D, Flaatten H, et al: Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 2002; 324: 1386–1389
 48. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al: The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1338–1344
 49. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, et al: Validating the Sedation-Agitation Scale with the bispectral index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001; 27:853–858
 50. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471–1477
 51. Treggiari MM, Romand JA, Yanez ND, et al: Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med* 2009; 37:2527–2534
 52. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126–134
 53. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA* 2009; 301:489–499
 54. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: A pilot study. *Crit Care Med* 2013; 41:1983–1991
 55. Bugeo G, Tobar E, Aguirre M, et al: The implementation of an analgesia-based sedation protocol reduced deep sedation and proved to be safe and feasible in patients on mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 25:188–196
 56. Carrasco G, Molina R, Costa J, et al: Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest* 1993; 103:557–564
 57. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, et al: Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: Results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 1996; 24:932–939
 58. Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, et al: Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: A randomized prospective comparison. *Intensive Care Med* 1997; 23:1258–1263
 59. Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL, et al: Propofol versus midazolam: Safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg* 1998; 86:1219–1224
 60. Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vazquez D, et al: Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of trauma-tized critically ill patients: Efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 2000; 28:3612–3619
 61. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, et al: Long-term sedation in intensive care unit: A randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 2011; 37:933–941
 62. Zhou Y, Jin X, Kang Y, et al: Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: A prospective, randomized study. *Crit Care* 2014; 18:R122
 63. Boeke A, Lauwers J, Schurink G: A pilot study to compare the use of propofol and midazolam for long-term sedation. *J Drug Dev* 1989; 2:71–72
 64. Barrientos-Vega R, Mar Sánchez-Soria M, Morales-García C, et al: Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: Impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1997; 25:33–40
 65. Costa J, Cabré L, Molina R, et al: Cost of ICU sedation: Comparison of empirical and controlled sedation methods. *Clin Intensive Care* 1994; 5:17–21
 66. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, et al; Study Investigators: Propofol vs midazolam for ICU sedation: A Canadian multicenter randomized trial. *Chest* 2001; 119:1151–1159
 67. Srivastava VK, Agrawal S, Kumar S, et al: Comparison of dexmedetomidine, propofol and midazolam for short-term sedation in postoperatively mechanically ventilated neurosurgical patients. *J Clin Diagn Res* 2014; 8:GC04–GC07

68. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al: Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2644–2653
69. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al; Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators: Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307:1151–1160
70. MacLaren R, Preslaski CR, Mueller SW, et al: A randomized, double-blind pilot study of dexmedetomidine versus midazolam for intensive care unit sedation: Patient recall of their experiences and short-term psychological outcomes. *J Intensive Care Med* 2015; 30:167–175
71. Xu JB, Wang YZ, Shi QS: A combined protocol for dexmedetomidine used in prolonged sedation in intensive care unit. *Mod Med J Chin* 2012; 14:20–22
72. Herr DL, Sum-Ping ST, England M: ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: Dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17:576–584
73. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al: Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29:1370–1379
74. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al: Intensive Care Delirium Screening Checklist: Evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27:859–864
75. Slooter AJ, Van De Leur RR, Zaal JJ: Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol* 2017; 141:449–466
76. Foster J, Kelly M: A pilot study to test the feasibility of a nonpharmacologic intervention for the prevention of delirium in the medical intensive care unit. *Clin Nurse Spec* 2013; 27:231–238
77. Moon KJ, Lee SM: The effects of a tailored intensive care unit delirium prevention protocol: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2015; 52:1423–1432
78. Colombo R, Corona A, Praga F, et al: A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. *Minerva Anestesiol* 2012; 78:1026–1033
79. Hanison J, Conway D: A multifaceted approach to prevention of delirium on intensive care. *BMJ Qual Improv Rep* 2015; 11:4
80. Rivosecchi RM, Kane-Gill SL, Svec S, et al: The implementation of a nonpharmacologic protocol to prevent intensive care delirium. *J Crit Care* 2016; 31:206–211
81. Balas MC, Burke WJ, Gannon D, et al: Implementing the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle into everyday care: Opportunities, challenges, and lessons learned for implementing the ICU Pain, Agitation, and Delirium Guidelines. *Crit Care Med* 2013; 41:S116–S127
82. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW: Improving hospital survival and reducing brain dysfunction at seven California community hospitals: Implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6,064 patients. *Crit Care Med* 2017; 45:171–178
83. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, et al; MIND Trial Investigators: Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: The MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2010; 38:428–437
84. Page VJ, Ely EW, Gates S, et al: Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1:515–523
85. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al: Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; 38:419–427
86. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, et al: Olanzapine vs haloperidol: Treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 2004; 30:444–449
87. Needham DM, Colantuoni E, Dinglas VD, et al: Rosuvastatin versus placebo for delirium in intensive care and subsequent cognitive impairment in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: An ancillary study to a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:203–212
88. Devlin JW, Smithburger P, Kane JM, et al: Intended and unintended consequences of constraining clinician prescribing: The case of anti-psychotics. *Crit Care Med* 2016; 44:1805–1807
89. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al; DAHLIA Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:1460–1468
90. Denehy L, Lanphere J, Needham DM: Ten reasons why ICU patients should be mobilized early. *Intensive Care Med* 2017; 43:86–90
91. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, et al: Physical complications in acute lung injury survivors: A two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med* 2014; 42:849–859
92. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, et al: Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:410–420
93. Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, et al: Muscle weakness and 5-year survival in acute respiratory distress syndrome survivors. *Crit Care Med* 2017; 45:446–453
94. Needham DM, Wozniak AW, Hough CL, et al; National Institutes of Health NHLBI ARDS Network: Risk factors for physical impairment after acute lung injury in a national, multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1214–1224
95. Kamdar BB, Combs MP, Colantuoni E, et al: The association of sleep quality, delirium, and sedation status with daily participation in physical therapy in the ICU. *Crit Care* 2016; 19:261
96. Brummel NE, Girard TD, Ely EW, et al: Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: The Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACT-ICU) trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:370–379
97. Patman S, Sanderson D, Blackmore M: Physiotherapy following cardiac surgery: Is it necessary during the intubation period? *Aust J Physiother* 2001; 47:7–16
98. Morris PE, Goad A, Thompson C, et al: Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008; 36:2238–2243
99. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874–1882
100. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, et al: Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuropathy: A randomized parallel intervention trial. *Crit Care* 2010; 14:R74
101. Dantas CM, Silva PF, Siqueira FH, et al: Influence of early mobilization on respiratory and peripheral muscle strength in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2012; 24:173–178
102. Denehy L, Skinner EH, Edbrooke L, et al: Exercise rehabilitation for patients with critical illness: A randomized controlled trial with 12 months of follow-up. *Crit Care* 2013; 17:R156
103. Ali MS, Talwar D, Jain SK: The effect of a short-term pulmonary rehabilitation on exercise capacity and quality of life in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2014; 56:13–19
104. Dong ZH, Yu BX, Sun YB, et al: Effects of early rehabilitation therapy on patients with mechanical ventilation. *World J Emerg Med* 2014; 5:48–52
105. Kayambu G, Boots R, Paratz J: Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: A pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2015; 41:865–874
106. Kho ME, Truong AD, Zanni JM, et al: Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: A randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment. *J Crit Care* 2015; 30:32–39
107. Moss M, Nordon-Craft A, Malone D, et al: A randomized trial of an intensive physical therapy program for patients with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:1101–1110
108. Morris PE, Berry MJ, Files DC, et al: Standardized rehabilitation and hospital length of stay among patients with acute respiratory failure: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:2694–2702

109. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, et al: Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med* 2009; 37:2499–2505
110. Yosef-Brauner O, Adi N, Ben Shahar T, et al: Effect of physical therapy on muscle strength, respiratory muscles and functional parameters in patients with intensive care unit-acquired weakness. *Clin Respir J* 2015; 9:1–6
111. Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, et al: Trial of Early Activity and Mobilization Study Investigators: A binational multicenter pilot feasibility randomized controlled trial of early goal-directed mobilization in the ICU. *Crit Care Med* 2016; 44:1145–1152
112. Burns KE, Jacob SK, Aguirre V, et al: Stakeholder engagement in trial design: Survey of visitors to critically ill patients regarding preferences for outcomes and treatment options during weaning from mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:1962–1968
113. Eakin MN, Patel Y, Mendez-Tellez P, et al: Patients' outcomes after acute respiratory failure: A qualitative study with the PROMIS framework. *Am J Crit Care* 2017; 26:456–465
114. Simini B: Patients' perceptions of intensive care. *Lancet* 1999; 354:571–572
115. Helton MC, Gordon SH, Nunnery SL: The correlation between sleep deprivation and the intensive care unit syndrome. *Heart Lung* 1980; 9:464–468
116. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, et al: Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:984–986
117. Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD, et al: Sleep disturbances in the critically ill patients: Role of delirium and sedative agents. *Minerva Anestesiol* 2011; 77:604–612
118. Benca RM, Quintas J: Sleep and host defenses: A review. *Sleep* 1997; 20:1027–1037
119. Bourne RS, Mills GH, Minelli C: Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: Encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R52
120. Shilo L, Dagan Y, Smorjick Y, et al: Effect of melatonin on sleep quality of COPD intensive care patients: A pilot study. *Chronobiol Int* 2000; 17:71–76
121. Ibrahim MG, Bellomo R, Hart GK, et al: A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit Care Resusc* 2006; 8:187–191
122. Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, et al: Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: A pilot study. *Anesthesiology* 2014; 121:801–807
123. Wu XH, Cui F, Zhang C, et al: Low-dose dexmedetomidine improves sleep quality pattern in elderly patients after noncardiac surgery in the intensive care unit: A pilot randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2016; 125:979–991
124. Oto J, Yamamoto K, Koike S, et al: Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Med* 2012; 38:1982–1989
125. Kondili E, Alexopoulou C, Xirouchaki N, et al: Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: A physiological study. *Intensive Care Med* 2012; 38:1640–1646
126. Treggiari-Venzi M, Borgeat A, Fuchs-Buder T, et al: Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: Effects on sleep quality, anxiety and depression. *Intensive Care Med* 1996; 22:1186–1190
127. Engelmann C, Wallenborn J, Olthoff D, et al: Propofol versus flunitrazepam for inducing and maintaining sleep in postoperative ICU patients. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18:212–219
128. Kamdar BB, King LM, Collop NA, et al: The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med* 2013; 41:800–809
129. Hu RF, Jiang XY, Zeng YM, et al: Effects of earplugs and eye masks on nocturnal sleep, melatonin and cortisol in a simulated intensive care unit environment. *Crit Care* 2010; 14:R66
130. Li SY, Wang TJ, Vivienne Wu SF, et al: Efficacy of controlling nighttime noise and activities to improve patients' sleep quality in a surgical intensive care unit. *J Clin Nurs* 2011; 20:396–407
131. Patel J, Baldwin J, Bunting P, et al: The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia* 2014; 69:540–549
132. Muller L, Chanques G, Bourgaux C, et al: Impact of the use of propofol remifentanyl goal-directed sedation adapted by nurses on the time to extubation in mechanically ventilated ICU patients: The experience of a French ICU. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27:481.e1–481.e8
133. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, et al: Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30:746–752